



## LA MALADIE D'ALZHEIMER

Sonya Norris  
Division des sciences et de la technologie

Le 2 octobre 2002

---

---

PARLIAMENTARY RESEARCH BRANCH  
DIRECTION DE LA RECHERCHE PARLEMENTAIRE

**La Direction de la recherche parlementaire de la Bibliothèque du Parlement travaille exclusivement pour le Parlement, effectuant des recherches et fournissant des informations aux parlementaires et aux comités du Sénat et de la Chambre des communes. Entre autres services non partisans, elle assure la rédaction de rapports, de documents de travail et de bulletins d'actualité. Les attachés de recherche peuvent en outre donner des consultations dans leurs domaines de compétence.**

**THIS DOCUMENT IS ALSO  
PUBLISHED IN ENGLISH**

## TABLE DES MATIÈRES

	<b>Page</b>
CONTEXTE.....	1
LA MALADIE D'ALZHEIMER .....	2
A. Description clinique.....	2
B. Évolution.....	3
C. Diagnostic .....	3
L'AMPLEUR DU PROBLÈME.....	4
A. Nombre de personnes atteintes .....	4
B. Coûts directs.....	4
PRATIQUE ACTUELLE .....	5
A. Traitement et soins.....	5
1. Interventions médicales .....	6
2. Interventions non médicales .....	7
B. Soutien aux dispensateurs de soins.....	7
RECHERCHE ACTUELLE .....	8
A. Causes de la maladie d'Alzheimer.....	8
1. Facteurs de risque .....	9
2. Facteurs de protection.....	12
B. Diagnostic .....	14
C. Traitement des symptômes .....	16
PROBLÈMES À RÉSOUDRE.....	17
ESPOIR POUR L'AVENIR .....	18



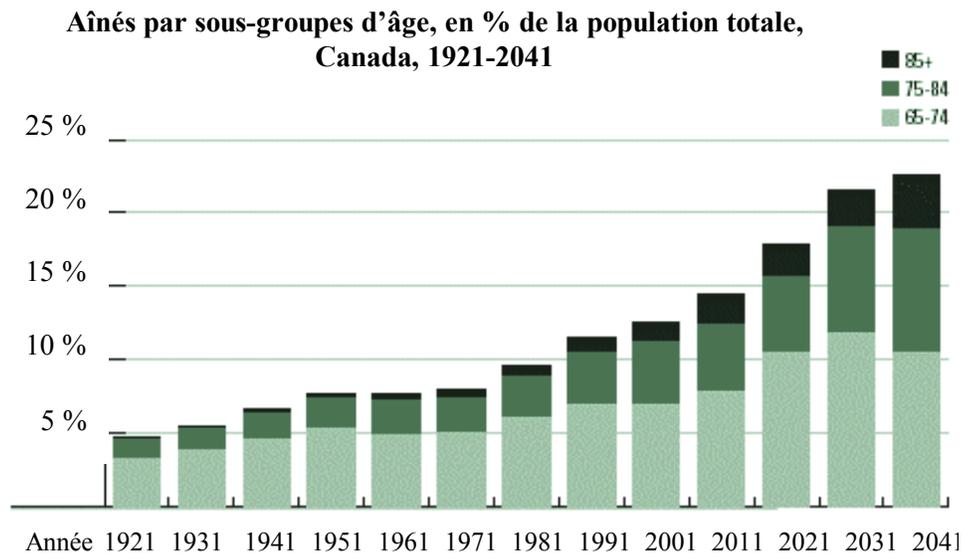
CANADA

LIBRARY OF PARLIAMENT  
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

## LA MALADIE D'ALZHEIMER

### CONTEXTE

L'élimination de nombreuses maladies, notamment celles qui touchent les enfants et les jeunes, contribue à augmenter l'espérance de vie des Canadiens. Le pourcentage des Canadiens de 65 ans et plus, qui n'était que de 4 p. 100 en 1900, se situe maintenant à 12,6 p. 100, et il devrait atteindre 20 p. 100 en 2026. Le graphique suivant illustre cette hausse constante<sup>(1)</sup>. Cette augmentation de la longévité s'est accompagnée d'une fréquence accrue des maladies et des troubles qui causent la démence<sup>(2)</sup>, dont la forme la plus courante est la maladie d'Alzheimer (MA), décrite pour la première fois en 1907 par le neuropathologiste allemand Aloïs Alzheimer<sup>(3)</sup>.



Source : *Vieillir au Canada*, Santé Canada, 2002, p. 3.

- (1) *Vieillir au Canada*, Santé Canada, 2002, p. 1.
- (2) La démence est la détérioration des facultés intellectuelles, affectives et cognitives au point où le fonctionnement quotidien est perturbé.
- (3) Serge Gauthier, « Advances in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease », *Journal de l'Association médicale Canadienne*, vol. 166, n° 5, mars 2002, p. 616-622.

Le présent document porte sur les principaux aspects de cette maladie dégénérative. Il traite également des recherches en cours dans le monde pour déterminer la ou les causes de la maladie, en prévenir l'apparition, mettre au point une méthode de diagnostic efficace, concevoir des traitements efficaces et découvrir un remède.

## **LA MALADIE D'ALZHEIMER**

### **A. Description clinique**

La maladie d'Alzheimer est une dégénérescence progressive du cortex cérébral qui entraîne la démence à l'âge moyen ou avancé. Deux formes principales de la maladie sont connues et elles se définissent selon le moment où apparaît la maladie. L'apparition précoce de la MA, qui frappe les victimes au milieu de la quarantaine ou de la cinquantaine, représente un faible pourcentage des personnes atteintes. L'apparition tardive de la MA se produit après 65 ans et demeure la forme la plus courante. Une forme de l'apparition précoce de la MA est attribuée à une mutation génétique simple, mais elle représente un faible pourcentage de l'ensemble des cas de MA. Les causes des autres cas d'apparition précoce et de toutes les formes d'apparition tardive de la MA n'ont pas été déterminées de manière concluante. Jusqu'ici, les recherches pour découvrir des traitements efficaces n'ont connu qu'un succès relatif.

Cliniquement parlant, la MA est le résultat d'une dégénérescence progressive des neurones du cortex cérébral et d'autres zones du cerveau. Le cerveau d'une personne décédée de cette maladie présente deux caractéristiques : les plaques séniles ou amyloïdes (dépôts extraneuronaux de protéines bêta-amyloïdes) et les enchevêtrements neurofibrillaires (filaments emmêlés dans les neurones endommagés). Les anomalies biochimiques associées à la dégénérescence des neurones comprennent les dépôts de protéines amyloïdes dans les vaisseaux sanguins du cerveau et les plaques séniles; la perturbation du métabolisme phospholipidique de la membrane des cellules nerveuses; et des diminutions des taux de neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine, la sérotonine, la norépinéphrine et la somatostatine. Il est extrêmement difficile de diagnostiquer la MA sans pratiquer une biopsie, puisque beaucoup d'autres maladies – dont plusieurs peuvent être traitées – peuvent présenter les mêmes symptômes immédiats.

## B. Évolution

La perte de mémoire est le symptôme précoce le plus frappant de la MA; elle est suivie de la désintégration lente de la personnalité et de la perte graduelle de la maîtrise du corps. À mesure que la maladie évolue, de 10 à 15 p. 100 des patients ont des hallucinations et souffrent de délire, 10 p. 100 souffrent de crises d'épilepsie et, dans la phase avancée, 10 p. 100 deviennent violents. Le changement de personnalité et de tempérament peut être rapide. Le taux de progression de la maladie varie d'un patient à l'autre, et la période moyenne entre le diagnostic et le décès s'étend de huit à douze ans. La famille garde habituellement le patient à domicile de quatre à cinq ans en moyenne. Des soins infirmiers complets sont nécessaires dans la dernière phase de la maladie<sup>(4)</sup>.

### Évaluation de la dysfonction globale et cognitive associée aux trois phases de la maladie d'Alzheimer<sup>(5)</sup>

Phases	Durée (années)	Échelle de détérioration globale*	Échelle MEEM†	Autonomie globale
Initiale	2-3	3-4	26-18	Vie autonome
Intermédiaire	2	5	10-17	Supervision requise
Avancée	2-3	6-7	0-9	Dépendance totale

\* Évalue le besoin d'aide progressif pour les activités quotidiennes (p. ex. choix des vêtements et aide pour se vêtir); le score varie de 1-2 (normal) à 6-7 (dysfonction grave).

† L'échelle du mini-examen de l'état mental (MEEM) en 22 points sert à évaluer la fonction cognitive; le score varie de 30 (fonctionnement excellent) à 0 (dysfonction grave).

## C. Diagnostic

La MA se présente souvent comme une autre affection. Son diagnostic demeure difficile à poser et aucun test clinique spécifique n'a encore été mis au point. Une équipe médicale au complet prend part au processus d'évaluation, qui commence par l'élimination des autres causes possibles des symptômes observés, comme la détérioration du fonctionnement intellectuel, la perte de mémoire, la difficulté à reconnaître des objets ou à se rappeler leur nom, et la capacité réduite de voir les liens entre les objets. L'évaluation comprend des examens

(4) Gauthier (2002).

(5) *Ibid.*, p. 617.

médical, neurologique et psychiatrique, la recherche détaillée des antécédents du patient (y compris une liste complète de tous les médicaments qu'il prend) et divers tests. Une fois le diagnostic de la MA posé, tout changement dans l'état du patient doit être signalé au médecin traitant.

## L'AMPLEUR DU PROBLÈME

### A. Nombre de personnes atteintes

La maladie n'atteint pas les proportions d'une épidémie, mais en 2001, on estimait à 268 000 le nombre de personnes atteintes de la MA et à près de 400 000 le nombre de personnes souffrant de la MA ou d'une démence connexe au Canada<sup>(6)</sup>. Environ 7 p. 100 des personnes âgées de 65 ans et plus sont atteintes de la MA; étant donné l'augmentation continue du pourcentage des 65 ans et plus, le nombre de personnes atteintes pourrait dépasser trois quarts de million d'ici 2031. De nombreuses études ont été entreprises afin de déterminer l'incidence et la prévalence<sup>(7)</sup> de cette maladie. Quoique le pourcentage de la population atteinte de la MA fluctue d'une étude à l'autre et d'un pays à l'autre, la hausse exponentielle de l'incidence et de la prévalence est assez constante. Il est généralement admis que ces variables passent du simple au double pour chaque tranche de cinq ans après l'âge de 65 ans<sup>(8)</sup>.

### B. Coûts directs

Les coûts humains et financiers de la MA sont énormes. Le processus de déclin s'étale sur de nombreuses années; au début, les membres de la famille prennent soin du patient. Souvent, les aidants naturels laissent un emploi rémunéré pour s'occuper d'un parent, en particulier lorsque la maladie évolue. Même si les patients sont traités à domicile, ils ont fréquemment besoin de soins médicaux et d'autres soins coûteux. Les membres de la famille immédiate, notamment les aidants, ont besoin de soutien pour faire face à cette tâche qui occupe tout leur temps.

---

(6) Site Web de la Société Alzheimer du Canada (<http://www.alzheimer.ca/french/disease/stats-people.htm>).

(7) L'incidence est le nombre de nouveaux cas, par année habituellement. La prévalence est le nombre de personnes atteintes à un moment donné.

(8) Ian McDowell, « Alzheimer's disease: Insights from epidemiology », *Aging: Clinical and Experimental Research*, vol. 13, n° 3, 2001, p. 143-162.

La souffrance associée à cette maladie est terrible, autant pour ceux qui sont témoins du déclin lent d'un être cher que pour les patients eux-mêmes, qui peuvent souffrir davantage parce qu'ils sont conscients de la gravité de leur état. L'évolution de la maladie n'étant pas la même pour tous, la rapidité avec laquelle les patients perdent leurs capacités varie. Malgré la perte de mémoire, la relation entre le patient et sa famille peut persister dans une certaine mesure pendant un certain temps, tant que le patient réussit à exprimer ses sentiments et ses émotions; toutefois, à mesure que la maladie évolue, le patient se referme de plus en plus pour finalement se retrouver complètement replié sur lui-même. Le chagrin de la famille immédiate demeure, cependant, bien que la société et les amis ne le comprennent pas toujours<sup>(9)</sup>.

Même selon les estimations les plus optimistes du nombre moyen d'années passées en établissement, habituellement de trois à quatre ans, et du nombre de Canadiens atteints, les coûts pour le réseau de soins de santé sont énormes : les estimations des coûts annuels comprennent les soins à domicile, les médicaments, le soutien communautaire et l'équipe médicale et se chiffrent à 9 451 \$ pour les cas légers, à 16 054 \$ pour les cas légers à modérés, à 25 724 \$ pour les cas modérés et à 36 794 \$ pour les cas graves. Cela représente environ 5,5 milliards de dollars par an<sup>(10)</sup>.

## PRATIQUE ACTUELLE

### A. Traitement et soins

Après avoir posé le diagnostic de la MA, on évalue le stade auquel en est la maladie ainsi que les forces et les faiblesses du patient et de sa famille. Plusieurs systèmes permettent d'évaluer le degré de dysfonction dans des domaines divers. À partir de cette évaluation, une équipe composée d'un membre de la famille, d'un soignant rémunéré chargé des soins directs, d'autres dispensateurs de soins et du médecin du patient préparent un plan de soins global.

---

(9) William Eaton, « Unresolved Grief of Family Members of Alzheimer Victims », *OANHSS Quarterly*, avril 1989, p. 5-8.

(10) Site Web de la Société Alzheimer du Canada (<http://www.alzheimer.ca/french/disease/stats-costs.htm>).

## 1. Interventions médicales

La plupart des nombreux traitements mis à l'essai ont une efficacité limitée. Il existe maintenant sur le marché des médicaments qui peuvent ralentir l'évolution de la maladie. On sait depuis les années 1970 que le cerveau d'une personne atteinte de la MA est déficient en acétylcholine, un neurotransmetteur chimique. Parmi les différents types de médicaments qui ont un effet sur la neurotransmission cholinergique, seuls les inhibiteurs de cholinestérase se sont révélés efficaces dans le traitement des symptômes de la MA. Ces inhibiteurs ralentissent la dégradation biochimique de l'acétylcholine et, en théorie, prolongent donc la période de neurotransmission. L'inhibition de la cholinestérase modifie d'une façon ou d'une autre la formation des plaques amyloïdes, quoique le mécanisme de cette action ne soit pas connu. Trois inhibiteurs de cholinestérase se sont avérés sûrs et efficaces pour ralentir l'évolution de la MA : le donepezil, la rivastigmine et la galantamine. Ces trois médicaments semblent améliorer le fonctionnement cognitif et global pour au moins six mois, peut-être même un an. Au cours de l'évolution de la maladie, et selon l'état du patient, celui-ci peut avoir besoin d'une vaste gamme de médicaments coûteux, comme des psychotropes pour soigner la dépression et des sédatifs pour contrôler la violence<sup>(11)</sup>.

Un nouveau médicament, la mémantine, a été homologué par la Commission européenne en 2002 pour usage dans les phases intermédiaire et avancée de la maladie; toutefois, il n'est pas encore homologué en Amérique du Nord. Il semble que la mémantine protège les neurones du cerveau contre les quantités excessives de glutamate, un messager chimique libéré en grandes quantités par les neurones endommagés par la MA et d'autres affections neurologiques. La fixation du glutamate à des « points d'arrimage » sur la surface de la cellule – les récepteurs du N-méthyl D-aspartate – permet au calcium d'entrer librement dans la cellule, ce qui peut provoquer la dégénérescence de celle-ci. La mémantine peut prévenir cette séquence destructrice en réglant l'activité du glutamate<sup>(12)</sup>.

---

(11) Gauthier (2002).

(12) Extrait d'un bulletin publié sur le site Web de l'Association Alzheimer (<http://www.alz.org/ResourceCenter/FactSheets/FSMemantine.pdf>).

## **2. Interventions non médicales**

De simples changements apportés dans leur domicile peuvent faciliter de beaucoup la vie des patients, les aider à conserver leur estime de soi ainsi que leur autonomie et prolonger la période de maintien à domicile. Voici des exemples de changements et de modifications peu coûteuses : réduire les niveaux de bruit dans la maison (les bruits de la télévision, de la radio, du téléphone et de la conversation); éviter les tapis, les draperies et les tissus d'ameublement à motifs vifs ou à rayures vives; placer les serrures plus haut ou plus bas sur les portes extérieures et ajouter de simples poignées de porte munies d'avertisseurs; enlever les carpettes et les objets encombrant les planchers; réduire le contenu des placards afin de simplifier les choix. Ces frais sont généralement assumés par la famille du patient. Bon nombre de ces modifications, et d'autres plus coûteuses, sont apportées dans les centres de soins de longue durée. Elles visent à répondre aux besoins de sécurité du patient, à réduire sa confusion et à contribuer à son fonctionnement efficace et à celui des soignants.

Le bien-être du patient et de sa famille est évalué tous les six mois. Pour répondre aux besoins qui évoluent, l'étendue et la nature des soins sont modifiées, normalement en consultation avec la famille. D'autres questions qui peuvent se poser lorsqu'on prend soin d'un patient atteint de la MA sont l'évaluation des capacités de la personne, la procuration, ainsi que la façon de prévenir la violence envers le patient ou le soignant et d'y réagir. L'état du patient finit par se détériorer au point où le maintien à domicile n'est plus possible et le placement en établissement de soins de longue durée s'impose.

### **B. Soutien aux dispensateurs de soins**

Jusqu'à ce qu'on ait découvert un remède et un traitement pour la MA, celle-ci demeurera un problème de taille pour la société canadienne. Les soins, le soutien et l'information pour les victimes de la maladie et leur famille proviennent principalement du réseau de soins de santé et de la Société Alzheimer, qui, au Canada, est présente à l'échelle nationale, provinciale et souvent locale. L'information et le soutien que donne la Société sont essentiels, notamment pour les dispensateurs de soins.

Les aidants naturels ont besoin d'information sur la maladie, y compris la démence et les méthodes de soins appropriées. La victime peut devenir agitée ou méfiante, errer ou avoir un sommeil irrégulier. Ce type de comportement expose l'aidant naturel à une autre

source de tension. Certaines études montrent que la dépression chez les aidants naturels et les conditions de logement inadaptées sont les facteurs les plus couramment associés à la violence envers les personnes atteintes de la MA<sup>(13)</sup>. Les aidants eux-mêmes souffrent souvent de dépression ou d'épuisement et leur santé se détériore en raison des efforts qu'ils consacrent à aider la victime de la MA. Fréquemment, les conflits découlant des attitudes et des actions des autres membres de la famille augmentent considérablement le risque de dépression. Les groupes de soutien offrent aux familles l'aide affective, spirituelle et pratique dont ils ont besoin pour composer avec la maladie. Les aidants ont beaucoup de besoins, notamment des périodes de répit régulières et de plus en plus longues. Plus le niveau de soutien est élevé, plus l'aidant peut tenir le coup longtemps auprès du patient.

## RECHERCHE ACTUELLE

### A. Causes de la maladie d'Alzheimer<sup>(14)</sup>

Un lien clair a été établi entre la MA et l'apparition des plaques séniles et des enchevêtrements neurofibrillaires; la cause de leur apparition demeure toutefois mal connue. De plus, l'observation selon laquelle des jumeaux homozygotes présentent des prédispositions différentes au développement de la MA laisse supposer que les causes de la maladie sont beaucoup plus complexes qu'une simple question de génétique.

Les lésions caractéristiques de la MA sont les plaques séniles et les enchevêtrements neurofibrillaires. Bien que l'apparition d'un petit nombre d'enchevêtrements soit une conséquence universelle du vieillissement, leur nombre accru et leur répartition particulière dans le cerveau aident à définir les phases de la MA. Les enchevêtrements neurofibrillaires sont des dépôts dans les cellules nerveuses ou neurones d'une protéine appelée « protéine tau » qui a subi une modification anormale, la phosphorylation. On ne sait pas encore pourquoi les enchevêtrements neurofibrillaires mènent ou contribuent à la démence. Selon une théorie, l'accumulation de protéine tau provoque une déformation des microtubules qui transportent les éléments nutritifs et chimiques nécessaires à la neurotransmission; la

---

(13) Gregory J. Paveza *et al.*, « Severe Family Violence and Alzheimer's Disease », *Gerontologist*, août 1992, p. 493-497.

(14) Peter H. St George-Hyslop, « Piecing Together Alzheimer's », *Scientific American*, vol. 283, n° 6, décembre 2000, p. 76-83.

déformation, pour sa part, nuit au transport des éléments nutritifs et des neurotransmetteurs et entraîne la mort des neurones.

Les plaques séniles se forment à l'extérieur des neurones cérébraux, contrairement aux enchevêtrements, et sont des dépôts d'amyloïde, une glycoprotéine ou protéine complexe liée à des unités glucidiques. Ces plaques apparaissent bien avant les enchevêtrements de protéine tau. On en trouve dans le cerveau de personnes ayant à peine 50 ans, dont la fonction cognitive est intacte. Soixante-quinze pour cent de la population de 80 ans est touchée. On croit que la démence est associée à la densité des plaques; en outre, leur répartition dans l'hippocampe et le cortex cérébral est particulière chez les patients atteints de la MA.

Bien que la manière dont ces plaques et ces enchevêtrements produisent un déclin cognitif ne soit pas encore bien connue, il est généralement admis qu'ils constituent les structures à l'origine de la MA. Qu'est-ce qui amène ces structures à former leurs dépôts destructeurs? Plusieurs facteurs de risque et de protection ont été découverts, quoique le rôle de bon nombre d'entre eux n'ait pas encore été confirmé.

### 1. Facteurs de risque<sup>(15)</sup>

La MA est associée à quatre facteurs de risque reconnus : le vieillissement, la présence de l'allèle  $\epsilon 4$  de l'apolipoprotéine E (apoE)<sup>(16)</sup>, les antécédents familiaux et le syndrome de Down.

**Vieillesse** – Il y a une hausse exponentielle de la prévalence et de l'incidence de la MA en fonction de l'âge : elles doublent tous les cinq ans après l'âge de 65 ans. Les mécanismes responsables de cette hausse radicale ne sont jusqu'à maintenant que théoriques. Selon une première théorie, des mutations de l'acide ribonucléique (ARN) messager ont été observées chez les personnes âgées. L'ARN messager est l'intermédiaire entre le gène et sa protéine. La deuxième théorie laisse supposer que les radicaux libres provoquent, avec l'âge, une accumulation de dommages attribuables aux oxydants. Les radicaux libres – des substances réactives contenant de l'oxygène – sont un produit naturel de la respiration cellulaire. Le corps

---

(15) Voir McDowell (2001); David G. Munoz et Howard Feldman, « Causes of Alzheimer's disease », *Journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 162, n° 1, janvier 2000, p. 65-72; et C.J. Gilleard, « Is Alzheimer's disease preventable? A review of two decades of epidemiological research », *Ageing and Mental Health*, vol. 4, n° 2, 2000, p. 101-118.

(16) Les allèles sont des formes différentes d'un même gène.

possède ses propres mécanismes pour neutraliser ces produits; certains causent toutefois une oxydation dommageable avant d'être neutralisés et ces dommages s'accumulent avec l'âge. Des données permettent d'associer la MA à une accumulation de l'endommagement des protéines par l'oxydation. De plus, on croit que les effets toxiques de la bêta-amyloïde sont attribuables, en partie du moins, au fait qu'elle dégage des radicaux libres. Les facteurs environnementaux peuvent aussi contribuer au risque associé à l'âge, car ils peuvent s'accumuler avec l'exposition.

**Allèle ε4 de l'apoE** – Après le vieillissement, l'allèle ε4 de l'apoE est le premier facteur de risque du développement de la MA. L'apoE contribue à la réparation et à l'entretien des synapses, qui sont nécessaires à la communication efficace entre les neurones. Le gène de l'apoE – qui se trouve sur le chromosome 19 – possède trois formes alléliques : ε2, ε3, et ε4. La forme ε4 s'accompagne d'une augmentation considérable du risque d'être atteint de la MA. Elle semble jouer un rôle favorable à la sécrétion du peptide bêta-amyloïde insoluble (Aβ42) qui est présent dans les plaques séniles. Comme le vieillissement, la présence l'allèle ε4 de l'apoE n'est ni nécessaire ni suffisante en soi pour causer la MA et, par conséquent, est considérée comme un facteur de risque plutôt que comme une cause.

**Antécédents familiaux** – Il a été clairement établi que l'apparition précoce de cas familiaux de MA est attribuable à une mutation du gène du précurseur de la protéine bêta-amyloïde sur le chromosome 21, du gène de la préséniline 1 sur le chromosome 14, ou du gène de la préséniline 2 sur le chromosome 1. L'apparition précoce de la MA représente cependant un très faible pourcentage de tous les cas de MA. Dans la plupart des cas, la maladie se manifeste après 65 ans. Dans les cas d'apparition tardive de la MA, environ 30 p. 100 des patients ont des antécédents familiaux et au moins un parent au premier degré atteint de cette maladie. Le risque associé semble diminuer avec l'augmentation de l'âge auquel la maladie apparaît.

**Syndrome de Down** – C'est un fait connu que les personnes atteintes du syndrome de Down présentent toujours au moins certains signes de la MA lorsqu'elles atteignent la quarantaine. Les personnes qui présentent ce syndrome ont un chromosome 21 surnuméraire – en plus de la paire normale – et une des mutations considérées comme un facteur de risque pour la MA touche le gène précurseur de la protéine bêta-amyloïde du chromosome 21.

Plusieurs autres facteurs de risque ont été déterminés, mais ne sont pas encore entièrement confirmés par la recherche, notamment le sexe, les traumatismes crâniens, le tabagisme et la dépression. L'aluminium, déjà considéré comme un facteur de risque éventuel, n'est plus considéré comme susceptible d'augmenter la probabilité de la MA. Toutefois,

l'exposition accrue à l'aluminium des personnes qui ont déjà des plaques amyloïdes peut hâter la destruction des neurones.

**Sexe** – Bon nombre de pays, mais pas tous, signalent que l'incidence de la MA est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Une des explications proposées est que les femmes ont tendance à vivre plus longtemps que les hommes, ce qui augmenterait la probabilité qu'elles soient atteintes de la maladie. Si l'on réussit à confirmer que les femmes sont en effet plus à risque que les hommes, il pourrait s'avérer que cette tendance dépend plutôt de certains facteurs de risque et de protection abordés plus loin, tels que l'éducation, les œstrogènes, l'activité physique et la dépression.

**Traumatisme crânien** – Des résultats de recherches laissent supposer que le traumatisme crânien peut hâter l'évolution de la MA. Entre autres, on a signalé la présence de plaques et d'enchevêtrements dans le cerveau de boxeurs atteints de démence. Il a aussi été démontré qu'au moins 30 p. 100 des personnes décédées à la suite d'un traumatisme crânien grave présentaient une formation de plaques séniles dans le cerveau. Le pourcentage est encore plus élevé chez les porteurs de l'allèle  $\epsilon 4$  de l'apoE.

**Dépression** – On croit que les antécédents de dépression augmentent la probabilité de l'apparition tardive de la MA. Le lien entre la dépression et la MA n'est pas encore clair et exige des tests particuliers. Il ne semble pas que la MA soit une conséquence de l'utilisation d'anti-dépresseurs. La dépression est parfois une réponse physique à un déclin cognitif, ou elle peut entraîner une évaluation clinique, qui permet de déceler la démence plus tôt qu'elle ne l'aurait été autrement.

**Tabagisme** – Bien que des recherches antérieures aient laissé entendre que le tabagisme pouvait protéger de la MA, des études récentes ont montré l'absence de lien, ou l'existence d'un risque modéré. Selon certains, la mortalité précoce chez les fumeurs pourrait prévenir la progression de la démence et de la MA. Le tabagisme est un facteur de risque parce qu'il expose le cerveau (et le reste du corps) à un stress oxydatif plus considérable en entraînant la production de radicaux libres.

**Exposition professionnelle** – Il semble y avoir un lien entre la MA et l'exposition professionnelle aux solvants, aux colles, aux pesticides et aux engrais. Il est possible que cette association soit liée aussi à l'éducation, car les personnes très scolarisées n'ont pas tendance à partager ces expositions professionnelles (voir plus loin l'effet protecteur de l'éducation). Certaines études indiquent cependant que ces facteurs de risque ne sont pas liés.

**Homocystéine** – L’homocystéine est un acide aminé jugé toxique pour la paroi interne des vaisseaux sanguins lorsqu’il se trouve en concentration élevée dans le sang, provoquant des affections vasculaires et augmentant la probabilité de crises cardiaques et d’accidents cérébrovasculaires. On croit qu’il contribue aussi à l’apparition de la MA. Certains micronutriments – vitamine B6, vitamine B2 (riboflavine), vitamine B12 et acide folique – contribuent à métaboliser l’homocystéine en produits moins toxiques. L’ingestion d’aliments contenant ces vitamines peut avoir pour effet d’atténuer les symptômes de la MA. Le tabagisme est fortement associé aux taux élevés d’homocystéine, comme le sont les faibles taux d’œstrogène et l’hypertension artérielle.

**Hypercholestérolémie/hypertension artérielle** – Un secteur de recherche en évolution laisse supposer que les affections vasculaires et la démence sont liées, bien que cette hypothèse ne soit pas corroborée par toutes les études. Il a été avancé toutefois que des antécédents d’hypertension et d’hypercholestérolémie augmentent la probabilité d’être atteint de MA.

Selon un article récent<sup>(17)</sup>, toutefois, plusieurs des facteurs de risque mentionnés plus haut ne sont pas statistiquement significatifs.

## 2. Facteurs de protection<sup>(18)</sup>

**Éducation** – De nombreuses études<sup>(19)</sup> laissent entendre que l’éducation contribue probablement à protéger contre la MA. On conjecture que cette protection pourrait avoir deux origines différentes. Premièrement, une scolarisation plus poussée pourrait accroître le développement des neurones, et les sujets ayant un nombre de neurones plus élevé souffriraient moins de la perte d’un certain nombre de ceux-ci. Deuxièmement, les personnes plus scolarisées ont tendance à poursuivre des activités intellectuelles tout au long de leur vie, par comparaison avec celles qui sont peu scolarisées ou qui ne le sont pas.

**Œstrogènes** – Bien que les résultats concernant l’effet des œstrogènes pour ce qui est de protéger contre la MA soient contradictoires, des études récentes laissent entendre que les œstrogènes apportent effectivement une certaine protection, pourvu que la femme ne soit pas

---

(17) Joan Lindsay *et al.*, « Risk Factors for Alzheimer’s Disease: A Prospective Analysis from the Canadian Study on Health and Aging », *American Journal of Epidemiology*, vol. 156, n° 5, 2002, p. 445-453.

(18) Voir McDowell (2001) et Gilleard (2000).

(19) Terri Needels et Toby Bilanow, « Power up your brain », *Psychology Today*, juillet/août 2002, p. 44-51.

porteuse de l'allèle  $\epsilon 4$  de l'apoE. La diminution brusque de cette protection après la ménopause peut aussi expliquer l'observation fréquemment mentionnée selon laquelle les femmes sont plus à risque que les hommes. Il se peut que le traitement à l'œstrogène (hormone de remplacement) pour les femmes ménopausées élimine cet écart.

**Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** – La prévalence réduite de la MA chez les utilisateurs à long terme d'AINS, notamment les patients arthritiques, a été confirmée par de nombreuses études. Toutefois, jusqu'à récemment, on ne comprenait pas très bien la façon dont les AINS pouvaient protéger contre la MA. Il est maintenant démontré que certains AINS ont un effet sur la production de bêta-amyloïde, réduisant la quantité de peptide A $\beta$ 42, qui est présent dans les plaques séniles, par rapport à celle du peptide A $\beta$ 40, qui semble moins susceptible de former des plaques. On croit que des mutations du gène du précurseur de la protéine amyloïde peuvent produire cet effet. Les AINS qui réduisent le ratio A $\beta$ 42 à A $\beta$ 40 sont l'ibuprofène, l'indométhacine et le sulindac. (L'AINS le plus commun, l'aspirine, n'a pas d'effet sur le ratio.) On croit que ces composés réduisent la quantité d'A $\beta$ 42 formée en inhibant sélectivement le complexe enzymatique (appelé gamma-sécrétase) en cause dans le clivage du gène précurseur de la protéine amyloïde<sup>(20)</sup>. Cette découverte pourrait constituer la base de nouveaux traitements pour la MA.

**Immunitation** – Des changements dans le système immunitaire sont associés à certaines maladies du vieillissement comme la MA. Les découvertes récentes laissent supposer que le rôle du système immunitaire dans la MA peut aussi être renforcé par l'immunitation. Une analyse de l'incidence de la MA en fonction des antécédents en matière d'immunitation, effectuée dans le cadre de l'Étude sur la santé mentale et le vieillissement au Canada, a fait ressortir une réduction considérable du risque de MA lorsque qu'il y a eu vaccination contre la diphtérie, la polio et le tétanos<sup>(21)</sup>.

**Gènes protecteurs** – Bien qu'aucun gène particulier n'ait été identifié, les études épidémiologiques montrent que certaines populations autochtones de l'Amérique du Nord – par exemple, certaines tribus de Cris et de Cherokee – sont moins à risque d'être atteintes de la MA

---

(20) Sascha Weggen *et al.*, « A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A $\beta$ -42 independently of cyclooxygenase activity », *Nature*, vol. 414, novembre 2001, p. 212-216.

(21) René Verreault *et al.*, « Past exposure to vaccines and subsequent risk of Alzheimer's disease », *Journal de l'Association médicale canadienne*, vol. 165, n° 11, 2001, p. 1495-1498.

que la plupart des autres populations. Ce phénomène pourrait être lié au faible taux de MA au sein des populations asiatiques qui a été signalé dans certaines études.

**Activité intellectuelle** – Ce facteur de protection semble étroitement lié au rôle de l'éducation dans la protection contre la MA. Il y a une corrélation directe entre le niveau de scolarité et la stimulation intellectuelle durant toute la vie. L'activité intellectuelle pendant la vieillesse peut avoir un effet protecteur en « apprenant » au cerveau à être efficace et, par conséquent, en augmentant sa capacité de supporter la dégénérescence des neurones<sup>(22)</sup>. Cette hypothèse est étayée par une observation selon laquelle des quantités importantes de plaques et d'enchevêtrements ont été trouvées dans le cerveau de personnes âgées ne présentant aucune déficience cognitive, alors que des quantités semblables dans le cerveau de personnes âgées moins stimulées intellectuellement ont été associées à une déficience cognitive<sup>(23)</sup>.

**Activité physique** – Des résultats de recherches laissent supposer que les personnes qui demeurent physiquement actives sont moins susceptibles d'être atteintes de la MA. La raison pour laquelle cela se produit n'est pas claire. Cependant, il se peut que les personnes physiquement actives aient aussi tendance à demeurer actives sur le plan intellectuel, ou il se peut que l'activité physique augmente la circulation sanguine dans le cerveau, ce qui assure un apport accru d'éléments nutritifs et d'oxygène aux neurones et les garde en santé.

**Consommation d'alcool** – Certaines études indiquent que le vin, en quantité modérée, protège parfois contre la MA. Bien que d'autres études n'aient pu appuyer cette affirmation, il se peut que la protection tienne aux propriétés antioxydantes du vin. (Les effets néfastes de l'oxydation ont été mentionnés sous la rubrique « Vieillesse ».)

## **B. Diagnostic**

Maintenant que la science permet de mieux comprendre différents facteurs qui accroissent ou réduisent la probabilité d'être atteint de la MA, le diagnostic précoce devrait être vu moins comme un motif de découragement et davantage comme le signe de mesures à prendre pour tenter de ralentir l'évolution de la maladie, par exemple des exercices intellectuels et

---

(22) R.S. Wilson *et al.*, « Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease », *Journal of the American Medical Association*, vol. 287, n° 6, février 2002, p. 742-748.

(23) Voir Needels et Bilanow (2002).

physiques, une hormonothérapie, un traitement pour la dépression, l'abandon du tabagisme et la mise en œuvre d'autres facteurs qui ont une influence sur la maladie.

Les études se poursuivent sur les méthodes permettant de poser un diagnostic précoce de la MA. Récemment, on a découvert que certaines zones du cerveau présentaient une atrophie jusqu'à trois ans avant l'apparition des symptômes de la MA. On peut détecter cette atrophie à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)<sup>(24)</sup>. Cette méthode comporte une limite en ce sens qu'elle ne permet pas de distinguer facilement l'atrophie causée par la MA et celle causée par d'autres types de démence.

Une autre méthode de diagnostic en voie d'élaboration met en jeu les techniques de tomographie par émission de positron (TEP). En utilisant cette méthode, les chercheurs ont constaté que le métabolisme du glucose est réduit dans une zone précise du cerveau appelée cortex entorhinal chez les patients qui présentent une déficience cognitive légère. Les recherches se poursuivent, mais cette méthode présente probablement le même défaut que l'IRM pour ce qui est de la difficulté de distinguer entre la MA et les autres démences.

Il se peut que d'autres recherches permettent de mettre au point une méthode de diagnostic qui obvie à ce défaut. Une recherche récente sur les souris porte sur un test sanguin éventuel pour détecter la MA<sup>(25)</sup>. S'il est prouvé que cette méthode peut s'appliquer aux humains, elle consistera en un simple test sanguin après injection d'un anticorps du peptide bêta-amyloïde.

La technique de diagnostic la plus prometteuse parmi les moins effractives pourrait être un test d'urine signalé en juin 2002<sup>(26)</sup>. La méthode en est encore au stade de l'élaboration, mais les chercheurs croient qu'elle sera disponible dans un avenir prochain. Le test proposé mesurerait dans l'urine la quantité d'une substance produite par suite d'une augmentation du stress oxydatif dans le cerveau. Il a été mis à l'essai sur des patients, mais n'a pas encore été validé comme technique de diagnostic.

---

(24) Kristin Leutwyler, « Toward Early Diagnosis of Alzheimer's Disease », *Scientific American*, vol. 285, n° 2, août 2001; Ingmar Skoog, « Magnetic resonance imaging to assess Alzheimer's disease », *The Lancet*, vol. 359, mai 2002, p. 1538-1539.

(25) Ronald B. DeMattos *et al.*, « Brain to Plasma Amyloid- $\beta$  Efflux: a Measure of Brain Amyloid Burden in a Mouse Model of Alzheimer's Disease », *Science*, vol. 295, mars 2002, p. 2264-2267.

(26) Domenico Praticó *et al.*, « Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease », *Archives of Neurology*, vol. 59, n° 6, juin 2002, p. 972-976.

### C. Traitement des symptômes<sup>(27)</sup>

Tant qu'on n'aura pas découvert la cause première de la MA et le mécanisme étiologique connexe, la maladie demeurera incurable. Le traitement actuel consiste essentiellement en soins palliatifs et dans l'entretien du patient lorsque la progression de la maladie ne peut plus être évitée. Plusieurs nouvelles façons de traiter les symptômes ont été annoncées, mais les tests et les évaluations doivent se poursuivre.

En plus des objectifs thérapeutiques découlant de la compréhension des facteurs de risque et de protection contre la MA, diverses substances se révèlent prometteuses pour ce qui est d'enrayer, de ralentir ou même de renverser l'évolution de la maladie. On a démontré l'existence d'un lien entre les statines – médicaments prescrits pour réduire le taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL) – et un risque atténué de MA. Les études qui traitent de l'effet des statines sur l'évolution de la MA signalent une production réduite de peptide bêta-amyloïde.

Un autre secteur de progrès thérapeutique concerne l'apolipoprotéine E, un facteur de risque mentionné plus haut. Il a été démontré que la quantité d'apoE a diminué dans le cerveau de patients atteints de la MA et que certains agents, comme le probucol, peuvent renverser cette situation. Une autre étude indique que tout agent thérapeutique qui influe sur le taux d'apoE devrait cibler l'allèle  $\epsilon 3$  de l'apoE, afin de ne pas provoquer, par l'allèle  $\epsilon 4$  décrit plus tôt, la sécrétion du peptide bêta-amyloïde insoluble présent dans les plaques séniles.

Un autre traitement possible fait intervenir l'enzyme qui opère le clivage du précurseur de la protéine amyloïde. Les gènes de la préséniline encodent un important complexe d'enzymes transmembranaires, la gamma-sécrétase, qui découpe le précurseur de la protéine amyloïde pour produire soit l'A $\beta$ 40 soluble ou l'A $\beta$ 42 insoluble. Les inhibiteurs de gamma-sécrétase constituent un moyen de traitement éventuel pour ralentir ou arrêter l'accumulation de plaques. Ces inhibiteurs en sont aux premiers stades de leur mise au point.

La nouveauté la plus intéressante sur le plan thérapeutique est probablement l'étude récente indiquant que la vaccination contre le peptide bêta-amyloïde peut enrayer la formation de plaques et peut-être même prévenir ou renverser leur accumulation. Les essais cliniques de la phase I ont pris fin en 2000, mais les essais de la phase II ont été suspendus lorsque 0,1 p. 100 des patients participant aux essais ont présenté des effets secondaires

---

(27) Conférence internationale sur la maladie d'Alzheimer et les troubles connexes, juillet 2002 (<http://www.alz.org/internationalconference/highlights.htm>).

correspondant à une réaction auto-immune. On ne sait pas si les essais seront poursuivis avec ce médicament ou un autre semblable. Toutefois, une recherche analogue porte sur les anticorps produits en réaction à certaines parties du peptide bêta-amyloïde. Une autre approche relative à l'élimination des plaques repose sur des études qui stimulent la microglie, un ensemble particulier de cellules cérébrales. Chez les souris, la microglie a été stimulée à l'aide du facteur de croissance transformant bêta 1 (TGF- $\beta$ 1), qui a entraîné la disparition des plaques. Le TGF- $\beta$ 1 lui-même ne peut être utilisé comme agent thérapeutique en raison de ses nombreux effets indésirables dans l'organisme, mais les molécules produites par la microglie en réaction au TGF- $\beta$ 1 peuvent constituer une cible thérapeutique<sup>(28)</sup>.

## **PROBLÈMES À RÉSOUDRE**

La MA pose un problème social et économique énorme. À mesure que la population vieillit, le nombre de personnes atteintes augmente de manière constante, imposant un lourd fardeau au réseau de soins de santé. Jusqu'à la découverte d'un remède et d'un traitement efficaces, la MA constitue un défi social, juridique et médical tout en posant des problèmes en matière de politique scientifique et d'affectation des ressources.

Les défis sociaux comprennent un niveau uniforme de soutien accru aux dispensateurs de soins ainsi que l'optimisation du partage des ressources entre les soins à domicile et les soins en établissement. Les questions juridiques sont notamment la procuration pour le patient et l'euthanasie volontaire. Les questions médicales incluent la pénurie d'établissements pour les soins de longue durée, notamment les unités spécialisées pour les patients atteints de la MA, et la nécessité d'informer et de sensibiliser davantage le milieu médical.

Le niveau de financement relativement modeste consacré à la recherche sur la MA au Canada constitue un autre problème. Les Instituts de recherche en santé du Canada ont affecté environ 13,5 millions de dollars à l'ensemble des recherches liées à la MA au cours de

---

(28) Tony Wyss-Coray *et al.*, « TGF- $\beta$ 1 promotes microglial amyloid- $\beta$  clearance and reduces plaque burden in transgenic mice », *Nature Medicine*, vol. 7, mai 2001, p. 612-618.

l'exercice 2001-2002<sup>(29)</sup>. Ce montant est minime en comparaison des nombreux milliards de dollars dépensés par les contribuables canadiens pour traiter les effets de la MA.

## **ESPOIR POUR L'AVENIR**

Les recherches sur les causes et le traitement de la MA ont avancé à pas de géant au cours de la dernière décennie, mais il reste beaucoup à faire. De nombreux chercheurs sont persuadés qu'on réussira à découvrir les causes de la maladie d'Alzheimer dans un avenir prévisible, de sorte qu'il sera possible de prendre des mesures de prévention. De plus, les recherches sur les nouveaux médicaments et traitements laissent entrevoir des solutions de rechange bien meilleures que les médicaments disponibles à l'heure actuelle.

---

(29) Communication personnelle; les paramètres de la recherche comprennent la « maladie d'Alzheimer » et la « démence ».