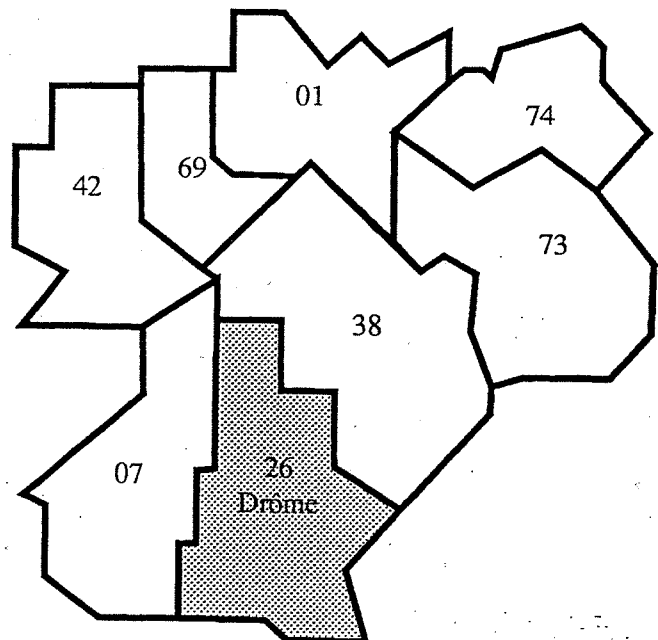


68<sup>ème</sup>

# JOURNEE REGIONALE DE GERONTOLOGIE

## "ALZHEIMER 2002"



Société Rhône-Alpes de Gérontologie

Siège Social :  
CRIAS

142 bis avenue de Saxe - 69003 LYON

*Théâtre Bel Image*

## VALENCE

Mardi 26 Novembre 2002



**68<sup>ème</sup> JOURNEE DE GERONTOLOGIE**

# **Alzheimer 2002**

**Mardi 26 novembre 2002  
au théâtre Bel Image de Valence**



## Sommaire

<i>“ALZHEIMER 2002”</i>	3
<i>Allocution de Madame MOUNIER</i>	3
<i>Allocution de M. le Directeur Départemental</i>	4
<i>Certitudes et interrogations</i>	7
<i>La maladie d'Alzheimer en 2002</i>	11
<i>Allocution de Mme la Présidente de la Sté Rhône Alpes de Gérontologie</i>	18
<i>Les traitements actuels et à venir</i>	19
<i>La prise en charge -rôle des politiques</i>	34
<i>Questions/réponses</i>	43
<i>“ALZHEIMER 2002 ”</i>	57
<i>Alzheimer : nutrition et maintien des capacités fonctionnelles</i>	57
<i>De la maladie d'un cerveau à celle d'une famille</i>	65
<i>Le rôle de l'équipe mobile de psycho-gériatrie</i>	70
<i>Rôle et attentes des familles touchées par la maladie d'Alzheimer</i>	77
<i>Questions/réponses</i>	84
<i>Conclusion</i>	96
<i>Remerciements</i>	100



## 68<sup>ème</sup> JOURNEE REGIONALE DE GERONTOLOGIE

(matinée)

### "ALZHEIMER 2002"

séance ouverte par M. le Professeur HUGONOT

**M. HUGONOT** - Mesdames, Messieurs bonjour. Il y a quelques retards, en particulier notre Présidente Mme SAVIOZ n'est pas là, mais nous devons commencer. Nous remercions tous ceux qui ont organisé cette rencontre et d'emblée nous demandons à Mme la Conseillère municipale représentant le Maire de Valence de nous dire quelques mots en introduction.

### Allocution de Madame MOUNIER

Conseillère municipale déléguée à la politique des seniors, représentant le Député Maire de Valence

**Mme MOUNIER** - Bonjour, je suis donc conseillère municipale, déléguée à la politique des seniors. Madame la Présidente régionale, Mesdames et Messieurs les intervenants, chers congressistes, bonjour à toutes et à tous. Je tiens à excuser Patrick LABAUNE, Député Maire de Valence, qui ne peut être présent ce matin avec nous. Je ne le remplace pas, mais je le représente et j'en suis honorée.

Le sujet choisi par Mme le Docteur FERRY, "Alzheimer 2002", touche un très grand auditoire. Très souvent j'ai à écouter et à essayer de résoudre des cas dramatiques de personnes ayant dans leur famille des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. C'est pourquoi ce congrès est important. J'espère que des questions ne resteront pas sans réponse et que les choses avanceront dans un avenir que je souhaite proche.

En fin d'année 2003, Valence verra l'ouverture de la maison d'accueil de jour Alzheimer, ce qui déjà est un pas important pour l'aide et le soulagement des familles et des malades. Nous sommes certainement nombreux déjà dans cette assemblée à comprendre cette importance, ayant vécu ces moments dramatiques de transformation d'êtres chers. C'est avec grande joie que je déclare ouverte cette 68ème journée de la Société Rhône-Alpes de Gérontologie, en présence et sous le haut patronage de M. le Professeur Robert HUGONOT. Je souhaite à toutes et à tous une journée fructueuse et studieuse. Auparavant je voudrais remercier Mme le Docteur FERRY, l'Office Valentinois pour les Personnes Agées et le Centre Communal d'Action Sociale, qui ont assuré la mise en place de ce congrès. Merci.

**M. HUGONOT** - La parole est à M. PARODI, Directeur Départemental des Affaires Sanitaires et Sociales.

### Allocution de M. le Directeur Départemental

**M. PARODI** - Bonjour. Un mot pour vous féliciter, je vois que vous êtes très nombreux et cela dénote de l'énergie qu'ont mise les organisateurs dans cette journée, même si quelques petits problèmes techniques ont troublé le début de cette réunion. Nous allons avoir une journée très riche, sur un sujet qui est d'importance.

Cette pathologie est d'ailleurs à la veille d'une évolution démographique qu'on appelle le *papy boom*. Dans la région Rhône-Alpes, sur les vingt ans à venir c'est une évolution de plus de 20 % des personnes âgées de plus de 75 ans que nous attendons. On voit bien que l'ampleur du phénomène de la maladie d'Alzheimer va devenir très importante. Globalement dans le département, compte tenu des imprécisions dans le diagnostic, on peut estimer que c'est de l'ordre de 2500 à 3000 personnes qui sont touchées par cette maladie.

Cela a incité, l'Etat, le Ministère de la santé à arrêter, en mars 2001, un programme national intitulé "programme pour les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer et de maladies apparentées". 500.000 personnes au niveau national sont concernées par ce problème.

De plus cette maladie a un impact non seulement sur la personne mais également sur la famille, sur les aidants. Les manifestations de la maladie (fugues, comportements incohérents, pertes de mémoire) sont souvent à l'origine d'erreurs d'interprétation, de souffrances psychologiques très importantes de la part de la famille aidante et demandent une forte mobilisation de l'entourage, celle-ci pouvant souvent aller jusqu'à l'épuisement total des aidants.

Le plan national arrêté en mars 2001, qui est en cours de réalisation, avec difficulté tout de même, tourne autour de six grands objectifs que je rappelle brièvement.

Premier objectif : identifier les premiers symptômes et orienter. Cet objectif va demander une forte mobilisation, une forte formation, notamment des médecins généralistes. Il faudra, cela a déjà commencé, mettre à leur disposition de véritables outils d'évaluation leur permettant de mieux identifier et orienter, le plus en amont possible.

Deuxième objectif : structurer un diagnostic médical de qualité avec les trois niveaux aujourd'hui connus :

- la consultation mémoire qui à mon avis, n'a pas encore acquis les lettres de noblesse qu'elle mérite. Il faut qu'on consolide notre dispositif, qu'on le pérennise plus que ce qu'il n'est aujourd'hui ;
- les centres mémoire, sous forme d'hospitalisation de jour ou hospitalisation à domicile ;
- les centres experts, dans les centres hospitaliers universitaires.

Troisième objectif : qu'on retrouve comme un fil rouge dans tous les programmes d'actions en matière de santé ou en matière sociale : préserver la dignité des personnes malades. Cette dignité est déjà mise à mal par les manifestations de la maladie. Il faut que les professionnels puissent disposer de recommandations qu'ils intègrent bien dans leur démarche professionnelle, ainsi que les établissements d'accueil. C'est d'ailleurs un mouvement qui a commencé ; avec la médicalisation de l'ensemble des établissements pour personnes âgées, dans les démarches qualité que nous impulsions avec eux, nous intégrons ceci ; ce doit être une question de tous les instants et cela doit faire l'objet d'une veille constante de la part des professionnels, au quotidien et à chaque instant.

Quatrième objectif : le soutien de la personne malade mais aussi de sa famille et de son entourage.

- L'APA (allocation personnalisée autonomie) est un immense pas et constituera, je pense, un acte fort dans la lancée de la prise en charge tant à domicile qu'en établissements des personnes âgées dépendantes, qu'elles développent ou non des signes de maladie démentielle.

- Le développement des accueils diversifiés, accueil de jour, accueil temporaire, accueil de semaine, doit être intégré dans les projets institutionnels des établissements. C'est d'ailleurs quelque chose que nous avons introduit dans le contrat de plan Etat-Région, passé entre l'Etat et le Conseil régional, dans l'humanisation des maisons de retraite. Nous demandons, quand nous enclenchons les opérations d'évaluation des maisons de retraite, que l'établissement se penche sur son programme "lits" pour développer l'accueil de jour, l'accueil temporaire. Nous l'intégrons également dans les négociations avec les établissements.

- Autre initiative : les Comités Locaux d'Information et de Coordination (CLIC) qui ont démarré de façon expérimentale dans certains départements et qui commencent à se mettre en place sur le département de la Drôme. Nous avons labellisé le CLIC du Diois il y a peu. Nous sommes en négociation avec des partenaires de Crest pour finaliser la labellisation de la permanence d'accueil d'orientation gérontologique de l'hôpital de Crest, qui était aux avant-postes, treize ans avant tout le monde. Nous travaillons, quelques questions sont à régler. Il faut rester confiant.

Cinquième objectif : améliorer la qualité des structures d'hébergement, que ce soit en termes de projets institutionnels, tant collectifs qu'individualisés de prise en charge, que dans la conception architecturale des institutions. Accueillir des personnes qui sont en possibilité de fugue n'implique pas la même conception architecturale que si les personnes ne sont pas atteintes de ces troubles.

Les modalités d'accueil doivent être bien entendu adaptées, assouplies. Il faut qu'on invente, il faut se donner le droit à l'invention, cesser de raisonner uniquement dans la dualité domicile/établissement et inventer des allers et

retours en établissement et domicile qui sont une véritable réponse par rapport aux aidants et à l'entourage.

Le sixième objectif a trait à la recherche. Effectivement il faut que la recherche fondamentale clinique sur cet aspect avance. Des pas ont été faits.

Je voulais vous présenter très rapidement ce plan qui est un plan intégré qui va demander quelques années de réalisation. Ce n'est pas simple ; cela met en jeu plusieurs institutions, plusieurs modes de financement. Cela se met en place petit à petit.

Dans le département de la Drôme, lors d'un premier inventaire rapide et non exhaustif, on parvient à identifier autour de 250 places qui sont en tout cas identifiées comme pouvant accueillir des personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de personnes âgées désorientées. On y retrouve autant des établissements hospitaliers gérant une maison de retraite que des maisons de retraite elles-mêmes. Ces 250 places concernent environ 14 établissements et bien entendu dans l'avenir il faudra que ces places augmentent, que le dispositif s'étoffe. On voit bien qu'en volume nous aurons, sur les vingt années qui sont devant nous, à répondre à un phénomène qui va en volume s'accroître.

Je vous souhaite de bons et fructueux travaux. (*Applaudissements*)

**M. HUGONOT** - Monsieur le Directeur, c'est un programme ambitieux effectivement. Mais quand nous repartons un peu en arrière nous pouvons dire également qu'il y a eu auparavant déjà un énorme travail. Quand j'ai commencé en 1965 à "entrer en gérontologie", comme lorsqu'on entre dans les ordres, je dois dire qu'à ce moment-là on parlait de démence, de démence sénile. On ne parlait pas encore de maladie d'Alzheimer. C'est dans les années qui ont suivi que peu à peu la maladie d'Alzheimer est sortie de ce fatras de démences dans lequel on mettait toutes sortes de choses. Nous allons peu à peu découvrir toute cette évolution au cours de cette journée.

Tout d'abord j'excuse Mme SAVIOZ puisque notre Présidente est « embolisée » quelque part sur une autoroute, je ne sais où. Mme SAVIOZ vient en voiture. D'autre part nous n'avons toujours pas vu Mme FORETTE qui devait arriver par le train, mais on nous a vaguement dit qu'il pourrait y avoir des risques de grève des trains !!

Nous allons faire comme nous pourrons et je remercie par conséquent le Docteur JOYEUX d'accepter de faire la présentation du sujet, et Dieu sait s'il est vaste. Théoriquement, Monsieur, sur notre programme vous n'avez que dix minutes pour faire cette introduction. Nous pouvons peut-être espérer vous en donner davantage mais dès maintenant je rappelle à toute la salle que la discussion qui est extrêmement importante se fait sur des questions écrites. Par conséquent dès maintenant si lors des exposés des différents orateurs une idée vous vient, vous la notez : à la fin des exposés de la matinée les réponses seront rassemblées et il y sera répondu.

## Certitudes et interrogations

**M. JOYEUX** - Merci, Monsieur le Président, de me donner la parole. Il y a quatre ans, ici même, se tenaient vos Journées de Gérontologie et vous m'aviez confié le rôle d'introduire le sujet, de donner en quelque sorte le ton à la journée. J'ai relu ce que nous avions dit. Et nous avons été écoutés, particulièrement par M. TERRASSE, quand nous disions que c'était une maladie autant sociale que médicale. Il faut féliciter ceux qui écoutent nos messages.

Mais je me pose aussi la question de savoir, puisque tous les quatre ans la société de gérontologie viendra à Valence, ce que l'on dira dans quatre ans. Or dans quatre ans c'est le centenaire de la publication *Princeps* d'Alois Alzheimer. Nous aurons peut-être confirmation de ce que nous allons donner en perspective, au sens euclidien du terme.

Est-ce que nous obéissons à un effet de mode en parlant de la maladie d'Alzheimer ? Non, car les médias reprennent un vrai sujet. Cette réunion arrive près de deux mois après la journée mondiale de lutte contre la maladie où l'on a appris ce chiffre effarant de près de 4 millions de personnes de par le monde, atteintes d'une maladie de type Alzheimer.

Et qui a lu ce livre désespérant de descente inexorable aux enfers, de France BIDET sur "*Mon père en Alzheimer* » ? Je me permets de citer une phrase qui m'a beaucoup marqué : "*Mon père s'est égaré dans cette maladie comme en pays inconnu. Nul n'en connaissait la langue*". Je pense en vous regardant tous que beaucoup essaient de déchiffrer cette langue, d'améliorer cette communication qui devient impossible, qui aboutit inexorablement au terme de démence, du latin « *privé d'intelligence, de raison* ». Mais je crois que nous sommes armés pour améliorer la situation.

Bien sûr cette maladie est un enjeu de santé publique, un enjeu social. On sait la fréquence de la maladie corrélée avec l'âge. On sait que pour 2010 les plus de 65 ans seront plus nombreux que les moins de 20 ans. On sait que presque 100.000 personnes nouvelles seront atteintes de la maladie d'Alzheimer. Mais en ce qui concerne le chiffre des 500.000 que vous avez annoncé, le neurologue doit dire qu'il y a un bon tiers de ces malades qui ne sont pas des maladies d'Alzheimer et qu'il nous faut défricher, comme vous l'avez dit

M. HUGONOT, cette notion des troubles cognitifs de la personne âgée. Il y a des démences curables. Le neurologue parmi d'autres spécialistes doit veiller à ne pas laisser passer ce diagnostic de démence curable.

Il doit aussi chercher toutes les autres causes de démence, même si elles ne sont pas curables car leur traitement est différent.

On est en train de défricher aussi l'Alzheimer qui est très hétérogène tant au plan clinique que biochimique que génétique.

Je voudrais redire que tout doit être mis en oeuvre pour retarder et au moins aménager aussi l'aboutissant qu'est la démence. Je ne reviendrai pas sur cette définition mais cet aboutissant, nous le connaissons bien maintenant. Ceci va

me permettre de tordre le cou une fois pour toutes au fait que l'on ait pu assimiler maladie d'Alzheimer et vieillissement cérébral. Cela n'a rien à voir. Dans la maladie d'Alzheimer il y a deux lésions intangibles qui sont :

la plaque sénile, une lésion en dehors des cellules nerveuses faite d'une substance amyloïde

la lésion du neurone de la cellule nerveuse qu'est la dégénérescence neurofibrillaire

ce sont des filaments neuronaux en hélice constitués d'une protéine TAU qui est anormalement hyper phosphorylée.

Il y a d'autres anomalies dont on ne parlera pas pour ne pas compliquer la situation : l'alphasinucléine et d'autres encore.

Une chose est remarquable : les lésions anatomiques définissent la maladie. Cette définition anatomo-pathologique est très différente de ce qu'il est convenu d'appeler les modifications du cerveau vieillissant. Dans le cerveau vieillissant, il n'y a pas de plaques séniles, il y a simplement des dégénérescences neurofibrillaires à partir de 75 ans, dans une zone très vulnérable du cerveau qui est la région hippocampique. En revanche dans la maladie d'Alzheimer les plaques séniles sont dans le cortex cérébral, dans des zones corticales spécialisées pour interférer entre elles surtout. Les anticorps anti-TAU qui détectent les dégénérescences neurofibrillaires ont une topographie sélective, avec une progression particulière qui est celle de la maladie d'Alzheimer et de nulle autre.

Je ne vais pas rentrer dans le détail, mais on sait que la première de ces dégénérescences se situe entre le lobe temporal et la zone de l'hippocampe. Ensuite pour simplifier cet hippocampe qui est un support essentiel pour la mémoire va être atteint, dont le noyau basal de Meynert qui ne sécrète pas suffisamment d'acétylcholine, ceci est à l'origine des progrès thérapeutiques actuels. Mais seront touchées également d'autres régions du cerveau : le pôle temporal, le cortex associatif.

Donc tordons le cou à cette analogie entre le vieillissement cérébral et les lésions qui caractérisent la maladie d'Alzheimer.

Pour la cascade physiopathogénique de la maladie d'Alzheimer il y a eu là aussi des progrès en ce qui concerne l'agrégation de la protéine anormale, beta-amyloïde, l'hyperphosphoréaction de la protéine TAU, la dégénérescence neurofibrillaire. On est peut-être moins sûr de ce qui déclenche la mort cellulaire. Mais je vous rappelle que si le *primum movens* de la maladie est toujours inconnu, il y a des éclairages qui nous sont donnés.

Est-ce que vous vous rappelez du prix Nobel décerné le 7 octobre 2002 ? Ce sont BRENNER, SULSON, ORITZ qui ont été honorés par le fait qu'ils ont découvert la régulation génétique de la programmation de la mort cellulaire, ce qu'on appelle l'apoptose. Ceci sera sûrement un élément à prendre en considération pour mieux connaître la maladie.

Si l'on fait état des formes exceptionnelles (en pourcentage très faibles) de maladies d'Alzheimer familiales, nous savons maintenant que les

dysfonctionnements du carrefour métabolique de protéines comme l'amyloïde précurseur protéine, comme la preseniline 1 et 2 sont conditionnés par des mutations de gènes respectivement des chromosomes 21 - 14 et 1. Il y a donc des progrès.

Si je parle de cela c'est que l'avenir est ouvert pour une meilleure compréhension de la maladie. On pourrait peut-être espérer dans l'avenir des retombées en termes de thérapie génique ou de codage de molécules protectrices. Mais n'entrons pas trop dans ces champs encore peu explorés.

Ce qui est sûr c'est que des lésions cérébrales entraînent des modifications de la neurotransmission et nous sommes là pour donner cette essence, le ou les neurotransmetteurs qui manque(nt) en sachant que nous savons bien faire cela dans la maladie de Parkinson. La situation est différente pour la maladie d'Alzheimer, mais au stade de début de la maladie nous savons, en inhibant un enzyme qui détruit un neuromédiateur qu'est l'acétylcholine, que l'on va améliorer la situation pendant quelques années.

Je ne voudrais pas trop insister sur ce point qui va être développé, mais on possède déjà trois médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinesterase. Je ne peux pas résister à cette envie de vous parler de la nouvelle molécule, la mémantine qui début 2003 sera disponible et qui a un autre impact sur le système glutaminergique. Les neurobiologistes découvrent récepteurs et transmetteurs atteints dans la maladie d'Alzheimer. C'est un champ encore ouvert, où nous espérons des retombées thérapeutiques.

Certes on ne guérira pas, on ne guérit jamais de la maladie d'Alzheimer, mais on améliore la situation, on améliore les capacités de mémoire, on améliore les troubles cognitifs pendant un certain temps. Donner déjà une amélioration c'est beaucoup.

Je ne veux pas parler trop de thérapeutique, Mme FORETTE y pourvoira. Mais pour les esprits curieux, les internautes (il y en a dans la salle) il y a au moins une quarantaine d'essais en cours répertoriés sur « clinical trials [www//.HTPP.nih](http://www.HTPP.nih).

La question progresse-t-elle au plan de la connaissance grâce à des expérimentations animales ? J'ai un faible pour un gentil petit lémurien qui s'appelle le micocèpus, dont la vie est très courte mais qui développe des anomalies comportant les dégénérescences neurofibrillaires et les dépôts d'amyloïdes. Si déjà nous avons des succès pour prolonger la vie de ce type d'animal vous pourriez aussi vous en féliciter. Mais on fait plutôt appel à la souris, la *knock-out*, où on inactive un gène de l'amyloïde protéine précurseur. Cela a été le départ d'une expérience, peut-on vacciner l'animal contre cette protéine bêta-amyloïde ? Réponse : oui. Les résultats étaient là. Vous savez ce qu'il en est advenu du vaccin anti-Alzheimer, commencé en décembre 1999 et abandonné vers 2001 ? Cela ne veut pas dire que c'est définitivement abandonné.

Revenons sur terre et parlons des malades. Je voudrais rappeler qu'il y a trois phases dans l'analyse de la maladie d'Alzheimer. Tout le monde parle de la

période des troubles cognitifs intellectuels, de l'évolution vers la démence, sept à dix ans d'évolution, c'est déjà un doublement du temps dans du confort par rapport à ce qui se passait il y a trente ans.

On ne parle pas assez de la période pré-démence où apparaissent les premiers symptômes. C'est vrai qu'il y a une hétérogénéité de la maladie d'Alzheimer qui ne permet pas de chiffrer la durée. On oublie qu'avant cela même il y a une période où se constituent les lésions très progressivement. Il n'est pas impossible de rêver que l'on saura détecter un jour ce moment.

La place du neurologue est parmi les autres médecins ; il faut bien avoir une vision de multidisciplinarité dans cette maladie. Au stade des troubles cognitifs, cherchons les causes curables, cherchons à déchiffrer ce qui est à l'origine du trouble cognitif. C'est relativement facile, mais nous devons répondre aux questions posées par les familles. De quels arguments disposez-vous ? Il faut dire qu'en 2002, le diagnostic de certitude reste anatomique. Donc notre diagnostic est celui d'une haute probabilité avec des instruments tout à fait validés, le DSM4, NINDCDS-ADRDA à l'origine de protocoles d'études qui sont bien suivis. Si on a su éliminer les causes curables, les autres causes de démence, la probabilité du diagnostic se situe entre 80 et 90 %.

Ceci pour vous dire qu'il ne faut pas trop attirer l'attention des patients sur l'imagerie. L'imagerie est là pour le diagnostic différentiel. Encore que, l'IRM, le scanner cérébral, montrent de petites zones d'atrophie du lobe temporal, permettent de mesurer aussi le volume hippocampique. On a beaucoup plus de progrès faits dans le domaine de l'imagerie fonctionnelle avec l'examen isotopique d'émission mono-photonique voire le PET-SCAN. Je voudrais pour terminer, dire l'intérêt du diagnostic précoce de la maladie. Premièrement il est prouvé que l'entraînement de la mémoire améliore la situation et deuxièmement il y a des thérapeutiques maintenant qui stabilisent la situation. Vous avez entendu parler du M.C.I., *Mild Cognitive Impairment*. Les études tendent récemment à montrer que le déficit cognitif léger est une possible phase de transition entre le vieillissement normal et la démence de type Alzheimer. Cela concerne des patients à haut risque à surveiller.

Quel est le rôle des consultations de mémoire et des centres de mémoire ? Plus de 50 % de la population âgée se plaint peu ou prou de troubles de mémoire qui en fait sont des troubles attentionnels. Il est rassurant de pouvoir dire "Vous n'avez pas les critères des troubles de mémoire et des troubles gnosiques qui sont ceux de la maladie d'Alzheimer, mais vous pouvez être déprimé, être anxieux. Il faudra que l'on vous prenne en charge de ce point de vue". Soyons rassurants pour ces nombreux patients.

Deuxièmement, si l'on est au stade initial de la maladie d'Alzheimer, il est intéressant de le savoir, nous avons désormais des traitements qui stabilisent la situation pendant quelques années et dont vous parlera Mme FORETTE. Début 2003 nous aurons des traitements qui vont prolonger cette action.

Au terme de cette petite introduction, qui se veut ouverte sur l'avenir, avec de l'espoir, je voudrais rappeler qu'il y a quand même beaucoup d'inconnues dans

la maladie d'Alzheimer. Elle est multifactorielle et il y a sûrement des groupes différents au plan clinique, au plan biochimique, au plan même des susceptibilités génétiques. Stabilisons déjà la situation des malades que nous aurons à prendre en charge maintenant et attendons les progrès thérapeutiques qui sûrement seront à notre portée dans quelques années. D'ores et déjà il faut rappeler que cette maladie s'inscrit dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire. Au plan médical cela signifie qu'il n'y a pas un terrain dévolu à telle ou telle spécialité : le gériatre, le neurologue, le psychiatre, le neuropsychologue et bien d'autres encore, et surtout le médecin généraliste, sont là. Il faut qu'ils tirent tous dans la même direction un attelage qui est emballé, qui va n'importe où.

C'est une maladie qui est aussi multiprofessionnelle. Vous qui êtes là en êtes la meilleure démonstration. Cette maladie est un fait de société ; c'est une maladie qui s'inscrit dans un domaine qui n'est pas seulement médical. Il est social et à une heure où il nous semble qu'il y a parfois quelques défauts de la famille, vous êtes là pour y compenser un peu et pour ma part je venais aussi vous remercier de tout ce que vous faites. (*Applaudissements*)

**M. HUGONOT** - Je vous remercie infiniment de cette remarquable présentation, de cette bonne introduction. On vous avait annoncé en disant "présentation du sujet". Pour l'ensemble des textes qui vont être rassemblés, et ceci grâce à la sténotypiste ici présente et que je remercie également, je crois qu'il faudrait peut-être donner un titre à votre présentation. Celui que je vous propose est "certitudes et interrogations". En effet nous sommes toujours entre ce que nous savons et ce que nous ne savons pas encore et nous n'en savons pas encore assez.

Mais nous avons vu à quel point nous avons besoin des souris ! L'homme a besoin des souris. Ne les tuez pas, ce sont nos amies. Quand elles sont blanches, elles sont en général plus familières, mais même les petites souris grises sont si gentilles et elles ne sont pas spontanément atteintes de la maladie d'Alzheimer.

Maintenant nous continuons avec un exposé général de M. le professeur FRANCO.

### **La maladie d'Alzheimer en 2002**

**M. le Professeur FRANCO** - Bonjour. Je remercie Robert HUGONOT et Monique FERRY de m'avoir invité une nouvelle fois à Valence. On m'a demandé de faire le point sur le plan des signes de la maladie, des symptômes, ce qui attire l'attention sur ces malades. Je ne voudrais pas faire double emploi avec ce que vient de dire le neurologue, le Docteur JOYEUX qui a une vision panoramique et actualisée de cette maladie. Je vais revenir à des éléments basiques.

Il y a plusieurs définitions de la démence. En voilà une. On peut appeler démence un groupe de symptômes impliquant l'altération progressive de tous les aspects de la fonction cérébrale. Cela peut affecter le langage, la mémoire, la perception de l'espace et du temps, le comportement des émotions, la personnalité, le calcul, le jugement, etc.

La démence est un mot qui fait peur. C'est un mot que peu à peu les gens voudraient voir éliminé. Je peux le concevoir. C'est pour nous médecins un mot technique qui a pris une place importante. C'est à ce titre que je l'utilise avec vous. Néanmoins devant un malade vous n'êtes pas obligé d'utiliser ce mot.

Une autre approche de la démence, plus fonctionnelle : être dément c'est présenter une altération importante des fonctions cognitives entraînant une perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Voilà quelque chose de très important. Etre dément ce n'est pas avoir le cerveau qui flanche. En vieillissant, notre intervenant neurologue l'a très bien dit, tout le monde a des petits problèmes de mémoire, de vue, d'appréhension de l'espace. Par contre si cela devient assez grave pour handicaper la personne, c'est là qu'on parle de démence. Donc on ne parle de démence que si les problèmes cérébraux entraînent un handicap.

Vous entendrez parler de diagnostic d'Alzheimer au stade pré-démontiel. Il est possible que Mme FORETTE vous en parle dans un instant. Il serait formidable de traiter la maladie avant qu'elle ne donne la démence. Mais pour le moment quand on parle de démence il s'agit de sujets qui ont un handicap cérébral.

Parmi les démences il y a la démence d'Alzheimer, c'est de loin la plus fréquente, celle qu'on connaît bien, celle dont le mot sert de modèle. Qu'est-ce que cette démence d'Alzheimer ? Les deux lésions fondamentales de la maladie sont la plaque sénile et la dégénérescence neurofibrillaire. Chacune est porteuse d'une théorie particulière et pour le moment la jonction entre les deux phénomènes n'est pas totalement acquise. Aussi cela laisse beaucoup de champ libre, beaucoup de créativité à tous les inventeurs de traitements. Vous avez des inventeurs de traitements qui s'intéressent à la plaque et d'autres à la protéine TAU et encore à une troisième protéine qui s'appelle l'alpha-synucléine très à la mode aussi. Finalement des médicaments commencent à apparaître qui nous donnent de l'espoir.

On parle de la plaque sénile ; c'est en fait une petite boule, un dépôt d'une substance qu'on appelle la protéine bêta-amyloïde.

Quant aux dégénérescences neurofibrillaires, ce sont des squelettes de neurones morts surchargés de phosphore.

Le problème principal de la maladie est qu'elle entraîne une perte neuronale et la perte de tout ce font les neurones.

Que font ces neurones ? Ils communiquent entre eux (la pensée). Mais également ils fabriquent des substances très nombreuses, dont l'une qui

s'appelle l'acétylcholine. Dans cette maladie, les neurones qui sont les plus touchés sont ceux qui fabriquent le plus d'acétylcholine.

Trois époques dans la maladie : le stade du début, le stade moyen et le stade le plus grave. On voit que c'est dans la région de l'hippocampe, à l'intérieur du cerveau, dans les lobes temporaux, que va commencer la maladie. C'est une zone qui sert à beaucoup de fonctions et notamment à la mémoire.

Peu à peu la maladie va progresser ; on ne la voit pas à l'extérieur du cerveau sur la corticale. Ce n'est qu'au stade très tardif qu'elle va apparaître dans le cortex ; sinon elle reste à l'intérieur, dans les lobes temporaux, dans le lobe frontal.

Le lobe frontal est le dernier-né de nos outils cérébraux dans l'évolution humaine. Si on imagine l'homme dans un million d'années, il aura probablement un très gros front. C'est là que se fait la synthèse, la vision globale. On peut comprendre que, lorsque cette partie est touchée dans la maladie d'Alzheimer, le malade perde son jugement, perde la vision globale, perde le sens de l'espace.

Quelques mots sur l'épidémiologie de la démence. C'est quand même une épidémie terrible. En France avec l'étude Paquid on sait qu'il y a 5 ou 600.000 déments, peut-être plus d'ailleurs d'après Jean-François DARTIGUES qui est en train de revoir à la hausse les résultats de Paquid, la grande étude française du sud-ouest qui nous donne les chiffres officiels. Parmi les 5 à 600.000 déments en France, probablement plus, pour 70 % c'est l'Alzheimer.

Chaque année en France il y a 100.000 cas de plus. Cette incidence annuelle va augmenter. En 2020 on parle d'une incidence de 200.000 cas de plus chaque année. Il y a du travail pour tous. Mais j'espère qu'on aura trouvé une façon de bloquer la maladie et qu'on ne verra pas arriver ces 200.000 cas par an.

Tous les 4,4 ans le risque est doublé. L'âge est un élément qui compte évidemment. Sur des travaux tirés de l'étude Paquid on voit très bien qu'avec l'âge la maladie augmente nettement et l'incidence augmente avec l'âge également.

Quels sont les signes de la maladie d'Alzheimer ? En fait il y a une désintégration progressive globale et homogène des fonctions mentales. Cette maladie peut évoluer de deux à vingt ans. En moyenne on découvre la maladie après huit ans d'évolution, selon les auteurs. Cela donne un ordre d'idée. Toutes les fonctions mentales sont touchées comme on l'a dit. On va voir successivement ces différentes atteintes :

- le syndrome amnésique,
- les troubles praxiques,
- les troubles du langage,
- les troubles des fonctions exécutives,
- les troubles visio-spatiaux,
- les modifications de la personnalité,
- le handicap,

- les troubles du comportement,
- et les complications.

Syndrome amnésique : on perd la mémoire ; tout le monde le sait, c'est le premier signe, le plus connu. Tout le monde perd la mémoire, c'est normal. Mais comme le disait M. JOYEUX, ce qui n'est pas normal c'est quand cela devient grave et que cela touche plusieurs aspects de cette mémoire. Je n'entre pas dans le détail des troubles de la mémoire dont on distingue plusieurs catégories, mais on a l'impression que le malade ne stocke pas bien les souvenirs. Non seulement il n'est pas capable d'aller les chercher et on peut alors l'aider. C'est plus grave quand vous n'êtes capable ni de retirer ni probablement de ranger le souvenir à la bonne place.

Il y a une perturbation des tests de mémoire chez les gens âgés par la perte de l'attention qui fait partie aussi de la maladie. La notion de l'attention compte pour beaucoup dans la mémoire.

Les troubles praxiques : ce sont les gestes intentionnels. Les malades un jour ne savent plus mettre leur pull ou enlever leur pantalon, ou ils sont incapables de copier un dessin, incapables de reproduire un cadran d'horloge, incapables de reproduire les gestes que va faire le médecin devant eux. Cette incapacité est quelquefois surprenante, on ne s'y attend pas. C'est un signe important.

Les troubles du langage. Selon les cas les signes sont différents. Des malades ont des troubles du langage ; certains les ont plus tardivement ; chaque malade est différent. Cela peut aller du manque du mot qui oblige le malade à contorsionner ses phrases pour pouvoir s'exprimer. On voit ce qu'il veut dire. Cela évolue jusqu'au moment où il y a aphasia globale et où le malade perd la parole complètement. Le langage parlé est le plus étudié, mais il y a aussi les troubles de la lecture, les troubles de l'écriture.

Les troubles des fonctions exécutives. C'est dans le lobe frontal que cela se passe. Ce sont les troubles conceptuels, les difficultés de planification et d'abstraction. Les neuropsychologues ont constaté cela dans tous leurs tests.

Les troubles du jugement. Par exemple comme pour le permis de conduire : quand il y a sur une photo un sens interdit à droite, un sens interdit à gauche et un sens interdit devant, un candidat normal dit "Je m'arrête, je ne sais pas où passer". Pour un malade d'Alzheimer il n'y a pas de problème ; c'est en général tout droit. Le jugement est indispensable pour la conduite et c'est un des problèmes actuellement pour les formes d'Alzheimer débutantes avec ces troubles du jugement.

Enfin le malade lui-même ne peut pas juger qu'il est malade. Il vous dit "J'ai une maladie d'Alzheimer", mais il ne ressent pas cela comme une maladie. C'est une relation bizarre qu'il peut avoir avec sa propre maladie appelée « anosognosie »

Les troubles visio-spatiaux, troubles d'orientation dans l'espace, troubles de l'attention spatiale, troubles de l'identification visuelle, s'ajoutent au tableau.

M. HUGONOT dit que lorsqu'on est devant un malade qui a une maladie d'Alzheimer assez avancée, l'espace du malade n'est que dans sa chambre, le monde n'est compris que dans ce qu'il voit. Il voit une porte et s'il a faim, s'il a soif, s'il a besoin d'amour, et qu'il ne sait pas ce qu'il faut faire dans cet espace, il va ouvrir la porte et va voir ce qu'il y a dehors. Il ne reconnaît pas ce qu'il y a dehors, même s'il vit là depuis cinquante ans. Il est dehors, voilà un nouvel espace. Il trouve une autre porte, il l'ouvre etc. Voyez comme l'on peut passer des troubles de la maladie à certains comportements que les professionnels ici présents connaissent bien. Ce ne sont pas des fugues en général, c'est l'exploration, c'est la recherche d'une réponse à ses besoins.

Modifications de la personnalité. Ce n'est pas très bien exploré. Sans aller très loin dans l'analyse, l'humeur peut être triste ou fluctuante ; le malade va perdre confiance en sa famille, les gens qu'il aime le plus ; cela va choquer tout le monde. Il va être anxieux, il peut y avoir de l'agressivité. Tout cela est noté par l'entourage. Quelquefois cela fait partie des signes précoces.

Le handicap. On ne le met pas assez dans les signes. Le handicap est quasiment la définition de la démence. Ce n'est pas la définition de la maladie d'Alzheimer qui commence bien avant la démence. C'est pourquoi j'aime bien utiliser les deux mots ; c'est plus technique, plus exact, plus professionnel. On peut avoir une maladie d'Alzheimer depuis plusieurs années et un jour on devient dément. La démence veut dire que l'on perd des fonctions. On sait mesurer ces fonctions en gériatrie ; ce sont les AVQ et les AIVQ.

Les activités de la vie quotidienne (AVQ), les activités de base pour survivre, bouger, se laver, se nourrir, aller aux toilettes, s'habiller, etc. Quand on perd cela le handicap est sérieux. Mais on sait aussi détecter la maladie aujourd'hui à travers certains signes. Par exemple la personne ne sait plus téléphoner ; elle ne vous le montre pas ; elle ne téléphone pas. On lui dit "Téléphonez". Réponse : "Non, c'est déjà fait." etc. Les malades ont toujours de bonnes excuses de ne plus pouvoir prendre un tram ou un train tout seul. Cela ne se voit pas au début. Pour faire les courses, faire le ménage, comme les malades sont souvent entourés il y a une subsidiarité qui se fait automatiquement et la famille va prendre le relais, tondre la pelouse, faire les courses. Personne ne voit rien mais ce sont des fonctions qui sont perdues et là on entre dans le handicap.

Troubles du comportement. Tout le monde connaît ces signes de la maladie ; ils sont inévitables dans la démence ; ils touchent 70 % des malades à une période de leur vie. Il y a deux origines : soit ils sont endogènes, la maladie provoque les troubles du comportement ; soit ils sont exogènes réactionnels, le malade se voit diminué mais il a en lui un jugement ou une critique qui le rend malheureux. Il réagit ainsi à son malheur, à sa peine. Les deux versants sont possibles dans ces troubles du comportement pour les expliquer. Cela sert beaucoup aux soignants, car il faut toujours chercher à expliquer le trouble du comportement. Les professionnels de psycho-gériatrie savent très bien décoder les troubles du comportement et en général les unités de psycho-gériatrie sont

calmes, les malades n'ont pas toujours besoin d'être "calmés" par des médicaments.

Cela peut être des hallucinations visuelles ou auditives, qui d'ailleurs font penser à d'autres démences. Cela peut être du délire. "On me vole. On me tape. On ne m'aime pas. Je suis abandonné". C'est souvent ce délire de persécution qui est au premier plan. Sinon il y a d'autres types de délires que les psychiatres connaissent bien et qui rentrent dans le cadre de cette démence.

L'agitation. C'est le signe le plus apparent. Il y a de nombreux types d'agitation. Cela a été très bien étudié ces dernières années ; on a des médicaments symptomatiques qui permettent en cas de besoin d'agir. Mais il faut bien que le médecin examine le type de troubles du comportement pour ne pas se tromper de médicament. On ne peut pas donner tous les médicaments à tout le monde, donc il faut avoir un bon diagnostic.

Il est faux de considérer comme dément quelqu'un qui est confus et qui demain matin va vous dire "Bonjour docteur. Excusez-moi, j'étais dérangé hier." Vous savez bien que les gens âgés sont tous très fragiles du côté de la confusion mentale. Tout le monde peut être confus ; il suffit d'avoir un certain âge. Comme un enfant fait un délire quand il a 41 degrés de fièvre. Quand la vieillesse vient on a cette fragilité pour la confusion mais ce trouble est temporaire..

Il est faux de dire "Cette personne est rentrée dans la démence. Hier elle faisait son marché, tout allait bien et aujourd'hui elle est folle". Non ce n'est pas la démence ; c'est impossible ; il faut beaucoup de temps pour constituer une démence. L'agitation ce n'est pas forcément la démence. Il y a des gens qui iront très bien le lendemain matin quand ils auront moins de fièvre par exemple.

Il y a de nombreuses causes qu'il faut aller chercher, notamment des causes médicales : le problème respiratoire, l'infection, le fécalome, les mélanges de médicaments. Tout cela peut donner de l'agitation qui n'est pas réellement un signe de la maladie ; c'est plutôt lié à la confusion mentale.

Enfin arrive la phase des complications. Il y a ce qu'on appelle, c'est très à la mode chez les gériatres, la fragilisation. On mange moins, on bouge moins, on se fragilise. On devient fragile aux infections et ces malades vont terminer leur vie atteints de dénutrition, de troubles de déglutition, ils font des fausses routes ; ils oublient de manger mais quand ils mangent ils avalent de travers, ils ont des infections urinaires, respiratoires, ils chutent de plus en plus, ils n'ont plus de muscles. Ils se cassent, ils font des hématomes intra-cérébraux. Quelquefois d'ailleurs il faut en faire le diagnostic ; ce n'est pas forcément une aggravation brutale de la démence ; il faut savoir faire un scanner en urgence aussi dans ces cas-là.

Cela se termine par la grabatisation.

Pour décrire l'évolution, voilà un schéma de GAUTHIER de 1996 qui explique le processus : le premier bond c'est ce que l'on appelle les troubles de l'humeur ; la maladie commence souvent par des troubles de l'humeur qui

vont avoir tendance à s'estomper alors qu'arrive le déclin cognitif, le MMS qui chute, la connaissance qui baisse.

Puis peu à peu c'est le handicap physique qui arrive. Puis un jour, un peu avant, un peu après, surviennent les troubles du comportement qui sont un épisode dans la vie du malade ; il faut attendre que cela passe, d'ailleurs. Il faut les traiter. Sur le plan social, familial, c'est très difficile à vivre. C'est le moment où le soutien à domicile craque, c'est l'institutionnalisation brutale, l'hôpital sans préavis.

Puis à la fin c'est la perte des fonctions motrices, perte des fonctions vitales et grabatisation.

Pour le diagnostic, ce qui compte c'est l'histoire de la maladie. Il est très important d'interroger le malade et surtout son entourage, que le médecin se fasse une idée clinique, qu'il soit généraliste, neurologue, gériatre, psychiatre. Il faut absolument des tests neuropsychologiques qui aident à faire le diagnostic ; ils sont essentiels.

On peut utiliser l'imagerie. Aujourd'hui de nouvelles imageries apparaissent qui sont plus de l'ordre de la recherche que de l'ordre de la routine ; il ne faut pas trépigner pour demander l'IRM absolument ; on demande un scanner pour éviter une autre maladie non pour voir les signes de la maladie d'Alzheimer puisqu'il n'y en a pas sur le scanner. Le cerveau est un peu rétréci, c'est vrai, il a une petite atrophie, mais tout le monde peut avoir cela, même un prix Nobel. Donc il n'y a pas de signes directs sur le scanner. Par contre le scanner est obligatoire ; il ne faut pas passer à côté d'une tumeur cérébrale ou d'un hématome sous-dural ou d'un autre phénomène guérissable.

Intérêt d'un diagnostic précoce. Cela vaut la peine aujourd'hui de traiter le plus tôt possible. Ce n'est pas encore officiel qu'on le fasse au stade pré-déméntiel mais on est bien tenté de le faire.

La précocité du diagnostic dépend de la prise en charge thérapeutique. Des traitements sont disponibles. Ce ne sont pas seulement les traitements par les médicaments, mais les traitements par l'environnement, par l'aide, par la prise en charge de ces malades.

Enfin deux objectifs principaux : stabiliser la maladie et retarder l'institutionnalisation le plus longtemps possible ; plus on la retarde, dans de bonnes conditions (il ne s'agit pas d'excès de maintien à domicile), plus on a gagné, plus on a bien travaillé.

N'oublions pas qu'il y a quand même un diagnostic différentiel. Il ne faut pas confondre une démence d'Alzheimer et une dépression ; les médecins le savent bien. Cela vaut la peine de traiter la dépression. C'est encourageant de voir un an après le malade qui va bien et qui n'est pas dément.

Il y a d'autres démences, d'autres maladies neurologiques, d'autres maladies tout court qu'il faut savoir diagnostiquer. La plus-value médicale de bon niveau est indispensable. Le plan Alzheimer français de la circulaire du 18 avril dernier est fondamental, avec une organisation de la prise en charge.

Chaque français, si on suit ce plan, devrait bénéficier d'un diagnostic de qualité dans ce domaine. Il y a eu un vrai progrès.

Je ne fais pas de politique ! Je vous remercie. (*Applaudissements*)

**M. HUGONOT** - Notre Présidente, Mme SAVIOZ, est arrivée. (*Applaudissements*). Mme SAVIOZ avait certainement préparé quelque chose pour l'introduction de la journée. Nous vous écoutons, Madame.

### Allocution de Mme la Présidente de la Sté Rhône Alpes de Gérontologie

Mme SAVIOZ - Bonjour à tous. Je suis levée depuis quatre heures ce matin. J'ai dû appeler les pompiers, la gendarmerie, le SAMU pour des bagarres, vous savez à quel propos dans les jours actuels. Je n'ai pu partir qu'à 7 heures. Etant donné les 200 kilomètres, la pluie, le brouillard et je ne vous dis pas le reste, je suis arrivée en retard et vous demande de m'excuser.

Nous nous retrouvons dans ce théâtre Bel Image de Valence comme il y a quatre ans. C'était en octobre 1998, pour un même sujet. Cette maladie étant dite la maladie du siècle, vous êtes là nombreux car intéressés de près ou de loin. Merci à vous tous d'être là.

On l'a dit tout à l'heure, il y aurait environ 100.000 nouveaux cas par an. On observe un nombre croissant de patients en raison du vieillissement de la population et du nombre grandissant de personnes âgées.

Il y a une nouveauté que je rencontre dans mon village, ce sont les plus jeunes et le diagnostic chez les plus jeunes n'est pas évident. Il existe des formes plus précoces correspondant à une forme familiale et héréditaire de la maladie ; il paraît difficile de poser le diagnostic.

Les familles ne connaissent que trop bien la cruauté de cette maladie qu'il faudra avoir la force d'affronter dans les jours à venir. Elle conduit à terme à une dépendance mentale et physique totale.

Peut-on guérir ces malades ? Peut-être en avez-vous déjà parlé. La réponse actuellement est non.

Connaît-on aujourd'hui de nouveaux remèdes efficaces ? Oui, semble-t-il.

Peut-on prévenir l'apparition des symptômes ? Sans doute. Les connaissances évoluent. Avons-nous de sérieux espoirs ? Nous avons avec nous des spécialistes de la question ; ils le disent eux-mêmes, ils ont tous besoin les uns des autres, psychologues, psychiatres, gériatres, gérontologues, neurologues, généralistes, pour mettre en commun leurs expériences et leurs observations. C'est en raison de leurs travaux et de leurs connaissances que nous leur avons demandé de revenir pour faire le point sur ce long purgatoire qui peut durer huit ans dit-on.

Nous rendons hommage aux professionnels et au dévouement des services à domicile qui sont un soutien moral pour les personnes aidées par leur présence et leur chaleur humaine. 80 % des malades sont à domicile par volonté de la

famille, mais aussi par manque de places dans les établissements et par manque de personnel. Je n'ai rien à vous apprendre sur ce chapitre.

Certaines MAPAD ont accepté de recevoir ces malades un ou deux jours par semaine. J'ai pu constater par moi-même la satisfaction de ces malades. Les familles épuisées par la charge quotidienne profitent de ce temps libéré pour reprendre des forces.

Les associations départementales des familles fédérées par France Alzheimer apportent aussi un grand soutien aux malades et à leurs familles, j'ai l'occasion de le constater journallement. Merci à l'Office Valentinois pour les Personnes Agées, à sa présidente Simone CAFFAREL, à ses administrateurs, aux bénévoles de la Société Saint-Vincent de Paul et à tous ceux qui ont préparé cette journée. Merci aux responsables de la technique et à tous ceux qui de près ou de loin ont travaillé pour nous. Je vous remercie. (*Applaudissements*)

**M. HUGONOT** - Madame la Présidente, je vous remercie d'avoir introduit la deuxième partie de la matinée. Mme Françoise FORETTE nous a rejoints, elle a dû quitter Paris aux aurores. Je pense qu'il est inutile de vous la présenter. Elle est parfaitement bien connue par ses nombreuses apparitions télévisuelles et aussi par les nombreux travaux qu'elle a dirigés et qu'elle continue à diriger. Quand on parle de maladie d'Alzheimer, Mme FORETTE est indispensable. Je vous remercie, Françoise, d'être avec nous aujourd'hui, d'avoir fait ce long déplacement. Vous voyez que Valence vous offre une salle qui est rarement rassemblée comme celle-là, même à Paris ! Il faut dire qu'il y a une sensibilité gérontologique à Valence qui est tout à fait particulière. Je pense que Mme Monique FERRY et tous ceux qui l'entourent n'y sont pas pour rien effectivement. Monique, encore merci pour cela.

### Les traitements actuels et à venir

**Mme FORETTE** - Madame la Présidente, Monsieur le Président, cher Robert, chers amis, je voudrais remercier Monique FERRY et l'Office Valentinois pour les Personnes Agées de m'avoir réinvitée car j'étais déjà venue ici il y a quelques années, je m'en souviens. Et Robert a raison, je suis toujours impressionnée par l'audience et l'ampleur de cette audience que je trouve absolument extraordinaire. Nous ne voyons pas cela à Paris. Cela montre tout l'intérêt que vous les professionnels portez à la prise en charge de la personne âgée et à la maladie d'Alzheimer pour ce qui est du colloque d'aujourd'hui.

On m'a demandé de traiter cette fois-ci les traitements actuels et à venir. Je ne reviendrai pas sur la prévalence de la maladie d'Alzheimer, si ce n'est pour donner les dernières données de Jean-François Dartigues qui dit qu'il y avait 464.700 cas de maladie d'Alzheimer en 1999 et que ce chiffre va monter à presque 500.000 cas de maladie d'Alzheimer et non les démences apparentées aux environs de 2010 ; donc un nombre qui devient impressionnant.

On sait que la majorité des cas de démence relève de la maladie d'Alzheimer, mais on a aussi une grande partie de ces démences qui sont des démences vasculaires. Il sera intéressant dans les années qui viennent non seulement de se centrer sur le traitement de la maladie d'Alzheimer pour lequel nous avons des outils, mais de savoir aussi si ces outils sont utiles dans la plus fréquente cause de démence, après la maladie d'Alzheimer.

Le plus gros facteur de risques de la maladie d'Alzheimer reste l'âge ; il y a une véritable cassure de courbe après l'âge de 80 ans. Plus nous aurons le privilège (car c'est un privilège) de vieillir longtemps et pour beaucoup d'entre nous de vieillir bien, plus nous aurons malheureusement aussi, associé à ce privilège, le risque de voir se développer un grand nombre de maladies d'Alzheimer ou de démences apparentées.

Il est très important et M. FRANCO vous l'a dit de faire un très bon diagnostic, un diagnostic précis et c'est vrai qu'au tout début de la maladie cela demande des compétences spécifiques, qui allient les neurologues, les gériatres et quelquefois les psychiatres. En effet si les deux maladies les plus fréquentes sont les maladies d'Alzheimer et les démences vasculaires, il y a d'autres maladies qui ne répondent pas toujours au même traitement ; la maladie à corps de Lévi par exemple est une maladie très répondeuse aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dont nous allons parler, mais ma maladie fronto-temporale est une maladie pour laquelle il faut éviter de prescrire ces traitements cholinergiques qui peuvent aggraver les troubles du comportement.

Il est donc indispensable de faire un diagnostic très précis au début. Ce diagnostic repose sur l'ensemble des examens que vous a montrés

M. FRANCO et sur un certain nombre de compétences. Il ne faut pas oublier qu'un certain nombre de démences sont réversibles et que là le traitement est le traitement de la cause. J'ai eu parmi les patients que j'ai suivis plusieurs patients avec des tumeurs cérébrales, des méningiomes, qui se présentaient sous un tableau un peu atypique, il est vrai, de maladie d'Alzheimer ; le scanner montre un méningiome, on opère le méningiome et on voit une restitution intégrale des troubles de mémoire et de l'ensemble des autres troubles.

C'est vous dire à quel point le traitement de la maladie d'Alzheimer et des autres démences repose sur l'identification de la maladie, voire de sa cause.

Quand on parle des traitements, venons-en au cœur du problème, on peut dire qu'à l'heure actuelle nous avons trois sortes de traitements :

- les traitements substitutifs, symptomatiques qui sont entre nos mains ;
- les approches préventives qui sont en cours d'étude ;
- et les approches étiologiques qui vont traiter la cause, qui sont là encore, le Dr JOYEUX nous l'a dit, en cours d'expérimentation, mais qui offrent énormément d'espoir.

Les traitements substitutifs reposent sur la constatation qu'il y a, au cours de la maladie d'Alzheimer, des anomalies des neurotransmetteurs qui sont ces messagers chimiques qui permettent aux cellules de communiquer entre elles et qui permettent l'ensemble des activités que nous avons, aussi bien intellectuelles que physiques.

On sait que le déficit le plus important est un déficit en acétylcholine, ce qui fait que les premiers traitements se sont adressés à ce déficit en acétylcholine. On savait très bien qu'en donnant des produits cholinergiques on ne guérirait pas l'ensemble des symptômes. Pourquoi ? Il y a d'autres déficits associés ; ce n'est pas une faillite complète de la neurotransmission, mais ce sont quand même des déficits multiples avec un déficit prédominant à l'acétylcholine.

Quels sont les traitements que nous avons entre nos mains ? Nous avons commencé, nous nous en souvenons tout à l'heure avec le Dr JOYEUX, à travailler sur la Tachrine ; elle a été mise sur le marché en 1994 ; maintenant elle n'est plus guère utilisée car c'est un médicament très difficile à utiliser, quatre fois par jour à quatre heures d'intervalle, avec une toxicité hépatique. Mais on peut dire que nous avons trois médicaments, le Dotézéphile; la Rivastigmine, la Galanthamine, on peut donner les noms des médicaments, l'Arisept, l'Exélon et le Reminyl.

Ce sont des médicaments qui sont à l'heure actuelle extraordinairement bien maniés, qui ont des qualités différentes les uns des autres dans la mesure où certains se prescrivent en une fois par jour, avec une montée de dose très courte, les autres se prescrivent en plusieurs fois par jour, avec plus de montées de dose, ainsi on peut véritablement adapter ces traitements à la tolérance du médicament pour chaque patient. On a une fourchette qui devient maintenant importante.

Parmi les agents cholinergiques, seuls ce que nous appelons les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont vu le jour. Il y avait un certain nombre d'agonistes muscariniques ; les récepteurs muscariniques sont un des deux récepteurs de l'acétylcholine, qui ont été à l'étude mais n'ont pas été au bout de leur développement, essentiellement pour toxicité.

La Galanthamine a une vertu particulière. C'est non seulement un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, mais c'est aussi un agoniste d'un des deux récepteurs de l'acétylcholine, c'est-à-dire un agoniste dichotomique, mais pour autant on peut dire que globalement l'activité de l'ensemble de ces inhibiteurs de l'acétylcholinestérase reste à peu près la même. On va voir ce que cette activité comporte.

Le Dr JOYEUX nous l'a dit, nous allons avoir probablement en janvier ( il n'a pas encore passé la commission de transparence) un autre médicament qu'on appelle la Mnémantine (ou EBIXA) qui est très intéressant à deux égards.

Le premier est qu'il s'adresse à une autre classe de neurotransmetteurs. C'est un médicament inhibiteur des NMDA récepteurs, qui s'adresse au système glutaminergique et qui effectivement va pouvoir compléter l'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, lorsque nous pourrons associer ces deux

types de médicaments et à mon avis c'est ce qu'il faudra faire. On commence à voir un certain nombre d'études qui montrent que l'association des deux pourrait être plus efficace qu'un médicament prescrit en particulier.

Le deuxième intérêt de l'EBIXA est qu'il est commercialisé dans l'indication de la démence modérément sévère à sévère. Or les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont été commercialisés dans un premier temps pour les démences légères à modérément sévères. Donc l'EBIXA devrait nous permettre de traiter des patients que nous voyons à un stade tardif et qui n'ont pas été traités par l'acétylcholinestérase, car on considèrerait qu'ils étaient à un stade trop avancé, la commercialisation en principe s'adressant aux patients dont le MMS est entre 10 et 26. Au-dessous de 10 (nous le faisons de temps en temps) nous n'avons pas le droit de prescrire les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Donc cet aspect complémentaire du stade de la maladie nous montre que nous avons maintenant davantage de produits entre nos mains.

Il y avait un produit très intéressant mais qui malheureusement n'a pas eu l'AMM américaine à la FDA et finalement la firme a retiré le développement ; c'est tout à fait dommage dans la mesure où c'était ce qu'on appelle un modulateur glial, c'est-à-dire qu'il pouvait probablement agir à long terme sur les cellules elles-mêmes. L'action n'était pas très importante, pas plus que celle des cholinergiques, mais il était probablement intéressant de le commercialiser là aussi pour des associations.

Qu'en est-il des oestrogènes ?

La réponse est non. Il y a eu de très belles études (en double aveugle contre placebo) montrant que lorsque la maladie d'Alzheimer est déclarée les oestrogènes n'ont pas d'efficacité symptomatique, en tous les cas on ne met pas en évidence d'efficacité. Nous verrons ce qu'il en est en préventif.

Que peut-on attendre de l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, c'est-à-dire ces trois médicaments largement prescrits que nous avons en mains ? On peut en attendre une amélioration modérée mais significative, cela veut dire statistiquement significative, mais cela veut dire aussi que la famille, le patient et le médecin s'aperçoivent de cette efficacité. Cette efficacité se fait sur les fonctions cognitives qui sont améliorées. Nous le mesurons à l'hôpital, par des échelles, sur les activités de la vie quotidienne et les activités instrumentales de la vie quotidienne, là encore mesurées par des échelles mais que souvent la famille constate et nous raconte et enfin sur ce qu'on appelle le jugement global porté sur le patient.

Cette amélioration est modérée. Nous aurions souhaité qu'elle soit extraordinairement plus importante, mais déjà cela a changé radicalement la prise en charge des patients atteints de maladie d'Alzheimer et ce que cela maintient pendant plusieurs années est ce que j'appelle la "surface sociale" du patient. Il est comme vous et moi, il peut participer à une vie de famille, il peut aller à la communion de sa petite-fille. Je connais un couple dont le mari n'est pas malade, qui emmène sa femme faire des voyages extrêmement

lointains, aux Indes, partout, c'est un couple de voyageurs. Pendant de très longues années ce Monsieur a continué à voyager avec sa femme. Certes il ne la laissait pas toute seule à l'hôtel ; éventuellement elle serait sortie et se serait perdue. Cela demande donc une prise en charge de la part de la famille extrêmement rapprochée, mais cela permet à toutes ces personnes de vivre normalement pendant très longtemps.

Pendant plusieurs années je suis allée souvent en vacances en Charente, dans un hôtel que j'aime beaucoup et je me suis souvent retrouvée avec un couple, une de mes patientes et son mari. Cette dame se comportait tout à fait normalement. Mon mari me disait "Es-tu sûre de ton diagnostic ?". Heureusement elle m'a sauvé ma réputation en se perdant un jour en allant à la piscine qui était à quelques mètres. Donc on s'est bien rendu compte qu'elle avait des troubles. Mais personne ne le voyait. Elle menait une vie sociale normale. Cela persiste pendant plusieurs années et c'est capital pour les familles.

Il n'empêche que ce sont des patients dépendants et que la prise en charge de cette dépendance repose lourdement sur la famille.

Quelles sont les limites de ces traitements ? C'est bien pourquoi nous cherchons autre chose. Il y a un effet "dose". Il faut augmenter les doses pour augmenter l'effet. Mais quand on augmente les doses, il y a aussi des effets secondaires cholinergiques que sont les troubles digestifs, mal au cœur, mal au ventre. A un certain stade cela peut ruiner la vie quotidienne des patients. Je salue là notre ami Pascal TERRASSE qui nous fait l'honneur d'être avec nous. Donc il y a un effet "dose" et des effets secondaires cholinergiques apparaissent quand on augmente les doses.

Enfin il y a une période d'effet limitée, mais on peut considérer qu'il y a toujours un bénéfice persistant par rapport au placebo ou par rapport au patient non traité. Donc un patient qui n'est pas traité est un patient qui a eu une perte de chance dans sa vie.

Un certain nombre de patients sont dits non répondeurs. On ne sait pas pourquoi et chez eux on n'arrive pas à mettre en évidence une action très particulière. Nous n'avons pas d'explications pour l'instant pour savoir pourquoi certains de ces patients ne sont pas répondeurs.

Qu'en est-il maintenant de l'EBIXA qui va être commercialisé ? Médicament différent, classe de neurotransmetteurs différente. Là encore on a trouvé des résultats d'amélioration significatifs des patients dans ce qu'on appelle le cœur, les symptômes, c'est-à-dire le comportement général du patient, sa vie quotidienne et ses fonctions cognitives qui sont d'ailleurs examinées par des échelles particulières que l'on adapte aux patients plus sévères. En effet comme je vous l'ai dit, ces études ont été faites chez des patients à un stade "modérément sévère à sévère" de la maladie. On a pu mettre en évidence de façon significative une amélioration dans ces trois domaines.

Une chose est très intéressante, et là on voit que les mentalités évoluent, (également ce sont des stades de patients que l'on étudiait moins bien

autrefois), on se préoccupe aussi de ce qu'on appelle le fardeau pour le patient. Il a été calculé dans cet essai quel était le fardeau, c'est-à-dire le nombre d'heures que le soignant (ou la famille) passait à s'occuper du patient. On voit là que sous EBIXA cela a pu alléger ce temps passé par l'aidant, ce qui est une donnée fondamentale.

Troisièmement, on a observé dans cet essai une diminution du nombre d'entrées en institution. Cela a été d'ailleurs la première démonstration en double aveugle contre placebo. On avait déjà observé cela avec la Tachrine, mais c'était dans la partie ouverte de l'étude Tachrine. L'étude Tachrine avait démontré qu'on pouvait retarder le placement en institution de plusieurs mois, voire même de deux ans. Il a été démontré la même chose à un stade plus sévère avec l'EBIXA.

Enfin il a introduit une sorte de rémission clinique, c'est-à-dire l'impression clinique du médecin de la famille dans près de la moitié des cas. Pour l'instant il est mieux qu'avant ; c'est comme s'il y avait une sorte d'arrêt de la maladie, mais c'est une impression clinique. Il n'y a pas de données montrant qu'il y a une base physiopathologique à cette impression de rémission que donne l'EBIXA.

Le fait d'avoir une deuxième classe de médicaments est quelque chose de très important.

Je vous montre une table de GAUTHIER qui est un peu identique à celle qu'a montrée M. FRANCO. L'évolution naturelle de la maladie apparaît en rouge et le temps d'évolution est là à peu près de six ans. Ces six ans en moyenne peuvent varier de deux à vingt ans, voire plus. Si on prend l'échelle MMS, l'échelle des fonctions cognitives, on voit qu'au fur et à mesure que la maladie évolue, les fonctions cognitives diminuent bien évidemment.

Quand vous prescrivez un traitement cholinergique qu'est-ce que l'on observe ? Ce que l'on aurait aimé, c'est observer une amélioration très importante, on revient à un MMS presque normal et ensuite la maladie arrête d'évoluer. Malheureusement ce n'est pas ce que l'on observe. Ce que l'on observe c'est la courbe B, c'est-à-dire une amélioration symptomatique (activité de la vie quotidienne, fonctions cognitive...). Ensuite malheureusement on sait que dans la mesure où ces traitements n'altèrent probablement pas le cours de la maladie (ce n'est pas tout à fait sûr, mais on n'a pas d'éléments pour dire que cela l'altère), on voit celle-ci reprendre son cours et le patient diminue progressivement. Vous voyez qu'il y a toujours un avantage par rapport au patient qui n'est pas traité ou qui serait sous placebo dans les études.

La courbe que vous voyez est un peu pessimiste. C'est une hypothèse, ce ne sont pas des données. Quand on voit les données au long cours de l'Epaisil par exemple, également pour la Galanthamine, pour le Reminyl, on voit que les courbes restent parallèles ; vous gardez un avantage permanent par rapport aux patients qui ne seraient pas traités.

Pourquoi nous intéressons-nous à la mise sur le marché de l'EBIXA ? Ce que nous avons en tête, c'est d'associer les deux médicaments pour essayer de savoir si les actions se potentialisent. On va être confronté à deux hypothèses, nous ne connaissons pas la réponse à l'heure actuelle. La première est que cela va améliorer le traitement symptomatique, la courbe B, qui va se rapprocher de la courbe A. Là deux hypothèses :

- soit on va rester dans une courbe parallèle, ce qui veut dire qu'il n'y aura pas d'action sur la maladie elle-même ;
- soit on peut observer (ce n'est pas une hypothèse nulle) une courbe qui va s'infléchir un peu. Sans être horizontale, ce qui serait intéressant, on aurait un ralentissement de la maladie ; c'est ce que nous espérons et nous essaierons d'observer dans les années qui viennent.

Le fait d'avoir deux médicaments nous permettra de conserver ces patients très probablement dans un meilleur état. Il y a eu un communiqué de presse du laboratoire Forest qui produit le médicament aux Etats-Unis avec quelques résultats préliminaires montrant que l'association était meilleure que la mono thérapie.

Moyennant quoi la question qui va se poser à nous cliniciens, à nous prescripteurs est : qu'est-ce que l'on va faire avec ce médicament ? Qu'est-ce que l'on va faire avec nos patients ? La majorité de nos patients quand ils sont vus sont sous traitement cholinergique. Ils s'aggravent progressivement, ils passent à moins de 10 de MMS. Nous nous étions fortement opposés en commission DMM à ce qu'il y ait des critères d'arrêt du traitement. Les cholinergiques sont prescrits de 10 à 26 ; les Pouvoirs publics à un moment donné voulaient nous pousser dans nos retranchements en disant " Lorsque le patient passe à 9 " on arrête le traitement cholinergique ". Il ne faut pas faire cela. En général le patient est aggravé.

Les arrêts de traitement ne se font pas ainsi, ils se font après discussion avec la famille car le patient ne peut guère discuter à ce moment-là. On n'arrête véritablement que lorsqu'on a la conscience que le patient est tellement aggravé qu'il ne bénéficie plus du traitement. Il ne faut sûrement pas arrêter lorsque le patient passe de 10 à 9.

Ce que je propose c'est non pas d'arrêter les cholinergiques car ils ont une action importante sur les troubles du comportement à un stade tardif de la maladie, mais de commencer l'EBIXA en association avec les cholinergiques. Cela ne fera pas tout à fait sourire les Pouvoirs publics, car c'est le double du prix. Cela double le coût de la maladie d'Alzheimer, mais je pense qu'il est dangereux d'arrêter les cholinergiques dont on connaît les propriétés pour les remplacer par un autre médicament. Nous avons tout intérêt à associer les deux médicaments. Nous verrons dans la pratique.

Nous en arrivons aux approches préventives. La courbe que je vous ai montrée va tout de même vers une dégradation. On aimerait prévenir la maladie.

