

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2018

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 9 Mars 2018 à POITIERS
par Mademoiselle Jeanne LAZARD
née le 20/07/1993

Impact des médicaments prescrits aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer sur la barrière hémato-encéphalique : Analyse d'ordonnances entre Mai et Août 2016 au sein du service de gériatrie du CHU de Poitiers
--

Composition du jury :

Président : Madame le Professeur Sandrine MARCHAND, Pharmacocinétique

Membres : Monsieur le Docteur Adrien JULIAN, Neurologue
Monsieur le Docteur Lydwin HOUNKANLIN, Pharmacien PAST
Monsieur le Docteur Sylvain QUILLET, Pharmacien Titulaire

Directeur de thèse : Madame le Professeur Guylène PAGE, Biologie Cellulaire, Applications Biothérapeutiques

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2018

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 9 Mars 2018 à POITIERS
par Mademoiselle Jeanne LAZARD
née le 20/07/1993

Impact des médicaments prescrits aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer sur la barrière hémato-encéphalique : Analyse d'ordonnances entre Mai et Août 2016 au sein du service de gériatrie du CHU de Poitiers
--

Composition du jury :

Président : Madame le Professeur Sandrine MARCHAND, Pharmacocinétique

Membres : Monsieur le Docteur Adrien JULIAN, Neurologue
Monsieur le Docteur Lydwin HOUNKANLIN, Pharmacien PAST
Monsieur le Docteur Sylvain QUILLET, Pharmacien Titulaire

Directeur de thèse : Madame le Professeur Guylène PAGE, Biologie Cellulaire, Applications Biothérapeutiques



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwyn, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- SIMMONDS Kévin

Poste d'ATER

- JUIN Camille

Poste de Doctorant

- BERNARD Clément
- DOUMAS Manon

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Sandrine Marchand pour avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Je remercie le Docteur Adrien Julian pour m'avoir reçue avec le Professeur Paccalin au début de ma thèse, ce qui m'a permis de me lancer dans l'écriture, et pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je remercie également les Docteurs Lydwin Hounkanlin et Sylvain Quillet pour avoir été d'un grand soutien notamment en sixième année, merci de m'avoir formée et d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse.

Ensuite je remercie énormément ma maître de thèse le Professeur Guylène Page qui a toujours été là depuis ma troisième année et notamment pour cette thèse, qui s'est toujours beaucoup investie pour m'aider et qui m'a permis de mener à bien cette dernière étape avant la fin des études.

Evidemment je ne remercierai jamais assez mes parents, ma sœur, mes grands-parents, Aline et Jean-Pierre pour leur soutien indéfectible et si précieux. Merci pour tout.

J'espère Jean-Pierre que je saurai mettre en œuvre tous les sages conseils que tu as pu me prodiguer. Je pense particulièrement à toi en ce jour, j'aurais tellement aimé que tu sois là.

Merci à Christian pour son soutien et ses conseils, et pour me supporter ces derniers mois avec le stress de la thèse. J'espère que tu me supporteras encore longtemps.

Merci à tous mes copains de fac grâce à qui ces années sont inoubliables, Margot, Mathilde, Léa, Elise, Marie, Fanny, Paul, Thibault.

Merci à mes potes d'Angoulême d'avoir toujours été un soutien et sans qui la fête est moins folle, Mélanie, Clara, Maxime, Alexandre, Kévin, Sam, Patrick.

Enfin je remercie toute l'équipe de la pharmacie pour la bonne ambiance quotidienne et pour votre amitié : Julie, Pelluche, Marina, Sylvain (et Rosalie évidemment). Merci également à Madame Revel de m'avoir formée et pour sa confiance.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	3
LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION.....	7
I. La maladie d'Alzheimer	8
I.1. Généralités.....	8
I. 2. Physiopathologie	10
I. 3. Signes cliniques.....	12
I.4. Diagnostic.....	18
II. Stratégies thérapeutiques	21
II.1. Médicaments prescrits pour la maladie d'Alzheimer	21
II.1.1. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	22
II.1.2. Les antagonistes des récepteurs NMDA.....	24
II.2. Médicaments associés	25
II.3. Interventions non médicamenteuses.....	30
III. La Barrière Hémato-Encéphalique (BHE)	31
III.1. Généralités sur la BHE	31
III.1.1. Cellules endothéliales et jonctions.....	34
III.1.2. Les péricytes.....	37
III.1.3. Les astrocytes.....	38
III.1.4. La microglie.....	40
III.1.5 Le couplage neurovasculaire.....	42
III.2. Dysfonctionnement dans la MA	43
III.2.1. Altération du transport du glucose.....	43
III.2.2. Stress oxydatif.....	43
III.2.3. Perturbations de l'homéostasie microvasculaire par le monoxyde d'azote	44
III.2.4. Echanges d'A β à travers la BHE et altération de sa clairance	45
III.2.5. Réponse endothéliale à l'hypoxie/ischémie liées elles-mêmes à l'hypoperfusion chronique	46
III.2.6. Les péricytes.....	46
III.2.7 La microglie et les astrocytes	47
III.2.8. Modifications structurales des microvaisseaux.....	49
III.2.9. Anomalies du flux sanguin cérébral	50
III.3. Traitements prescrits aux patients et actifs sur les acteurs cellulaires et moléculaires de la BHE	53

III.3.1. Impact des médicaments prescrits pour la MA sur la BHE	53
III.3.2. Impact des autres médicaments sur la BHE et prescrits aux patients atteints de la MA	54
IV. Discussion – Conclusion.....	68
BIBLIOGRAPHIE	72
WEBOGRAPHIE.....	79
RÉSUMÉ.....	80

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Aloïs Alzheimer	8
Figure 2 : Métabolisme du précurseur du peptide β -amyloïde (APP)	11
Figure 3 : Structure et fonction de la protéine Tau	12
Figure 4 : IRM montrant une atrophie de l'hippocampe	17
Figure 5 : TEP chez un patient contrôle et chez un patient atteint de la MA	18
Figure 6 : Histogramme du nombre de prescriptions obtenues par classe pharmacologique	28
Figure 7 : La barrière hémato-encéphalique	31
Figure 8 : Représentation schématique des protéines d'interaction associées aux jonctions serrées au niveau de la BHE	33
Figure 9 : Connexions structurales et moléculaires des péricytes au sein de l'unité neurovasculaire	35
Figure 10 : Influence de la perte de péricytes, de l'accumulation d'A β et de la combinaison des deux sur l'A β , les micro-vaisseaux, la protéine Tau ainsi que sur la perte neuronale	45
Figure 11 : Production d'anions superoxydes, de TNF- α et d'IL-1 β par la microglie en réaction à l'A β	46
Figure 12 : Dysfonction neurovasculaire dans la MA	50
Figure 13 : Anomalies cellulaires et moléculaires observées au niveau de la BHE dans la MA	51
Figure 14 : Impact des médicaments prescrits sur l'évolution de la MA	67
Figure 15 : Impacts positifs et négatifs des médicaments sur la BHE	68
Tableau 1 : Test MMSE	15
Tableau 2 : Liste des médicaments répertoriés à partir de 21 ordonnances prescrites aux patients atteints de la MA	24

LISTE DES ABREVIATIONS

20-HETE : 20-hydroxyeicosatétraénoïque
A_{2A}RS : Récepteurs à l'adénosine A_{2A}
ABC : ATP-binding cassette
ADL : Activities of Daily Living
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AKT : Protéine Kinase B
ALD : Affection Longue Durée
APOE : Apolipoprotéine E
APP : Précurseur du peptide β -amyloïde
ARA II : Antagoniste du Récepteur à l'Angiotensine II
ATP : Adénosine TriPhosphate
A β : Peptide β -amyloïde
BACE-1 : Enzyme de cleavage du précurseur du peptide β -amyloïde
BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire
BHE : Barrière-hémato-encéphalique
BZD : Benzodiazépines
CAM : Molécule d'Adhésion Cellulaire
CAR : Récepteur Constitutif aux Androstanes
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CML : Cellules Musculaires Lisses
COX : Cyclo-Oxygénase
CPP : Comité de Protection des Personnes
CSF-1 : Colony Stimulating Factor 1
DHP : DiHydroPyridine
DNFs : Dégénérescences NeuroFibrillaires
DSM – IV – TR : Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux
EC : Enzyme de Conversion
ECG : Electrocardiogramme
eNOS : NO Synthase Endothéliale
EORs : Espèces Oxygénées Réactives
ESA : Equipes Spécialisées Alzheimer
GABA_A : Acide γ -aminobutyrique A
GLUT-1 : GLUcose Transporter 1

GSK-3 : Glycogène Synthase Kinase
GUK : GUanyl-kinase
HMG-CoA : 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A
IADL : Instrumental Activities of Daily Living
IC : Inhibiteur Calcique
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IFN- γ : Interféron- γ
IGF : Insulin-like Growth Factor
IL : InterLeukine
iNOS : NO synthase Inductible
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ISRS : Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LRP1 : Low-density lipoprotein Receptor-related Protein 1
MA : Maladie d'Alzheimer
MAP-kinase ou MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
MARCO : Macrophage Receptor Containing a collagenous domain
MMSE : Mini Mental State Examination
NF- κ B : Facteur nucléaire κ B
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
NO : Monoxyde d'azote
NRXN3 β : Neurexine-3- β
O₂ : Dioxygène
P-gp : Glycoprotéine-P
PDGF β R : Récepteur au Facteur de Croissance dérivé des Plaquettes β
PGE2 : Prostaglandine E2
PI-3K : PhosphoInositide-3 kinase
PS : Plaques Séniles
PS1 / PS2 : Préséniline 1 / Préséniline 2
RAGE : Receptor for Advanced Glycation end Products
SNC : Système Nerveux Central
SPASAD : Services Polyvalents d'Aide et de Soins À Domicile
SR : Scavengers Receptors
SS : Salicylate de Sodium

SSIAD : Services de Soins Infirmiers A Domicile

T4 : L-thyroxine

TAU : Tubulin Associated Unit

TEP : Tomographie à émission de positons

TGF- β : Transforming Growth Factor β

TLR 4 : Toll-Like Receptor 4

TREM-2 : Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells – 2

TSH : Thyroid-Stimulating Hormone ou Thyréostimuline

V-ATPases : Vacuolar ATP ases

VGAT : Transporteur Vésiculaire GABA

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

ZO : Zonula Occludens

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurogénérative de plus en plus fréquente en France et dans le monde ; elle touche actuellement 850 000 personnes et ce chiffre sera multiplié par 2,5 d'ici 2040. C'est donc un problème majeur de Santé Publique, pour lequel il est important de trouver des solutions, en luttant contre les facteurs de risque notamment, et en améliorant le diagnostic.

En effet, cette maladie, idiopathique dans plus de 95% des cas, évolue sur une dizaine d'années et se manifeste par un déclin cognitif progressif avec en parallèle une perte d'autonomie. Ces manifestations s'expliquent par de nombreuses anomalies cérébrales, avec une accumulation de peptides β -amyloïdes, une anomalie de la protéine TAU, une perte neuronale, le tout baignant dans un environnement inflammatoire. De plus, l'interface entre le système nerveux central et la périphérie *via* la barrière hémato-encéphalique (BHE) reste une cible critique très impliquée aussi dans la physiopathologie de la maladie.

L'objectif de cette thèse était de rechercher parmi les traitements prescrits aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer si certains sont connus dans la littérature pour moduler les acteurs cellulaires et/ou moléculaires de la BHE. L'étude a été menée à partir de l'analyse d'ordonnances du service de Gériatrie du CHU de Poitiers pendant mon stage hospitalo-universitaire.

Dans ce mémoire, des généralités seront présentées sur la maladie d'Alzheimer, tant sur le plan physiopathologique que sur le plan clinique, et son impact sur la vie des malades, puis une partie sera consacrée à la description de la barrière hémato-encéphalique et suivie des altérations mises en évidence dans la maladie d'Alzheimer. Enfin, les médicaments prescrits aux patients Alzheimer feront l'objet d'une étude bibliographique pour évaluer leur impact sur la barrière hémato-encéphalique et sur l'évolution de la maladie.

I. La maladie d'Alzheimer

I.1. Généralités

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative découverte au début du XX^{ème} siècle par Aloïs Alzheimer, un neuropathologiste et psychiatre allemand (**Figure 1**). Avant cette découverte, il était admis qu'une démence apparaissait chez les sujets âgés, c'était la démence sénile. Mais Aloïs Alzheimer s'est intéressé à une femme de 51 ans qui présentait une démence présénile, avec une perte progressive de la mémoire ainsi qu'une désorientation spatio-temporelle et des troubles du comportement. A la mort de cette patiente, le psychiatre l'a autopsiée et a observé son cerveau, 4 ans après le début de la maladie, pour y découvrir des lésions jamais mises en évidence jusqu'alors : des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires (1).



Figure 1 : Aloïs Alzheimer (Site internet 1).

La MA est donc un type de démence, la plus fréquente chez le sujet âgé mais aussi la plus fréquente des démences. Le terme « démence » peut se définir par des troubles des fonctions cognitives (mémoire, langage, praxies, gnosies, fonctions exécutives...) suffisamment importants pour retentir sur la vie quotidienne et qui durent depuis au moins 6 mois (DSM-IV-TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) (Site internet 2).

Il existe d'autres types de syndrome démentiel :

- La démence vasculaire
- La démence à corps de Léwy
- La démence compliquant la maladie de Parkinson
- La dégénérescence lobaire fronto-temporale

La MA représente au moins les deux tiers des cas de démence. Elle est également la première cause d'entrée en institution des personnes âgées (Site internet 3).

La MA et les maladies apparentées touchent actuellement 850 000 personnes. Ce chiffre sera multiplié par 2,5 d'ici 2040 et en 2020, un français de plus de 65 ans sur quatre sera atteint d'une de ces maladies. Ce sont des maladies qui sont rares avant 65 ans mais dont la fréquence augmente après cet âge et devient maximale à 80 ans ; elle est alors de 15%.

Les femmes sont plus touchées que les hommes par la MA, mais cette différence pourrait être due aux écarts d'espérance de vie (Site internet 4) ; (Site internet 5).

La MA est un problème majeur de santé publique, et c'est pour cela qu'elle fait l'objet de trois plans nationaux « Alzheimer », mis en place par le gouvernement français et destinés à développer la recherche et améliorer la prise en charge des patients et de leur entourage.

Il existe certains facteurs de risque de la maladie, même s'ils ne sont pas tous identifiés :

- On retrouve l'âge en premier lieu, puisque la prévalence de la maladie augmente avec l'âge ;
- Certains facteurs de risque sont génétiques, comme l'homozygotie pour l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E ;
- D'autres facteurs de risque sont environnementaux ou liés au mode de vie, comme les antécédents d'accidents cérébrovasculaires ou le faible niveau d'éducation (2) ;
- Il a récemment été mis en évidence une mutation rare du gène TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2) dans les formes non familiales et tardives de la MA. Ce gène code pour un récepteur transmembranaire cellulaire de surface de la superfamille des immunoglobulines, exprimé dans la microglie du Système Nerveux Central (SNC).

Dans sa forme sauvage, le récepteur TREM2 lie des phospholipides et d'autres ligands polyanioniques, ce qui aboutit à l'augmentation de la survie, de la prolifération, de la phagocytose et de la sécrétion de cytokines et chimiokines par la microglie (3).

Le variant, obtenu par la substitution d'une arginine par une histidine en position 47 du domaine extracellulaire, modifierait la réponse de la microglie à la formation des plaques β -amyloïdes et impacterait sur la sénescence microgliale ; en effet, une déficience en TREM2 affecterait le regroupement de la microglie autour des plaques.

En outre, il a été montré *in vitro* que l'apolipoprotéine E (APOE) interagit physiquement avec TREM2, suggérant que l'APOE peut être un ligand impliqué dans la stimulation de la fonction microgliale *via* TREM2 (4).

I. 2. Physiopathologie

Trois grandes lésions histopathologiques caractérisent la MA :

- Une accumulation anormale de peptides β -amyloïdes en fibrilles appelées plaques séniles (PS) ou plaques amyloïdes (**Figure 2**). Ces plaques sont principalement retrouvées dans les cortex cérébraux associatifs que sont les cortex préfrontaux, pariétaux et temporaux ;
- Une accumulation anormale de protéines TAU (Tubulin Associated Unit) hyperphosphorylées dans les corps cellulaires des neurones. La protéine TAU hyperphosphorylée s'organise en paires hélicoïdales (**Figure 3**). Cette accumulation entraîne la formation de dégénérescences neurofibrillaires (DNFs). Ces dernières sont principalement localisées au niveau des hippocampes ;
- Une perte neuronale concernant principalement les neurones cholinergiques et aboutissant à un déséquilibre entre les neurones cholinergiques (dont le nombre tend à diminuer) et les neurones glutamatergiques. Cette perte neuronale conduit à une dégénérescence des régions touchées lorsqu'elle est massive (2) :
 - Le système cholinergique est atteint dans la MA, que ce soit en pré- ou en post-synaptique. Les récepteurs qui ont été mis en cause sont les récepteurs muscariniques M1 (qui prédominent dans le cortex cérébral et dans l'hippocampe), et les récepteurs M2 qui sont principalement des récepteurs pré-synaptiques, mais qui sont également retrouvés dans les espaces péri- et extra-synaptiques. On observe la perte des neurones

cholinergiques principalement dans le cerveau antérieur basal. Il a également été montré une diminution de la choline acétyltransférase, de l'acétylcholine et de l'acétylcholinestérase. L'ensemble de ces anomalies corrélées aux troubles des fonctions intellectuelles et comportementales de la maladie montre que les caractéristiques cliniques de la démence sont liées à des déficits cholinergiques (5).

- Mais il a également été prouvé que d'autres systèmes sont impliqués et notamment le système glutamatergique. En effet, il est observé une perte des neurones glutamatergiques ainsi qu'une diminution importante des récepteurs au glutamate dans l'hippocampe (5).
- Enfin, le système sérotoninergique est aussi mis en jeu dans le processus de la MA. En effet, une réduction des taux de sérotonine et de ses métabolites a été mise en évidence dans les cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer en *post-mortem*. Cette dysfonction sérotoninergique semble être prédominante dans la MA lorsque les patients présentent une apparition plus précoce de la maladie. Les taux de sérotonine sont diminués mais on observe également une diminution des récepteurs à la sérotonine 5-HT₁ et 5-HT₂, tandis que les récepteurs 5-HT₃ et 5-HT₄ semblent ne pas être affectés. Ces observations peuvent en partie expliquer les épisodes de dépression qui touchent de nombreux patients atteints de la MA, notamment au début de la maladie (5).

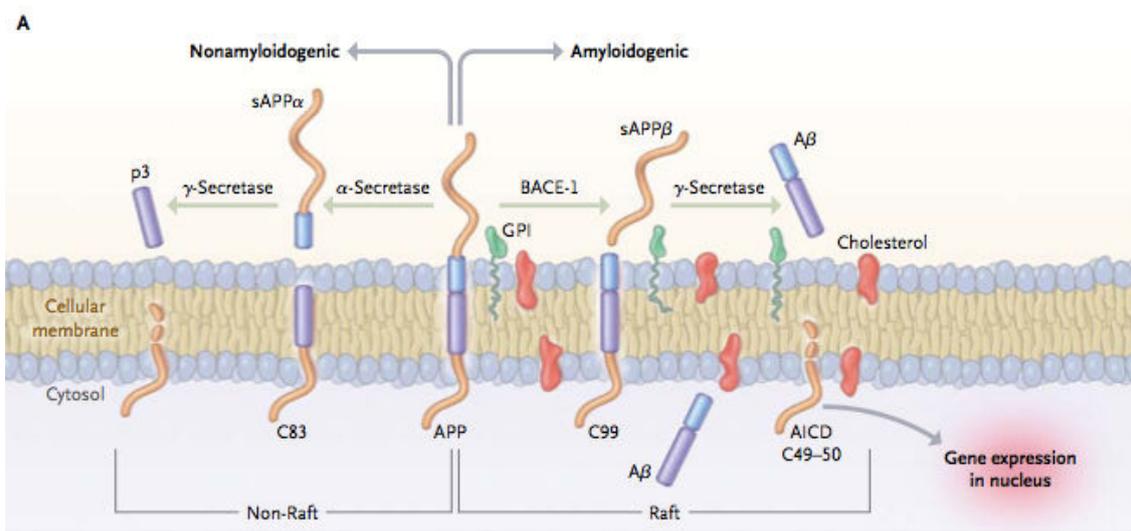


Figure 2 : Métabolisme du précurseur du peptide β -amyloïde (APP)

Le peptide β -amyloïde est issu de la protéolyse de l'APP par l'action de la BACE-1 (enzyme de clivage de l'APP), d'une β -sécrétase et d'une γ -sécrétase (6).

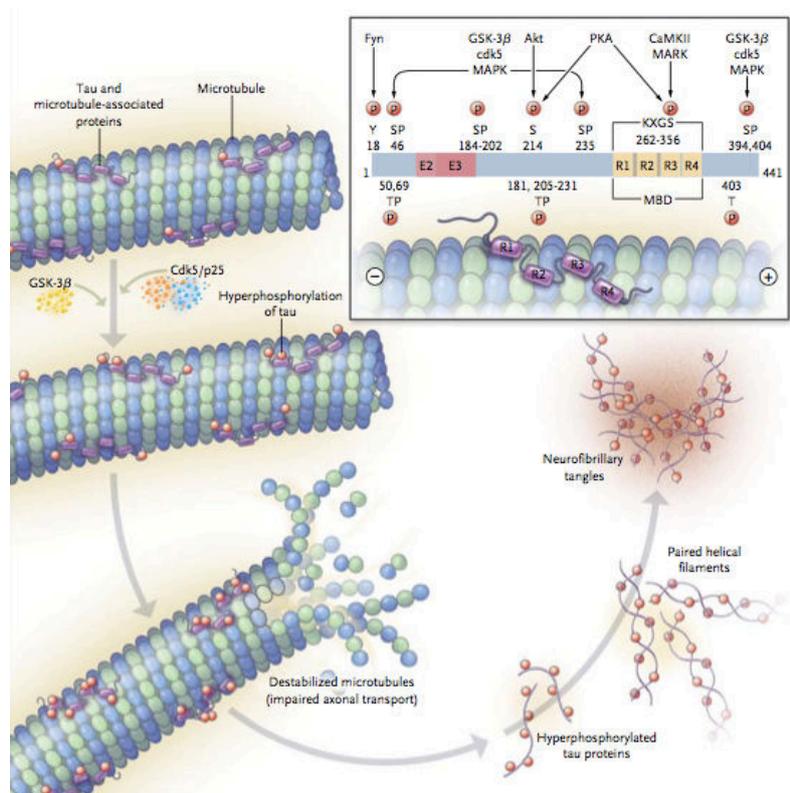


Figure 3 : Structure et fonction de la protéine Tau (6)

I. 3. Signes cliniques

Le tableau clinique de la MA peut être divisé en trois phases distinctes :

- Le début d'apparition des symptômes, c'est la phase prédéméntielle ou prodromale, qui dure en moyenne 3 ans ;

- La phase d'état ou de démence (légère à sévère), qui évolue sur une période d'environ 4 à 5 ans ;
- La phase de démence très sévère, dont la durée est variable, et qui survient en moyenne 7 à 8 ans après le début des premiers symptômes de la maladie.

La MA va donc évoluer sur une période de 10 ans.

La rapidité du déclin cognitif est variable d'un patient à l'autre : on considère qu'un patient est « déclineur rapide » lorsque le score Mini Mental State Examination (MMSE) diminue de 3 points ou plus par an (7). Un patient est « déclineur lent » lorsque le score MMSE diminue de 2 points maximum en un an (8). Le pronostic des déclineurs rapides est plus sévère.

Plusieurs facteurs peuvent être prédictifs d'un déclin rapide des fonctions cognitives :

- L'âge : un patient diagnostiqué rapidement, à un âge de moins de 75 ans, a plus de risque de présenter un déclin rapide (7) ;
- Une dégradation avancée des fonctions cognitives au moment du diagnostic de MA (Site internet 6);
- Le niveau d'éducation entrerait également en jeu : les patients ayant un plus haut niveau d'éducation présenteraient un déclin cognitif plus rapide. Cela peut s'expliquer par le fait que ces patients sont diagnostiqués à un âge plus avancé, car ils seraient capables de mettre en place des stratégies de lutte contre le déclin cognitif au début de la maladie ;
- L'institutionnalisation a également été identifiée comme un facteur de risque du déclin cognitif rapide ;
- L'état nutritionnel est un facteur prédictif important : un patient dénutri présente un risque plus important de déclin cognitif rapide ;
- D'autres facteurs peuvent être cités (comme les facteurs de risque cardiovasculaires, les syndromes extrapyramidaux), cependant les avis des études scientifiques divergent quant à ces facteurs (Site internet 6).

Dans la MA, à la phase prédémentielle, les patients restent autonomes pour la plupart des gestes de la vie quotidienne, et les troubles touchent essentiellement la consolidation en mémoire épisodique. En effet, ces manifestations sont le reflet de l'atteinte sévère des régions temporales internes que sont les hippocampes et les cortex adjacents. Cela se traduit cliniquement par un « oubli à mesure » (par exemple, le patient fait répéter plusieurs fois la même chose), ce qui prouve une incapacité à réaliser un

souvenir durable à partir d'un moment vécu : c'est le trouble de la consolidation en mémoire épisodique. A cette phase, l'entourage du patient s'inquiète des troubles, tandis que le patient les minimise : c'est l'anosognosie.

Lors de la réalisation du test MMSE (**Tableau 1**), à l'épreuve des cinq mots, les patients ne peuvent redonner les mots qu'après un délai de quelques minutes, et ils ne sont pas aidés par les indices de catégorie : cela signifie qu'ils n'ont pas enregistré les mots.

Le bilan cognitif va être complété par l'évaluation mnésique par un neuropsychologue. Ce dernier réalise un autre test de mémoire qui montre un effondrement des capacités à rappeler des informations, qui n'est pas amélioré par une aide de catégories taxonomiques. De plus, les patients incluent d'autres mots qui ne sont pas initialement présents dans la liste des cinq mots à retenir.

Ces caractéristiques s'opposent à celles présentées dans les troubles « pseudo-amnésiques », qui vont eux altérer la qualité de l'enregistrement ou du rappel en mémoire. Les sujets vont présenter des difficultés à retenir les cinq mots mais ils vont être significativement aidés par les indices. C'est ce qui est observé dans les situations de dépression, de troubles du sommeil, d'anxiété ou de prise excessive de psychotropes (2).

Il est essentiel d'évaluer le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne : il pourra alors être utilisé différents types d'échelles comme l'Instrumental Activities of Daily Living (IADL) ou l'Activities of Daily Living (ADL) (Site internet 3).

A la phase démentielle, on observe un retentissement sur les gestes de la vie quotidienne (toilette, courses, repas...), mais également de nouvelles atteintes cognitives : l'apraxie, l'agnosie et l'aphasie :

- L'apraxie se définit par des troubles de la réalisation de gestes concrets comme la manipulation d'objets ;
- L'agnosie peut être définie comme un trouble de la reconnaissance des objets ;
- Enfin, l'aphasie est un trouble de la parole.

Ces troubles sont le reflet de l'extension des lésions aux régions corticales associatives (cortex préfrontal, pariétal et temporal externe) (2).

Lorsque la maladie atteint un stade très avancé de démence sévère, la perte d'autonomie est totale. Les patients sont souvent en institution à ce stade qui précède la

fin de vie. Sont retrouvés dans cette phase les troubles des fonctions cognitives qui sont très altérées (pouvant aller jusqu'à la non reconnaissance des proches parfois), mais également des troubles du comportement (hallucinations, troubles du sommeil et de l'appétit, déambulation...) ainsi que d'autres signes neurologiques comme des crises d'épilepsie. Le décès survient par une complication générale due à l'état grabataire (surinfection bronchique suite à une « fausse route » par exemple) ou de façon subite (2).

Tableau 1 : Test MMSE

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)	Etiquette du patient
Date :	
Évalué(e) par :	
Niveau socio-culturel	

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

☞ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | | | |
|----------------------------------|--------|------------------------------|--------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | !0ou1! | 4. Quel jour du mois ? | !0ou1! |
| 2. en quelle saison ? | !___! | 5. Quel jour de la semaine ? | !___! |
| 3. en quel mois ? | !___! | | |

☞ Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

- | | |
|--|-------|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? | !___! |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | !___! |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | !___! |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | !___! |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | !___! |

APPRENTISSAGE

☞ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|-------|
| 11. Cigare | | [citron | | (fauteuil | !___! |
| 12. fleur | ou | [clé | ou | (tulipe | !___! |
| 13. porte | | [ballon | | (canard | !___! |

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

- ☞ Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?
- | | | |
|-----|----|-------|
| 14. | 93 | !___! |
| 15. | 86 | !___! |
| 16. | 79 | !___! |
| 17. | 72 | !___! |
| 18. | 65 | !___! |

☞ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

☞ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|---------|----|-----------|-------|
| 19. Cigare | | [citron | | (fauteuil | !___! |
| 20. fleur | ou | [clé | ou | (tulipe | !___! |
| 21. porte | | [ballon | | (canard | !___! |

LANGAGE

- | | | |
|---|----------------------------------|-------|
| 22. quel est le nom de cet objet? | Montrer un crayon. | !___! |
| 23. Quel est le nom de cet objet | Montrer une montre | !___! |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : | « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | !___! |

☞ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :

- | | |
|---|-------|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | !___! |
| 26. Pliez-la en deux. | !___! |
| 27. et jetez-la par terre ». | !___! |

☞ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

- | | |
|---------------------------------|-------|
| 28. «faites ce qui est écrit ». | !___! |
|---------------------------------|-------|

☞ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :

- | | |
|---|-------|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | !___! |
|---|-------|

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

- ☞ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
- | | |
|---|-------|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | !___! |
|---|-------|



SCORE TOTAL (0 à 30) !___!

FERMEZ LES YEUX

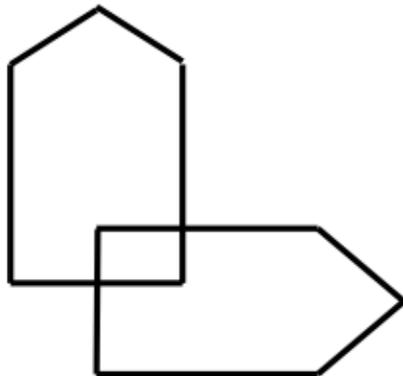
Phrase :

.....

.....

.....

Recopier le dessin :



I.4. Diagnostic

Aujourd'hui, le diagnostic de la MA n'est plus un diagnostic d'élimination ; certes il repose encore sur des critères d'élimination, négatifs, mais aussi et surtout sur des critères positifs.

Pour autant, le diagnostic du vivant du patient reste un diagnostic de probabilité. Il n'est certain que lorsque le diagnostic neuro-pathologique est réalisable, c'est-à-dire en *post-mortem*.

Ce diagnostic repose sur cinq types d'arguments :

- Les arguments cliniques, avec le profil des troubles cognitifs. L'évaluation cognitive globale repose sur un test standardisé : le Mini-Mental State Examination (MMSE) (**Tableau 1**) ;
 - Un score MMSE compris entre 19 et 30 se traduit par un stade léger de la maladie ;
 - Un score compris entre 11 et 19 montre un stade modéré de la MA ;
 - Enfin, un score inférieur ou égal à 10 signifie que la maladie a atteint un stade sévère ;
 - Il est à noter que le Comité de la Protection des Personnes (CPP) de Poitiers établit qu'avec un score MMSE inférieur à 16, les patients ne sont plus capables de donner leur consentement, notamment pour l'intégration dans des études scientifiques
- Les arguments donnés par la neuro-imagerie, qu'ils soient positifs avec l'atrophie des hippocampes, ou négatifs s'il n'y a pas d'autres lésions (**Figure 4**) ;

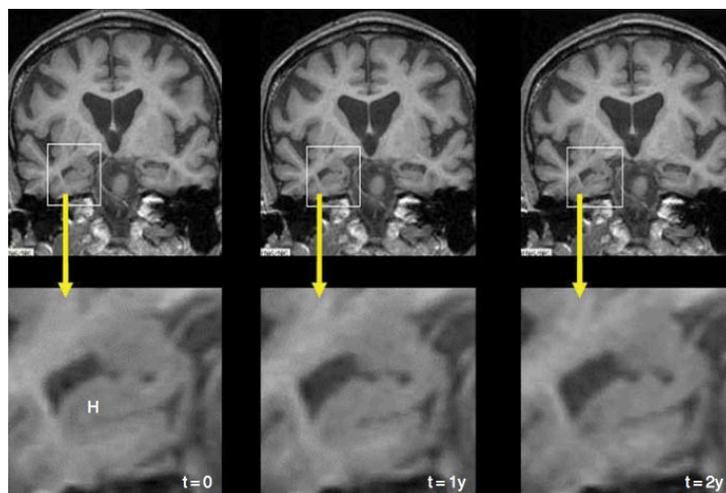


Figure 4 : Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) montrant une évolution de l'atrophie de l'hippocampe depuis le diagnostic de MA puis à un an et à deux ans du diagnostic (9).

- Les arguments d'imagerie métabolique, qui montre un hypométabolisme plus ou moins associé à une hypoperfusion des cortex associatifs (**Figure 5**) ;

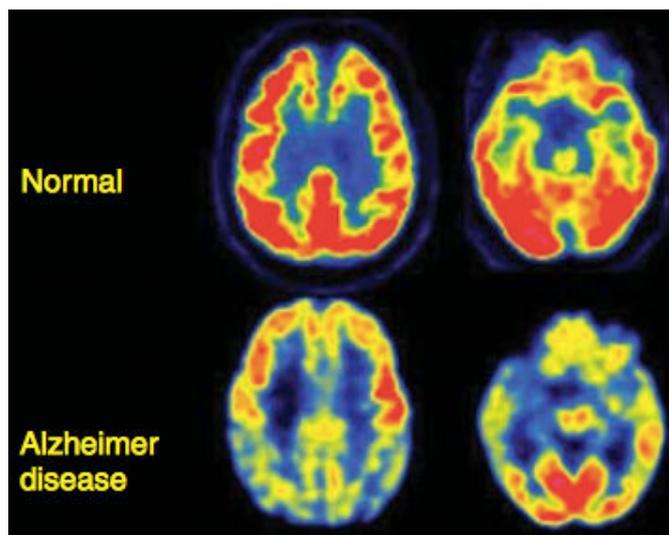


Figure 5 : Tomographie à émission de positons (TEP) chez un patient contrôle et chez un patient atteint de la MA. On observe un hypométabolisme (régions corticales jaune et bleu) au niveau des lobes pariétaux médio-postérieurs, latéraux, ainsi que des lobes temporaux latéraux et médiaux (9).

- Les arguments fournis par la détection des biomarqueurs de la MA, que constituent les taux intrathécaux des protéines TAU, TAU hyperphosphorylée et du peptide β -amyloïde 42 ;
 - Plusieurs études ont montré que les taux de protéines TAU et TAU hyperphosphorylée sont augmentés dans le LCR des patients atteints de la MA, tandis que les taux de peptide β -amyloïde sont diminués ;
 - On aura donc un rapport des concentrations de la protéine TAU et du peptide β -amyloïde augmenté (10) ;
 - La baisse des concentrations du peptide β -amyloïde s'explique par le fait qu'il s'agrège en plaques séniles ; l'augmentation des concentrations en protéine TAU et TAU hyperphosphorylée s'explique par le fait que la protéine TAU hyperphosphorylée est à l'origine de dégénérescences neuro-fibrillaires, elles-mêmes à l'origine de mort neuronale. La mort cellulaire entraîne à son tour la libération de protéine TAU hyperphosphorylée dans le milieu extracellulaire, ce qui augmente ses concentrations dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (11) ;

- Les arguments négatifs donnés par l'absence de diagnostics différentiels fournis par le bilan biologique plasmatique ; il est en effet recherché si les déficits cognitifs ne sont pas dus à des affections générales qui peuvent entraîner une démence. Le bilan biologique comprend donc :
 - Un dosage de la ThyroStimuline Hypophysaire (TSH) pour rechercher une éventuelle hypothyroïdie ;
 - Un dosage de la vitamine B12 et des folates pour détecter une éventuelle carence vitaminique ;
 - Une calcémie, l'hypercalcémie pouvant entraîner des troubles cognitifs de type démence ;
 - Une sérologie syphilitique pour détecter une neurosyphilis ;
 - Une sérologie VIH (Virus de l'Immunodéficiência Humaine) ;
 - Une sérologie de la maladie de Lyme (Site internet 3).

Un autre argument peut être utilisé dans de très rares cas, il repose sur le diagnostic génétique de la MA lorsqu'elle se présente sous sa forme génétique (qui touche moins de 1% des patients). En effet, dans ces cas particuliers, la MA est due à une mutation génétique de transmission autosomique dominante (2).

Cette mutation peut toucher les gènes des présénilines 1 ou 2 (PS1 ou PS2) ; elles sont alors à l'origine des formes familiales et précoces (avant 65 ans) de la MA. C'est la mutation du gène de la PS1 (gène situé sur le chromosome 14) qui est observée le plus fréquemment, dans 30 à 50% des cas de MA familiale.

Les mutations du gène de la PS2 (gène retrouvé sur le chromosome 1), sont beaucoup plus rares que celles de la PS1, en terme de fréquence mais également en terme de variations des mutations.

Les mutations de PS1 et PS2 vont aboutir à une augmentation des concentrations plasmatiques en A β , mais également une accumulation accrue de l'A β au niveau cérébral (12).

Il a également été identifié des mutations du gène codant pour la protéine APP, situé sur le chromosome 21, dans les formes familiales de la MA. Ces mutations ciblent principalement le site de clivage par les β - et γ -sécrétases et conduisent à une augmentation du métabolisme de l'APP vers la voie amyloïdogénique. A titre d'exemples, nous pouvons citer les mutations suivantes :

- La mutation APP^{swe} (swedish), localisée au niveau du site de clivage de l'APP par la β -sécrétase, dans le domaine extracellulaire de l'APP ; cette mutation entraîne une augmentation de la production du peptide A β ;
- La mutation APP^{arc} (arctic), localisée dans la séquence de l'APP ; cette mutation aboutit à la production d'un peptide A β dont la capacité à la formation de plaques amyloïdes est accrue par rapport à l'A β « sauvage » (13).

Il est par ailleurs important de souligner qu'il n'existe pas de MA avec une mutation de la protéine TAU.

Dans la majorité des cas, le diagnostic de probabilité repose sur l'association entre l'examen clinique (qui comprend le bilan précis des fonctions cognitives) et l'imagerie cérébrale par IRM (2).

II. Stratégies thérapeutiques

II.1. Médicaments prescrits pour la maladie d'Alzheimer

Le traitement médicamenteux de la MA s'inscrit dans un plan de soins et d'aides qui comprend :

- La mise en place de l'Affection Longue Durée (ALD) numéro 15 ;
- Les interventions non médicamenteuses et les traitements médicamenteux ;
- La prise en charge des comorbidités et des facteurs de risque ;
- La surveillance nutritionnelle ;
- L'orientation vers les services sociaux (mise en place d'aides et de financement) ;
- Une information sur les associations de malades et de familles de malades et les structures de répit (Site internet 3).

La mise en place du traitement médicamenteux est une décision laissée à l'appréciation du médecin prescripteur : elle repose notamment sur le rapport bénéfices/risques du traitement envisagé.

Les médicaments prescrits dans la MA ne sont pas curatifs, ils n'ont pour but que de retarder l'évolution de la maladie et en diminuer l'intensité des symptômes. Deux familles de médicaments sont retrouvées dans cette indication : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les antagonistes des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate).

La primo-prescription de ces traitements est réservée aux neurologues, aux psychiatres, gériatres et médecins généralistes gériatres.

Suivant le stade de la maladie (donné par le MMSE), on peut proposer différentes stratégies thérapeutiques :

- Au stade léger (MMSE > 20) : un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ;
- Au stade modéré (10 < MMSE < 20) : un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ou un antagoniste des récepteurs NMDA ;
- Au stade sévère (MMSE < 10) : un antagoniste des récepteurs NMDA.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas recommandé de mettre en place une bithérapie (Site internet 3).

II.1.1. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase vont inhiber la dégradation de l'acétylcholine, puisqu'un des mécanismes impliqués dans la MA est la dégradation des neurones cholinergiques. Ils vont donc augmenter l'acétylcholine dans la fente synaptique et ainsi améliorer les fonctions cognitives et retarder leurs détériorations.

Il y a deux types d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :

- Les inhibiteurs compétitifs et réversibles de l'acétylcholinestérase que sont le Donépézil – ARICEPT® et la Galantamine - REMINYL® et REMINYL® LP. Ce sont des formes per os à prendre une fois par jour le soir pour le donépézil, deux fois par jour matin et soir pour la galantamine à libération immédiate et 1 fois par jour le matin pour la galantamine à libération prolongée. La galantamine doit être prise avec de la nourriture afin de limiter les effets indésirables de cette molécule (diarrhées, nausées, vomissements) (14) ;
- L'inhibiteur de l'acétylcholinestérase et de la butyryl-cholinestérase qu'est la Rivastigmine - EXELON®. Ce médicament existe sous forme per os ou transdermique ; sa posologie est de deux patchs ou gélules par jour.

Ils sont tous indiqués pour des formes légères à modérées de la MA (avec un score MMSE > 10)

Ils présentent plusieurs effets indésirables avec premièrement une perte d'efficacité qui survient par diminution de la production d'acétylcholine par les neurones. Deuxièmement, ils peuvent présenter des effets muscariniques parasymphomimétiques :

- Cardiaques (en agissant sur les récepteurs muscariniques M2) avec bradycardie et diminution de la conduction auriculo-ventriculaire qui peut aller jusqu'au bloc auriculo-ventriculaire (BAV) ;
- Sur les fibres lisses autres que vasculaires (par action sur les récepteurs muscariniques M3), ce qui entraîne une bronchoconstriction et une augmentation du péristaltisme intestinal notamment, avec la survenue de diarrhées et de vomissements ;
- Sur les sécrétions, avec également une action sur les récepteurs M3, ce qui entraîne une augmentation des sécrétions, qu'elles soient digestives (hypersialorrhée), bronchiques (encombrement), cutanées (sueurs) ou lacrymales (larmoiements) ;
- Toujours par action sur les récepteurs M3, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent provoquer la survenue d'un myosis ou une diminution de la pression intraoculaire ;
- Enfin, ces traitements peuvent avoir des effets centraux à type d'hallucinations, d'agitation, d'agressivité, de convulsions, de céphalées, de vertiges ou d'asthénie.

Ils sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la molécule et en cas de grossesse ou d'allaitement.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase doivent être utilisés avec précaution lorsqu'ils sont associés aux médicaments atropiniques tels que les imipraminiques, les neuroleptiques phénothiaziniques, les antispasmodiques ainsi que certains antihistaminiques de type 1. En effet, ces associations peuvent aboutir à une diminution de l'effet thérapeutique de l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase et à la survenue d'une « crise cholinergique », qui peut se manifester par des convulsions lors de l'arrêt brutal du médicament atropinique.

L'association avec un β -bloquant de l'insuffisance cardiaque présente un risque de survenue d'une bradycardie intense. Il est d'ailleurs recommandé de réaliser un électrocardiogramme (ECG) avant la prescription d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase chez les patients présentant des antécédents cardiaques, une bradycardie ou un traitement bradycardisant.

Les autres substances cholinestérasiques, utilisées notamment dans les traitements des myasthénies ou de l'atonie intestinale, sont à associer avec précaution avec le donépézil, la galantamine ou la rivastigmine car il y a un risque d'addition des effets indésirables cholinergiques, notamment digestifs (15).

II.1.2. Les antagonistes des récepteurs NMDA

Une seule molécule fait partie de ces antagonistes, c'est la Mémantine - EBIXA® qui est un dérivé de l'Amantadine et qui diminue la libération de glutamate et donc l'excitotoxicité neuronale. Par ce mécanisme, elle va améliorer les fonctions cognitives et retarder leurs détériorations. Cette molécule est utilisable per os.

Comparativement aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, la Mémantine est surtout indiquée dans les formes modérées à sévères de la MA (lorsque le score MMSE est inférieur à 20).

Plusieurs effets indésirables peuvent survenir chez des patients utilisant la Mémantine : une hypertension, de la dyspnée, une constipation mais également des troubles neuropsychiques tels que des céphalées, des vertiges, des hallucinations, une somnolence et une confusion.

La Mémantine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité. Elle est à utiliser avec précaution lorsqu'elle est en association avec la L-DOPA, les agonistes dopaminergiques ou les anticholinergiques car elle en augmente les effets ; à l'inverse, elle diminue les effets thérapeutiques des neuroleptiques et des barbituriques. Elle présente également un risque de psychose pharmacotoxique lorsqu'elle est associée à un autre antagoniste NMDA (comme l'amantadine par exemple) (15).

Pour ces deux classes pharmacologiques, la surveillance de l'observance et de la tolérance doit être assurée, et chez les personnes isolées notamment, cette surveillance peut faire appel à un professionnel de santé.

Les traitements sont instaurés à la dose minimale et la posologie peut être augmentée jusqu'à la dose maximale recommandée si l'état clinique du patient évolue défavorablement.

Il est recommandé de faire un bilan à un mois pour éventuellement augmenter les doses du traitement mis en place, soit par le médecin primo-prescripteur, soit par le médecin généraliste du patient. Si l'augmentation des posologies est impossible ou si le médicament est mal toléré, il est possible de substituer un inhibiteur de l'acétylcholinestérase par un autre dans les formes légères et modérées ou un inhibiteur de l'acétylcholinestérase par l'antagoniste glutamatergique dans les formes modérées et sévères (Site internet 3).

II.2. Médicaments associés

Au cours de mon année d'externat réalisée lors de ma cinquième année de pharmacie, j'ai pu effectuer un stage de quatre mois dans les services de Gériatrie du CHU de Poitiers. Lors de ce stage, j'ai recueilli vingt et une ordonnances de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, afin de recenser tous les médicaments co-prescrits chez ces patients, en plus de leur traitement contre la MA (**Tableau 2**). J'ai réalisé ce recueil dans le but d'évaluer si certains traitements co-prescrits dans la MA peuvent interagir sur la physiopathologie de la MA et en particulier sur les acteurs cellulaires et moléculaires de la barrière hémato-encéphalique (BHE). La liste des différents médicaments prescrits est présentée dans le tableau 2 ci-dessous. Les impacts de ces médicaments (y compris ceux prescrits pour corriger la symptomatologie) sur la maladie et sur la BHE seront abordés dans le paragraphe III-3 de ce mémoire.

Tableau 2 : Liste des médicaments répertoriés à partir de 21 ordonnances prescrites aux patients atteints de la MA

	Classes pharmacologiques	Nom de la molécule / du médicament	Nombre de prescriptions avec ce médicament
ANTIDIABÉTIQUES	Insulines	LANTUS® NOVORAPID®	2

	Biguanides	Metformine – GLUCOPHAGE®	2
	Inhibiteurs de la DDP4	Vildagliptine – GALVUS®	1
	Glinides	Répaglinide – NOVONORM®	1
ANTIDÉPRESSEURS	Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)	Sertraline - ZOLOFT®	1
		Escitalopram – SEROPLEX®	4
		Fluoxétine - PROZAC®	1
	Tétracycliques	Miansérine – MIANSERINE®	8
ANXIOLYTIQUES / HYPNOTIQUES	Benzodiazépines	Oxazépam – SERESTA®	10
		Midazolam – MIDAZOLAM®	1
		Zopiclone – IMOVANE®	3
		Bromazépam – LEXOMIL®	1
TRAITEMENTS DE L'ADÉNOME PROSTATIQUE	α_1 -bloquants	Alfuzozine – XATRAL® LP	3
	Inhibiteurs de la 5- α -réductase	Finastéride – CHIBRO-PROSCAR®	2
	Palmier de Floride	PERMIXON	1
ANTIPARKINSONIENS	Agonistes dopaminergiques	Rotigotine - NEUPRO®	1
	Lévodopa + Inhibiteurs de la décarboxylase	Lévodopa + Carbidopa - SINEMET®	1
		Lévodopa + Bensérazide - MODOPAR®	1

ANTALGIQUES	Pallier I	Paracétamol	10
	Pallier II	Paracétamol + Opium – LAMALINE®	1
	Pallier III	Morphine – ACTISKENAN® / SKENAN®	2
MÉDICAMENTS DES TROUBLES DU TUBE DIGESTIF ET DES VOIES BILIAIRES	Inhibiteurs de la pompe à proton	Esoméprazole – INEXIUM®	4
		Pantoprazole – INIPOMP®	2
		Lanzoprazole – LANZOR®	1
	Laxatifs	Lactulose – DUPHALAC®	3
		Macrogol – MOVICOL®	8
		Bisacodyl – DULCOLAX®	1
		Antispasmodiques musculotropes	Trimébutine – DEBRIDAT®
	Antiémétiques neuroleptiques	Dompéridone – MOTILIUM®	1
	Anti-lithiasiques bilaires	Acide ursodésoxycholique – CHOLURSO®	1
	Anticoagulants	Rivaroxaban – XARELTO®	3
MÉDICAMENTS UTILISÉS EN CARDIOLOGIE	Antiagrégants plaquettaires	Acide acétylsalicylique – KARDEGIC®, ASPIRINE PROTECT®	6
	Anti-vitamine K	Fluindione – PREVISCAN®	4
	Inhibiteurs de	Périndopril –	1

	l'enzyme de conversion (IEC)	COVERSYL® Ramipril – TRIATEC®	2
	Dérivés nitrés	Trinitrine – EPINITRIL®	3
	β-bloquants	Bisoprolol – BISOCE GE®	5
	Inhibiteurs calciques	Nicardipine – LOXEN® LP	3
		Vérapamil – ISOPTINE®	1
	Diurétiques	Furosémide – LASILIX®	3
		Hydrochlorothiazide – ESIDREX®	1
	Toniques cardiaques	Digoxine – HEMIGOXINE®	1
	Antagonistes du système rénine/angiotensine II (ARA II)	Valsartan – TAREG®	1
	Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	Atorvastatine – TAHOR®	2
	Activateurs des canaux potassiques	Nicorandil – IKOREL®	1
	β-bloquants + Diurétiques	Nébivolol + Hydrochlorothiazide – CONEBILOX®	1
	IEC + Inhibiteurs calciques	Enalapril + Lercanidipine – ZANEXTRA®	1
MÉDICAMENTS DES TROUBLES MÉTABOLIQUES	Vitamine D3	UVEDOSE®	4
	Vitamine D3 + Calcium	FIXICAL VIT D3®, CALCIDOSE VIT D3®	2

	Vitamine B9 = Acide folique	SPECIAFOLDINE®	2
	Chlorure de potassium	DIFFU-K®	3
MÉDICAMENTS DE LA THYROÏDE	Hormones thyroïdiennes	Lévothyroxine – LEVOTHYROX®	2
ANTIÉPILEPTIQUES		Gabapentine – NEURONTIN®	3
THYMOREGULATEURS		Valpromide – DEPAMIDE®	1
ANTI-INFLAMMATOIRES	Corticoïdes	Prednisone – CORTANCYL®	1

L'analyse de ces 21 ordonnances montre que certaines classes pharmacologiques sont prépondérantes chez les patients atteints de MA, notamment les antidépresseurs et anxiolytiques, les antalgiques, ainsi que les médicaments utilisés en cardiologie et pour les troubles digestifs (**Figure 6**).

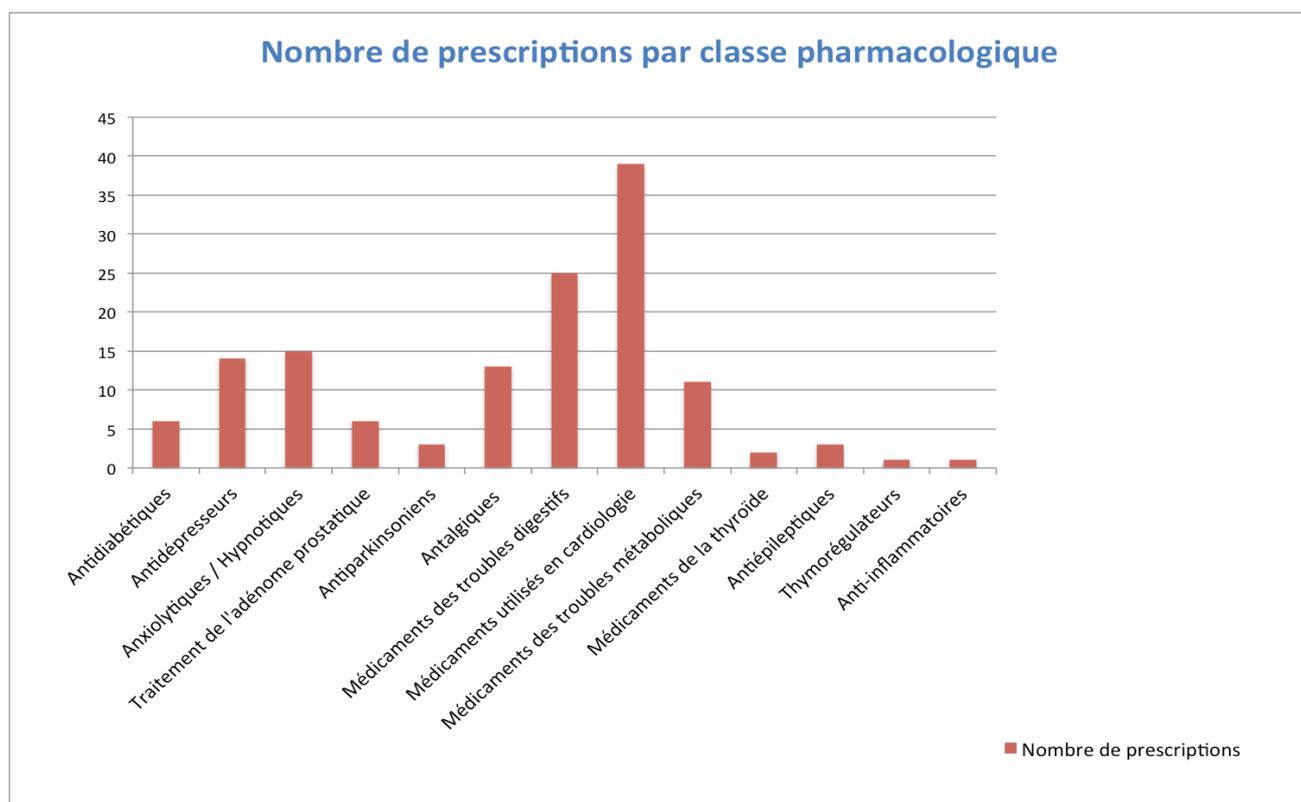


Figure 6 : Histogramme du nombre de prescriptions obtenues par classe pharmacologique

Le profil des ordonnances de ces patients âgés atteints de la maladie d'Alzheimer est assez similaire : aucune ordonnance répertoriée ne traite que de la MA ; ces patients sont poly-médicamentés avec des ordonnances complexes pouvant aller jusqu'à une quinzaine de médicaments. Ces patients présentent quasiment systématiquement une pathologie cardiaque avec un anticoagulant et un traitement antihypertenseur ; ils présentent également un traitement antidépresseur et anxiolytique.

Deux des patients sont diabétiques de type II ; deux également prennent un traitement antiparkinsonien. Enfin, deux patients sont diagnostiqués atteints de la MA mais ne présentent pas de traitement contre cette maladie.

II.3. Interventions non médicamenteuses

Une des mesures du plan Alzheimer 2008-2012 est la création d'équipes spécialisées Alzheimer (ESA) pour faciliter la prise en charge à domicile des patients Alzheimer. Ces équipes sont constituées de professionnels formés à la réadaptation, à la stimulation et à l'accompagnement des malades et de leur entourage (un psychomotricien ou un ergothérapeute et des assistants de soins en gérontologie). Ces ESA interviennent au domicile du patient sur prescription médicale pour délivrer une prestation d'accompagnement (au stade léger ou modéré de la maladie) et de stimulation de leurs capacités restantes dans le cadre des services de soins infirmiers à domicile (SSIAD) ou de services polyvalents d'aide et de soins à domicile (SPASAD).

Une prise en charge psychologique ou psychiatrique peut être proposée, que ce soit pour le patient ou son entourage s'il le souhaite. Les objectifs de cette prise en charge sont d'aider le patient à faire face aux bouleversements psychiques et au traumatisme que représente l'annonce de la maladie. Le soutien des familles permet quant à lui d'être accompagné dans l'acceptation (ou non) de la maladie et de ses troubles.

Il est également important de prendre en compte l'état nutritionnel du patient atteint de la MA. En effet, il a été montré qu'un état de dénutrition est fréquemment retrouvé, parfois même avant que le diagnostic ne soit posé, mais également pendant tous les stades de la maladie (Site internet 7). Cette dénutrition se manifeste par une perte de poids qui s'aggrave avec l'évolution de la maladie et qui serait un facteur prédictif de mortalité (16). Au début de la maladie, la perte de poids peut être due à

l'incapacité pour le patient à faire ses courses ou à faire ses repas : cela pourrait être corrigé par la mise en place d'aides au moment des repas (portage des repas à domicile, aide-ménagère). Ensuite, la dénutrition peut être due à l'apparition de troubles du comportement alimentaire ou de troubles de la déglutition :

- Lorsqu'il n'y a pas de troubles de la déglutition, il va falloir augmenter les repas, en quantité aussi bien qu'en qualité (apport protéique plus important). Il peut être proposé de réaliser des collations entre les trois repas, ou de recourir à des compléments alimentaires ;
- Lorsqu'il y a un trouble de la déglutition, le risque de fausse route va être important. Il peut donc être judicieux d'épaissir la texture des aliments, de prendre des boissons gélifiées ou de fractionner la prise alimentaire. L'utilisation de l'alimentation entérale par sonde peut être prescrite sur une période courte avant de reprendre une alimentation naturelle réadaptée (16).

D'autres prises en charge peuvent être mises en place, comme une prise en charge orthophonique (afin de maintenir et d'adapter les fonctions de communication du patient), des interventions portant sur la cognition (comme des mises en situation ou des stimulations de situations vécues, l'objectif étant de ralentir la perte d'autonomie du patient dans ses activités quotidiennes), d'autres portant sur l'activité motrice (la marche notamment peut avoir des effets positifs sur les capacités physiques mais elle peut également participer au maintien de certaines capacités cognitives) (Site internet 3).

III. La Barrière Hémato-Encéphalique (BHE)

III.1. Généralités sur la BHE

La barrière hémato-encéphalique est une barrière de diffusion qui empêche le passage dans le système nerveux central (SNC) de nombreux composants du sang (**Figure 7**) : elle va contrôler les mouvements d'électrolytes, de xénobiotiques et de cellules immunologiques entre la circulation sanguine systémique et le SNC, dans le but de maintenir un milieu optimal pour les fonctions neuronales (17).

C'est sûrement la barrière de l'organisme la plus sélective et la plus contrôlée, ce qui reflète le rôle crucial du cerveau dans la cognition, dans la régulation des métabolismes et dans la coordination des fonctions des organes périphériques. Parce que communiquer ces informations dépend d'un bon contrôle des signaux électriques et

chimiques échangés par les neurones, le cerveau requiert un microenvironnement précis et équilibré. De plus, la BHE est essentielle dans la régulation des influx et des efflux d'ions, d'oxygène et de nutriments entre les compartiments sanguin et cérébral et pour protéger le tissu nerveux en luttant contre la pénétration de toxines et de pathogènes.

Quatre types cellulaires constituent la BHE : les cellules endothéliales, les péricytes, les pieds astrocytaires et la microglie. La fonction de barrière est assurée par des jonctions serrées que l'on retrouve entre les cellules endothéliales. Les pieds astrocytaires recouvrent les parois vasculaires et sont essentiels pour assurer et maintenir le rôle de barrière.

La BHE est également constituée de la membrane basale des capillaires. Les pieds astrocytaires sont enchâssés dans cette membrane basale (18).

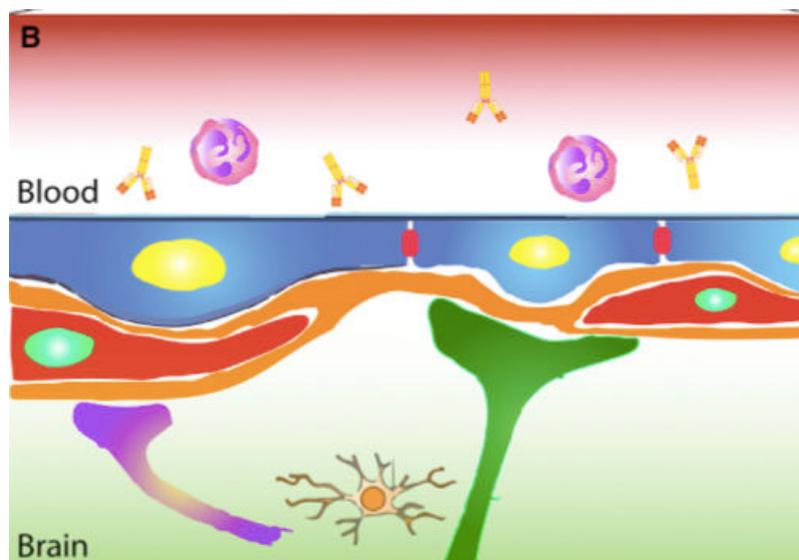
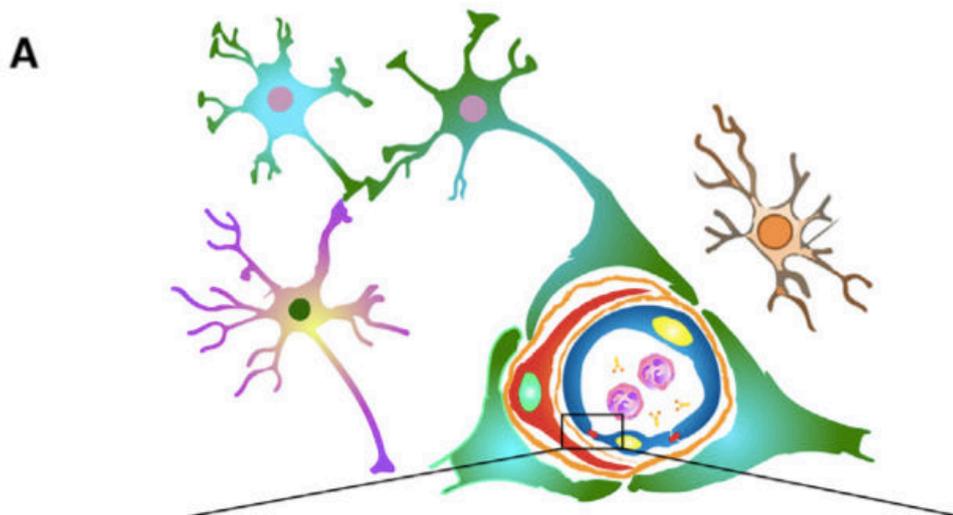
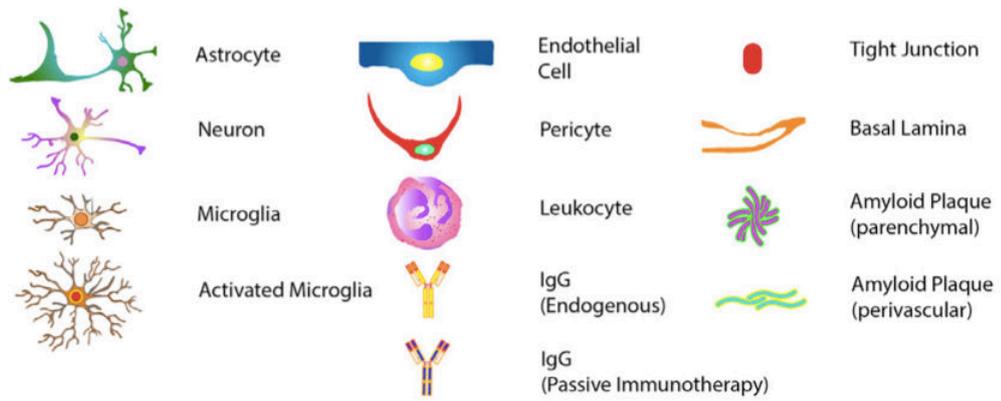


Figure 7 : La barrière hémato-encéphalique (19).

A : L'unité neurovasculaire

B : La BHE intègre limite le passage d'une protéine plasmatique (comme une Immunoglobuline G (IgG) par exemple) dans le cerveau

En effet, il a été montré que ces éléments cellulaires produisent de nombreuses molécules qui vont travailler ensemble à la formation de la BHE durant le développement embryonnaire et au maintien de l'intégrité de cette BHE tout au long de la vie. Les interactions cellules-cellules dans l'unité neuro-vasculaire – qui correspond à l'endroit où les neurones, les astrocytes, les péricytes, la microglie et tous les autres constituants du parenchyme cérébral communiquent avec les cellules endothéliales – expliquent les caractéristiques uniques de la BHE et comment les dysfonctions d'un seul constituant de cette unité neuro-vasculaire peuvent être impliquées dans des maladies en impactant sur la perméabilité de la BHE. Il est donc évident qu'aucun type cellulaire du cerveau ne fonctionne de façon isolée mais sont au contraire en constante communication avec les autres cellules membres de l'unité neuro-vasculaire (20).

III.1.1. Cellules endothéliales et jonctions

Les cellules endothéliales retrouvées au niveau de la BHE diffèrent des cellules endothéliales du reste de l'organisme ; en effet, elles ne sont pas fenestrées, les jonctions serrées sont beaucoup plus nombreuses et présentent une haute résistance aux signaux électriques pour limiter les mouvements entre les cellules adjacentes (donc pour limiter le transport paracellulaire) et le transport vasculaire par pinocytose est plus rare. De plus, les mitochondries représentent un volume plus important dans ces cellules endothéliales (17). On retrouve également au niveau de ces cellules endothéliales particulières des transporteurs spécifiques de la BHE et des protéines réceptrices qui permettent de contrôler les entrées et sorties des métabolites cellulaires (c'est le transport cellulaire) (20).

Les jonctions serrées de ces cellules endothéliales sont hermétiques aux molécules hydrophiles, mais elles laissent diffuser librement les gaz comme l'O₂ ou le CO₂ selon leur gradient de concentration.

Ces jonctions consistent en trois protéines membranaires que sont les claudines, les occludines et les molécules d'adhésion cellulaire, mais également en de nombreuses molécules cytoplasmiques : les zonula occludens-1, -2 et -3, des cingulines, etc... Les protéines cytoplasmiques lient les protéines membranaires à l'actine qui est une protéine majeure du cytosquelette de la cellule : l'actine permet de maintenir la structure et l'intégrité fonctionnelle de l'endothélium.

En plus des jonctions serrées, on retrouve dans la BHE des jonctions d'ancrage. Elles sont composées de complexes cadhérine-caténine associés aux protéines (**Figure 8**) (18).

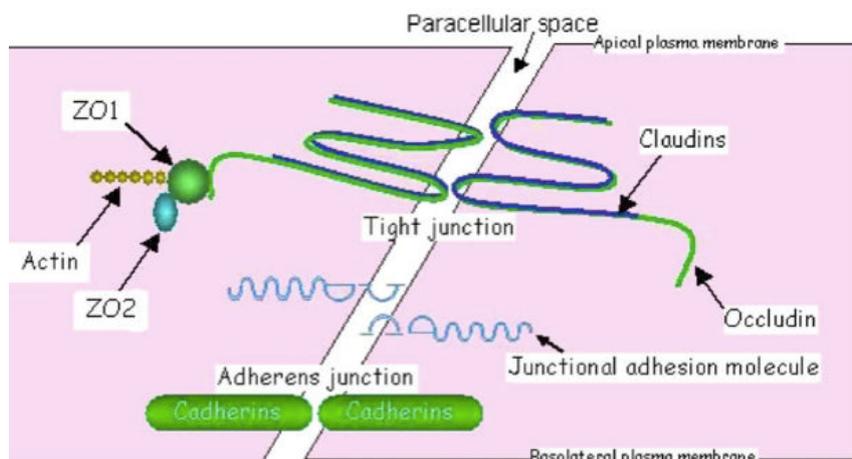


Figure 8 : Représentation schématique des protéines d'interaction associées aux jonctions serrées au niveau de la BHE (18)

→ **Les claudines** : phosphoprotéines de 22 kDa à 4 domaines transmembranaires, dont le fonctionnement est indépendant de l'ion calcium. Ce sont les composants principaux des jonctions serrées. Elles sont localisées exclusivement au niveau des brins des jonctions serrées. Les claudines lient d'autres claudines (liaisons homotypiques) de la cellule endothéliale adjacente pour former les jonctions serrées. Leur extrémité C-terminale va lier les protéines cytoplasmiques telles que les zonula occludens ZO-1, ZO-2, ZO-3. Au niveau cérébral, ce sont les claudines -1 et -5 qui sont retrouvées au niveau des jonctions serrées des cellules endothéliales.

→ **Les occludines** : phosphoprotéines de 65 kDa, beaucoup plus importantes que les claudines, à 4 domaines transmembranaires. Leur extrémité C-terminale est longue et cytoplasmique ; leur extrémité N-terminale est courte et également cytoplasmique. Le domaine cytoplasmique des occludines est, comme celui des claudines, directement associé aux protéines ZO. L'expression des occludines est beaucoup plus importante dans les cellules endothéliales cérébrales que dans les tissus non neuronaux. Les occludines semblent être des protéines régulatrices qui peuvent altérer la perméabilité para-cellulaire.

Les occludines et les claudines s'assemblent en un hétéropolymère et forment des brins intramembranaires. Ces brins semblent se comporter comme des canaux permettant la diffusion sélective d'ions et de molécules hydrophiles.

→ **Les molécules d'adhésion cellulaire (CAM)** : protéines de membrane associées aux jonctions serrées de 40 kDa environ. Ces protéines appartiennent à la super famille des immunoglobulines. Elles ne présentent qu'un seul domaine transmembranaire et leurs domaines extracellulaires sont deux boucles de type immunoglobuline constituées par 2 ponts disulfures. Il existe 3 types de CAM : les CAM-1, -2 et -3 ; seules les CAM -1 et -3 sont exprimées au niveau des vaisseaux sanguins cérébraux.

→ **Les protéines cytoplasmiques accessoires** : les zonula occludens (ZO-1, ZO-2, ZO-3), les cingulines... Les ZO-1, -2 et -3, dont le poids moléculaire est respectivement de 220 kDa, 160 kDa et 130 kDa, présentent des similitudes dans leurs séquences et appartiennent à la famille des protéines associées aux membranes analogues de la guanyl-kinase. Elles contiennent des domaines PDZ (PDZ1, PDZ2, PDZ3), un domaine SH3 et un domaine analogue de la guanyl-kinase (GUK). Ces domaines fonctionnent comme des protéines liant des molécules et jouent un rôle dans l'organisation des protéines à la membrane plasmique. Le domaine PDZ1 des zonula occludens-1 à -3 se lie directement au domaine C-terminal des claudines. Les occludines interagissent avec le domaine GUK des ZO-1. Il a aussi été découvert que l'actine se lie à l'extrémité C-terminale des ZO-1 et ZO-2, et le complexe ainsi formé va interagir avec d'autres éléments transmembranaires et cela assure un support structural pour les cellules endothéliales.

→ **Les jonctions d'ancrage** : la cadhérine, qui est une protéine membranaire, se lie au cytosquelette d'actine par l'intermédiaire d'autres protéines que sont les caténines. L'ensemble formé entraîne une liaison totalement hermétique des cellules entre elles. Les jonctions d'ancrage sont assemblées par des interactions homophiles entre les domaines extracellulaires des cadhérines (qui sont calcium-dépendantes) de cellules adjacentes. Les domaines cytoplasmiques des cadhérines se lient aux protéines sous-membranaires que sont les β - ou les γ -caténines, elles-mêmes liées au cytosquelette d'actine.

Les constituants des jonctions serrées et des jonctions d'ancrage (et notamment les ZO-1 et les caténines) interagissent entre eux, ce qui va avoir un impact sur le fonctionnement des jonctions serrées (18).

III.1.2. Les péricytes

Les péricytes sont des cellules des microvaisseaux (capillaires, veinules, artérioles), ayant une origine mésodermique, et qui s'enroulent autour des cellules endothéliales. Ils sont localisés du côté abluminal des cellules endothéliales des microvaisseaux, à différentes localisations. Il y a d'ailleurs trois types de péricytes en fonction de leur localisation : les péricytes précapillaires, capillaires et postcapillaires. Le système vasculaire cérébral présente un nombre significativement plus important de péricytes comparativement aux vaisseaux périphériques.

Anatomiquement, les péricytes sont directement accolés à la paroi des vaisseaux et partagent une membrane basale commune avec les cellules endothéliales (**Figure 9**). Ils représentent le tiers des cellules endothéliales dans le cerveau. Les cellules endothéliales et les péricytes sont rattachés aux protéines de la matrice extracellulaire de la membrane basale par des intégrines (21). Ils interagissent par des jonctions GAP et des jonctions adhérentes.

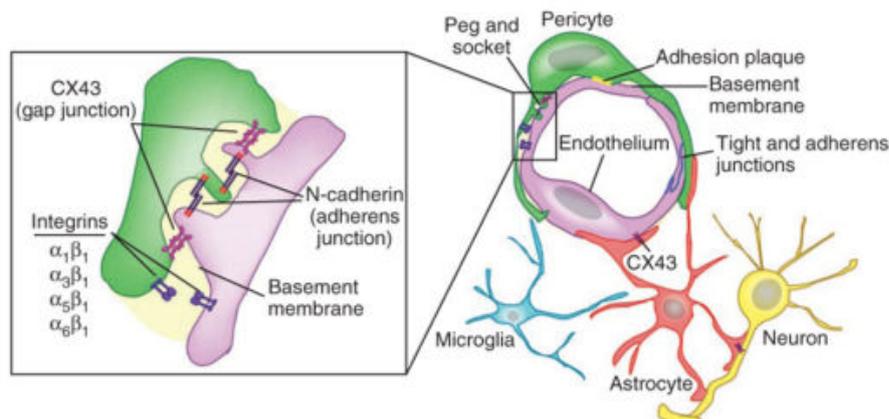


Figure 9 : Connexions structurales et moléculaires des péricytes au sein de l'unité neurovasculaire (21).

La morphologie des péricytes dépend de la localisation et du type de vaisseau, mais elle peut également varier au sein d'un même vaisseau. Les péricytes sont pour la plupart allongés, avec une morphologie étoilée avec un corps cellulaire, une région nucléaire ou péricaryon dont est issu un système élaboré de branches longitudinales et circumférentielles qui encerclent l'endothélium. La région nucléaire ou corps cellulaire du péricyte est petite et ovale. Elle est retrouvée immédiatement accolée à l'endothélium. Dans cette région, les péricytes montrent une zone de texture rugueuse. En fonction de leur localisation, ces cellules changent de forme, de morphologie, de

connexion, de distribution et de densité (22).

Les péricytes présentent plusieurs fonctions :

- Participent à la stabilisation des vaisseaux (en suppléant l'intégrité structurale des microvaisseaux et en conférant la quiescence des cellules endothéliales) ;
- Participent à la régulation du tonus vasculaire et au maintien de l'homéostasie (grâce à leur capacité contractile, de transport et de régulation de la perméabilité) ;
- Régulent le débit sanguin cérébral : le neurotransmetteur glutamate favorise la libération de messagers incluant la prostaglandine E2 et l'oxyde nitrique qui permettent une dilatation des capillaires en entraînant activement le relâchement des péricytes (20) ;
- Permettent la synthèse de composants de la membrane basale vasculaire (TGF β) ;
- Ont des propriétés analogues à celles des macrophages ;
- Présentent une activité de défense immunitaire ;
- Interviennent dans la coagulation ;
- Participent à la régulation des mécanismes qui gouvernent la quiescence et les étapes de l'angiogénèse dans les vaisseaux sanguins (ce qui inclut les relations avec les cellules voisines des péricytes pendant l'angiogénèse et les interactions avec d'autres cellules et avec la matrice extracellulaire) ;
- Participent au potentiel mésenchymateux (par leurs fonctions de progéniteurs cellulaires et leur participation au pool de cellules souches mésenchymateuses périvasculaires) (22).

Généralement, les péricytes sont localisés au niveau des jonctions des cellules endothéliales, formant comme une sorte de parapluie qui couvre les lacunes entre les cellules endothéliales, ce qui présente un intérêt pour la régulation de la perméabilité.

III.1.3. Les astrocytes

Les astrocytes sont des cellules gliales qui aident au soutien et à la protection des neurones en contrôlant les neurotransmetteurs et la concentration en ions pour

maintenir la balance homéostatique du microenvironnement neuronal, en modulant la transmission synaptique et en régulant les réactions immunologiques.

Les pieds astrocytaires recouvrent les micro-vaisseaux du SNC et établissent de fortes interactions connues pour réguler le flux sanguin, approvisionner les neurones en énergie et donc pour exercer un contrôle indirect sur les fonctions du système nerveux central (17). Ces interactions permettent également de moduler les concentrations en métabolites en fonction du débit sanguin cérébral et de la vasodilatation, et de réguler la teneur en eau du cerveau. Par exemple, le canal perméable à l'eau le plus important, l'aquaporine 4, est exprimé de façon plus importante au niveau des pieds astrocytaires qui recouvrent les vaisseaux du SNC (20).

De récentes études moléculaires *in vitro* et *in vivo* ont montré que plusieurs molécules effectrices sécrétées par les astrocytes ont pour fonction d'augmenter et de maintenir l'étanchéité de la barrière, comme des hormones du système rénine-angiotensine et la molécule transporteur du cholestérol et des phospholipides : l'apolipoprotéine E. Par exemple, un relargage d'apolipoprotéine E par les astrocytes régule les jonctions étanches endothéliales par signalisation par la LRP1 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 1), au niveau des péricytes et des cellules endothéliales des microvaisseaux du SNC (20).

Il a été montré que la capacité des cellules endothéliales du SNC à former la BHE n'est pas innée mais que c'est l'environnement du SNC qui induit les propriétés de barrière des vaisseaux sanguins. En effet, c'est le contact direct entre les cellules endothéliales et les astrocytes qui est nécessaire pour générer une BHE optimale et fonctionnelle.

Il a aussi été observé que les cellules gliales ne sont pas seulement impliquées dans le contrôle des propriétés de la BHE mais également dans la régulation du flux sanguin. Le signal médié par le glutamate conduit à une libération d'oxyde nitrique par les neurones et des dérivés de l'acide arachidonique par les astrocytes. Ces molécules peuvent augmenter ou diminuer le flux sanguin, en fonction de la concentration locale en oxygène.

Au niveau de la BHE, il y a deux membranes basales qui séparent l'endothélium des péricytes et des astrocytes : la première est appelée la membrane endothéliale

basale vasculaire, entre les cellules endothéliales et les péricytes, qui est composée de fibronectine, de collagène de type IV, de protéoglycanes à sulfate d'héparane (le perlécane) et de laminines ; la seconde membrane, entre les cellules endothéliales et les astrocytes, est la membrane basale parenchymateuse ou astrogliale, qui est composée de fibronectine, d'agrine et de laminines (différentes de celles de la membrane endothéliale basale vasculaire). Tous ces composants de la matrice extracellulaire peuvent se comporter comme des protéines de soutien, se lier aux récepteurs des cellules endothéliales mais également contribuer à la signature moléculaire de la BHE pour assurer son dynamisme et son homéostasie. C'est pour cela que les membranes basales des microvaisseaux cérébraux sont considérées comme d'importantes structures de soutien qui permettent une communication étroite entre les cellules endothéliales, les péricytes et les astrocytes (17).

III.1.4. La microglie

La microglie constitue les macrophages résidents du système nerveux central, mais uniquement ceux retrouvés dans le parenchyme nerveux, à l'exclusion de la lame basale des vaisseaux sanguins.

Comme les autres macrophages tissulaires, la microglie se développe durant l'embryogénèse : ce sont alors des macrophages primitifs. Ces derniers vont ensuite proliférer, se différencier et devenir matures pour donner la microglie. La microglie requiert de recevoir des signaux spécifiques de survie et de prolifération, signaux provenant de récepteurs au CSF-1 (Colony Stimulating Factor-1), qui sont les cibles du CSF-1 mais également de l'interleukine 34 (IL-34) (23).

A l'état quiescent, les cellules microgliales expriment le CD11b et le CD45 de façon faible, et n'expriment quasiment pas de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qu'il soit de classe I ou II (Site internet 8).

Les cellules microgliales présentent une grande hétérogénéité, que ce soit dans le temps et dans l'espace ; en effet, au fur et à mesure du développement humain, elles vont se modifier morphologiquement. Chez le fœtus et quelques semaines après la naissance, elles ont une forme amiboïde, tandis que chez l'adulte, elles sont ramifiées et présentent de nombreux prolongements munis de spicules. Leur corps cellulaire reste assez immobile alors que les prolongements, en perpétuel mouvement, permettent d'analyser sans cesse le microenvironnement des cellules microgliales qui vont alors s'activer dès qu'une anomalie est détectée. Une fois activées, les cellules microgliales acquièrent de

grandes capacités de prolifération et s'accumulent à l'endroit présentant l'anomalie. Cette activation s'accompagne également de nouveaux changements morphologiques :

- Les prolongements cytoplasmiques disparaissent ;
- Le corps cellulaire s'hypertrophie ;
- Les molécules CD11b et CD45 ainsi que le CMH classes I et II vont être plus fortement exprimés ;
- Des cytokines pro- ou anti-inflammatoires vont être sécrétées ;
- Elles peuvent également présenter une fonction de phagocytose dans certaines conditions (Site internet 8).

Les cellules microgliales vont être activées par différents signaux, notamment par les pathogènes ou le soi modifié, ainsi que par les cytokines pro-inflammatoires. Lors de l'activation par le soi modifié, ce sont notamment les récepteurs d'épuration ou « scavenger receptors » (SR) qui vont être mis en jeu ; ce sont les récepteurs SR-A, SR-B1, CD36, RAGE (Receptor for Advanced Glycation end Products), LRP1 (Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein) et MARCO (MACrophage Receptor containing a COLlagenous domain). Ces derniers vont reconnaître le peptide β -amyloïde généré dans la MA, ce qui va aboutir à son internalisation dans la cellule microgliale et à la production de réactifs oxygénés.

Les cytokines peuvent également activer la microglie, puisque les cellules microgliales possèdent de nombreux récepteurs aux cytokines et notamment l'IFN- γ , qui va induire la production d'IL-6 et de TNF- α par la cellule microgliale et ainsi créer un environnement inflammatoire (Site internet 8).

La microglie remplit de nombreuses fonctions importantes pendant le développement, maintient l'homéostasie et lutte contre l'inflammation du SNC (23). Les macrophages représentant la microglie comptent pour 5 à 20% des cellules gliales non neuronales (24). Il a été montré que la microglie joue activement un rôle dans le maintien d'un environnement sain du SNC. En effet, il a été montré que la microglie interagit avec les astrocytes et les neurones, ce qui prouve que ce sont des cellules dynamiques et actives dans un SNC sain (25).

En effet, les neurones et les astrocytes expriment CX3CL1 ou fractalkine lorsque le parenchyme nerveux est lésé. Cette chimiokine interagit avec le récepteur CX3CR1 (récepteur de chimiokine 1) exprimé par la microglie (23). Cette interaction va

permettre aux neurones et astrocytes de recruter les cellules microgliales sur le site de la lésion (26).

III.1.5 Le couplage neurovasculaire

Le couplage neurovasculaire correspond aux changements fonctionnels dynamiques de la circulation sanguine cérébrale, en réponse à l'activité neuronale locale. Il se traduit par une constriction ou une vasodilatation au niveau des artères, artérioles et capillaires cérébraux. Plusieurs acteurs contribuent à ce couplage : les neurones, les cellules endothéliales, les astrocytes, les péricytes, ainsi que les cellules musculaires lisses vasculaires.

Ce sont les cellules musculaires lisses (CML) qui sont principalement impactées par les acteurs moléculaires produits par les autres cellules composant l'unité neurovasculaire. Les neurones vont notamment produire du monoxyde d'azote (NO) qui va entraîner une relaxation des CML et donc une vasodilatation ; ils vont également produire de l'ATP qui va se fixer soit sur les récepteurs purinergiques P2X ou P2Y et aboutir à une vasoconstriction, soit sur les récepteurs à l'adénosine A_{2A} (A_{2ARs}) et entraîner une vasodilatation. Il a également été observé qu'une augmentation de la concentration extracellulaire en K^+ active les canaux calciques voltage-dépendants des CML avec une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium dans les CML, ce qui aboutit à une vasoconstriction.

La pression partielle en dioxygène (O_2) joue un rôle important dans la régulation ce couplage neurovasculaire :

- Quand elle est normale (20%), la concentration de lactates augmente par rapport à une situation où la pression partielle est élevée. On a alors une inhibition de la prostaglandine E_2 (PGE_2) ; elle est alors prise en charge par des transporteurs de prostaglandines présents dans les astrocytes : on a une augmentation de la concentration extracellulaire en PGE_2 et donc une relaxation musculaire.
- A l'inverse, lorsqu'elle est élevée (95%), l'acide arachidonique des CML est transformé en acide 20-hydroxyeicosatétraénoïque (20-HETE) par le cytochrome P450, ce qui entraîne une vasoconstriction (27).

Finalement, l'ensemble de ces acteurs moléculaires et cellulaires est indispensable au fonctionnement de la BHE et donc du SNC. Les activités de chacun de ces acteurs sont intrinsèquement liées entre elles. Si une des populations de cellules

formant la BHE dysfonctionne, c'est l'ensemble de la BHE qui est exposée aux agressions internes et externes.

III.2. Dysfonctionnement dans la MA

L'intégrité de la BHE est compromise dans différentes maladies du SNC, et il a été prouvé que le processus neurodégénératif est initié par une hypoperfusion cérébrale chronique (28). Cette dernière peut être due à l'âge, à l'hypertension, l'athérosclérose, le diabète de type II ou l'hypercholestérolémie mais également par des maladies cardiaques comme la fibrillation atriale.

L'hypoperfusion cérébrale entraîne une diminution des concentrations en oxygène, glucose et autres nutriments, causant des dommages directs sur la BHE.

De plus, la BHE endommagée va entretenir les effets neurotoxiques de l'hypoperfusion en provoquant un stress oxydatif, une inflammation, une altération du transport du glucose, et une dérégulation de l'oxyde nitrique (médiateur du tonus vasculaire et de la régulation du flux sanguin) (28).

III.2.1. Altération du transport du glucose

Le glucose est la principale source d'énergie cérébrale et nécessite un transporteur pour traverser la BHE : c'est le GLUT-1 (Glucose Transporter 1).

Dans la MA, on observe une diminution du métabolisme, notamment dans les régions corticales temporales et pariétales cérébrales ; il est également observé une diminution des concentrations en GLUT-1 et donc une altération du transport du glucose au niveau de la BHE.

Il a également été proposé que l'anomalie de transport du glucose dans la MA pourrait être due à une dysfonction des mitochondries de l'endothélium de la BHE et à une altération dans la structure des capillaires cérébraux (28).

III.2.2. Stress oxydatif

Lorsque leurs concentrations sont faibles, les espèces oxygénées réactives (EORs) participent à la régulation des fonctions cellulaires en activant les cascades de signalisation intracellulaire ; en revanche, quand les concentrations sont élevées, elles peuvent causer un stress oxydatif, c'est-à-dire que la production des EORs surpasse les

capacités anti-oxydantes, ce qui aboutit à des dommages sur les lipides, les protéines et l'ADN.

Dans la MA, les plaques amyloïdes séquestrent les composés métalliques à action Redox et des dépôts de peptide β -amyloïde sont retrouvés dans les cellules périvasculaires ainsi que dans les espaces qui entourent les microvaisseaux corticaux. Ces éléments suggèrent que les microvaisseaux cérébraux et notamment la BHE peuvent contribuer aux dommages oxydatifs observés au niveau cérébral dans la MA. Cette hypothèse est soutenue par le fait que l'endothélium de la BHE est de nature extrêmement réactive, et est donc à la fois une source et une cible des EORs et des protéines de l'inflammation (29).

De plus, des études *in vitro* ont montré que le stress oxydatif chronique augmente la perméabilité de la BHE, favorise l'adhésion des leucocytes et altère les signaux de transduction et la transcription de facteurs Redox (30).

III.2.3. Perturbations de l'homéostasie microvasculaire par le monoxyde d'azote

Dans les cellules endothéliales, le monoxyde d'azote (NO) régule la tonicité vasculaire, l'agrégation plaquettaire, l'adhésion des leucocytes et la perméabilité des jonctions endothéliales (31). Il est produit par trois isoformes de NO synthase : endothéliale (eNOS), neuronale et inducible (iNOS). Cette dernière est induite par les facteurs de transcription qui sont activés par des cytokines pendant l'inflammation et est capable d'augmenter la production de NO ; cette capacité est beaucoup plus importante qu'avec l'isoforme endothéliale.

Un des facteurs communs entre le vieillissement et les maladies vasculaires cérébrales est la diminution de la synthèse basale endothéliale de NO (32) : cela entraîne une vasoconstriction, une diminution du flux sanguin cérébral et un stress oxydatif qui sont aussi des altérations retrouvées dans la MA.

Une inactivation de la eNOS dans les cellules endothéliales vasculaires augmente l'expression de BACE-1, du fragment β APP, ainsi que la production du peptide β -amyloïde (33).

Il a également été observé qu'une inhibition chronique de la production de NO augmente la perméabilité endothéliale pendant l'inflammation (34).

Enfin, ces informations montrent que la dérégulation de la production du NO endothélial contribue à l'apparition de dysfonctionnements de la BHE ainsi qu'une augmentation de la perméabilité, de stress oxydatif, d'hypoperfusion régionale chronique, et d'une augmentation de la production d'A β . De plus, les effets de la diminution de la production de NO pourraient être exacerbés lors de l'inflammation et de l'hypoperfusion chronique, aboutissant à un cercle vicieux qui pourrait accélérer le processus neurodégénératif observé dans la MA (28).

III.2.4. Echanges d'A β à travers la BHE et altération de sa clairance

La clairance de l'A β depuis le cerveau est assurée par différents mécanismes, comme la phagocytose, la dégradation enzymatique, le transport dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) avec une réabsorption ultérieure dans la circulation veineuse, ainsi qu'un transport direct à travers la BHE (35).

Le peptide β -amyloïde traverse la BHE grâce à un transport actif. Le récepteur RAGE est responsable de la transcytose du peptide vers l'espace périvasculaire (influx d'A β) (36), tandis que l'efflux d'A β se fait par une multitude de récepteurs et notamment par le récepteur LRP-1 ainsi que par la pompe d'efflux, la glycoprotéine-P (P-gp) (37).

Certaines données provenant de modèles murins de la MA ont montré que l'expression de RAGE augmente avec l'âge (38) tandis que celle de LRP-1 et de la P-gp diminuent (39), ce qui peut expliquer une augmentation du dépôt d'A β associée à une diminution de sa clairance.

Il a également été montré que l'A β diminue l'expression de la P-gp. Cette diminution est prévenue quand les astrocytes sont en contact étroit avec les cellules endothéliales, ce qui suggère que les astrocytes ont un rôle protecteur vis-à-vis de l'expression de cette pompe. Certaines études sur des biopsies ont montré des altérations morphologiques des cellules endothéliales, ce qui peut amener à se demander si ces changements pourraient conduire au détachement des astrocytes de la membrane basale et ainsi cette perte d'intégrité cellulaire pourrait inhiber l'efflux de l'A β (28). Cette hypothèse est soutenue par le fait que les altérations morphologiques apparaissent avant la formation des dépôts périvasculaires d'A β (40).

III.2.5. Réponse endothéliale à l'hypoxie/ischémie liées elles-mêmes à l'hypoperfusion chronique

L'hypoxie/ischémie induites par l'hypoperfusion conduisent à une réponse vasculaire au cours de laquelle les cellules endothéliales de la microcirculation vasculaire jouent un rôle important. En effet, des études *in vitro* et sur des biopsies ont montré que l'hypoxie modifie la perméabilité des jonctions endothéliales ainsi que la production d'EORs (41) et stimule l'expression de gènes pro-inflammatoires (29).

L'hypoxie affecte également l'activité de l'APP et la production d'A β , ce qui contribue au développement de la MA. L'hypoxie augmente l'expression et l'activité de BACE-1, ce qui entraîne une augmentation de la production d'A β (42). Ces observations sont confirmées par le fait que lorsque des cultures de cellules endothéliales sont exposées à une ischémie, on observe une stimulation de l'expression de l'APP et du clivage en A β , aboutissant à une augmentation de la production d'A β (43).

L'ischémie et l'hypoxie peuvent augmenter la perméabilité de la BHE en altérant l'expression des protéines de jonction. Il a également été mis en évidence que l'effet combiné de l'hypoxie et de l'hypoglycémie observée dans la MA accroît l'augmentation de perméabilité de la BHE par rapport à l'hypoxie seule (44).

III.2.6. Les péricytes

Une étude réalisée sur des souris sur-exprimant l'APP et n'exprimant pas le gène PDGF β R (récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes) nécessaire à la croissance des péricytes a été réalisée (45) et a montré d'une part que de façon précoce dans la maladie, la perte de péricytes entraîne une augmentation des concentrations d'A β 40 et d'A β 42 dans le cerveau, et notamment au niveau du cortex et de l'hippocampe. Cette surproduction d'A β va saturer les capacités d'élimination des péricytes qui sont déjà en quantité moindre : la clairance de l'A β va être diminuée, ce qui aboutit à son accumulation dans le cerveau (52).

Cette étude a également montré que les quantités d'A β 40 et d'A β 42 sont augmentées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). De plus, leur demi-vie est plus longue, ce qui laisse à penser que l'augmentation des concentrations d'A β dans le LCR est due à une diminution de la clairance de ce peptide.

D'autre part, il a été montré (45) que la perte de péricytes associée à une surproduction d'A β conduit à une hyperphosphorylation accrue de la protéine Tau dans les neurones du cortex et de l'hippocampe (**Figure 10**).

La perte progressive de péricytes est également associée à une perte neuronale d'environ ¼ dans le cortex et l'hippocampe.

Enfin, cette étude a également montré qu'un déficit en péricytes et une accumulation d'A β peuvent réduire la surface d'échanges vasculaires utilisée pour l'élimination de l'A β - ce qui contribue donc à une diminution de l'élimination de ce dernier - ainsi qu'à une modification de la perméabilité de la BHE et à d'autres dommages vasculaires.

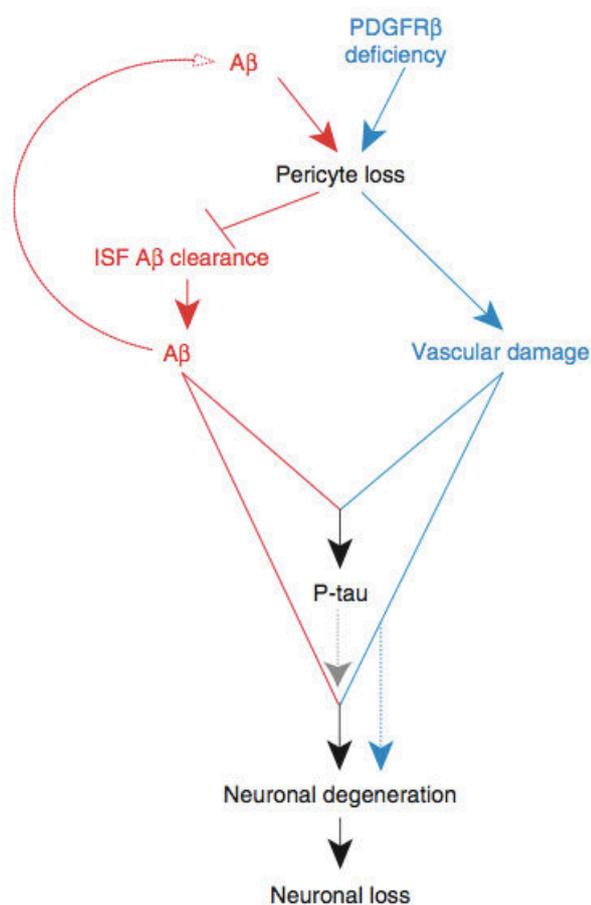


Figure 10 : Influence de la perte de péricytes, de l'accumulation d'A β et de la combinaison des deux sur l'A β , les micro-vaisseaux, la protéine tau ainsi que sur la perte neuronale (45).

III.2.7 La microglie et les astrocytes

Les interactions cellulaires participent aux processus pathogènes de la MA. En effet, l'A β est un agent neurotoxique direct qui déclenche des cascades de voies de signalisation, mettant en jeu l'activation des astrocytes, ce qui conduit à des dommages neuronaux (46).

La microglie est également étroitement liée avec les plaques β -amyloïdes, et elle est associée à la formation de protéines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1- β

(IL-1 β), le facteur de nécrose des tumeurs (TNF- α), le facteur de croissance β (TGF- β) et les espèces oxygénées réactives (EORs) (46).

Une étude (47) a montré que les plaques d'A β stimulent le relargage de neurotoxines par la microglie par l'intermédiaire de la voie des MAP kinases (mitogen-activated protein-kinase) (**Figure 11**).

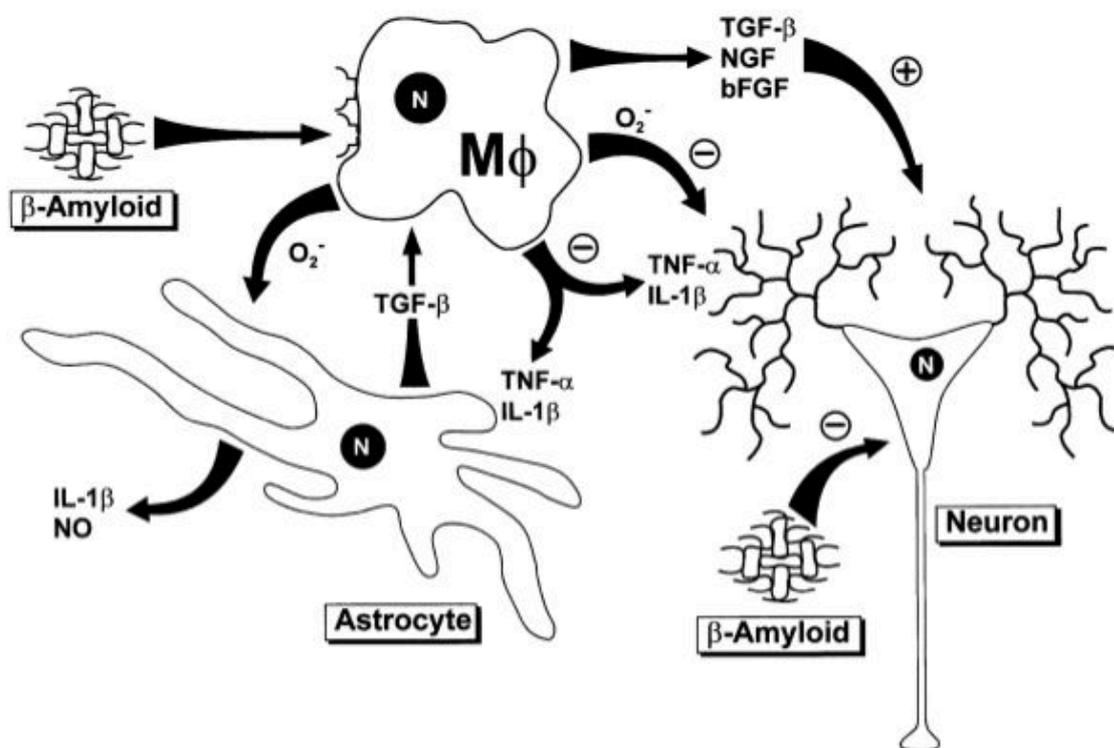


Figure 11 : Production d'anions superoxydes, de TNF- α et d'IL-1 β par la microglie en réaction à l'A β , entraînant la production par les astrocytes d'IL-1 β et de NO. Les plaques séniles peuvent également activer les astrocytes directement (46).

Il a également été montré que le NF- κ B dans les macrophages est stimulé par l'A β et stimule la transcription de gènes exprimant le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 qui sont des protéines pro-inflammatoires (46).

De plus, le relargage de cytokines et d'EORs par la microglie est neurotoxique et peut activer les astrocytes, ce qui va également activer le NF- κ B et stimuler la génération de NO et d'IL-1 β par les astrocytes. C'est la production de NO par les astrocytes qui entraîne les dommages neuronaux.

Dans des études *in vitro*, il a été observé que la présence d'astrocytes supprime la fonction de phagocytose des plaques séniles par les macrophages ; un tel effet inhibiteur sur les macrophages, associé aux plaques séniles, favorise les réactions inflammatoires (48).

III.2.8. Modifications structurales des microvaisseaux

Dans la MA, on observe de profondes modifications des micro-vaisseaux cérébraux, modifications qui sont souvent indépendantes du dépôt de peptide β -amyloïde. De plus, le peptide β -amyloïde peut altérer la BHE par son effet sur les complexes protéiques qui forment les jonctions serrées.

Au niveau des **claudines**, cela se traduit par une augmentation de l'expression des isoformes 2, 5 et 11, que ce soit par les cellules endothéliales mais également par les neurones, et notamment les neurones pyramidaux.

Les isoformes 5 et 11 sont connues pour renforcer les jonctions serrées et pour augmenter la résistance endothéliale, suggérant que l'augmentation de l'expression des différentes isoformes de claudines pourrait faire partie de la réponse cellulaire au stress (49).

Il a également été suggéré que les niveaux accrus de claudines trouvés dans les cerveaux de patients atteints de démence (MA, démence vasculaire) pourraient résulter d'une autophagie de ces protéines des jonctions serrées par les cellules voisines, autophagie qui surviendrait après une cassure de la BHE déclenchée par une hypoxie chronique (50). Il est bien connu que dans la MA, l'autophagie est altérée et donc les vésicules d'autophagie s'accumulent, expliquant l'augmentation de l'expression de nombreuses protéines (51) ; (52).

Concernant les **occludines**, il a été montré au cours d'une étude comparant leur expression chez des patients témoins et chez des patients atteints de la MA, que leur expression est augmentée chez les patients malades, et notamment dans les neurones pyramidaux, que ce soit dans la région frontale ou dans le striatum (53).

Le fonctionnement des **molécules d'adhésion cellulaire (CAM)** est également altéré dans la MA. Il a été prouvé que certaines d'entre elles sont fortement réduites dans la MA (comme la P-sélectine par exemple) (54).

De plus, une récente recherche a montré que la neurexine-3- β (NRXN3 β), qui est également une CAM, peut être prise en charge par les sécrétases α et γ , conduisant à la production de deux produits finaux qui seraient impliqués dans la régulation de l'activité des synapses et qui joueraient un rôle important dans la mise en place et le maintien de la fonction synaptique. Cette étude montre que ce processus est altéré par des mutations de la préséniline-1 retrouvées dans les cas familiaux et précoces de la MA

et conduit à une activité majorée de la γ -sécrétase non associée à une augmentation parallèle de l' α -sécrétase, limitant la dégradation de la neurexine-3 β et ainsi diminuant l'activité synaptique (55).

III.2.9. Anomalies du flux sanguin cérébral

Les anomalies du flux sanguin cérébral observées dans la MA peuvent être classées suivant trois origines : celles indépendantes de l'A β , celles qui en sont dépendantes et celles synergiques entre les deux précédentes (**Figure 12**).

Les origines indépendantes de l'A β des anomalies du flux sanguin ont été observées sur des modèles animaux.

- Un de ces modèles correspond aux animaux qui ont un déficit en péricytes : on observe alors une diminution du flux sanguin cérébral ainsi que des variations aberrantes de ce flux (alors qu'initialement, l'activité des neurones, des cellules endothéliales et des astrocytes est normale). Dans ce modèle on peut également mettre en évidence une réduction d'O₂ dans le cerveau (56). Ces changements précèdent les dysfonctions et les dégénérescences neuronales qui se développent des mois plus tard.
- L'hypertension est un facteur de risque de la MA car elle entraîne une altération du flux sanguin cérébral et de la fonction endothéliale. Chez les rongeurs : l'hypertension induite par l'angiotensine II diminue la réponse du flux sanguin cérébral à la stimulation des moustaches, ce qui diminue la vasodilatation normalement entraînée par l'acétylcholine et l'endothélium (57).

Les origines dépendantes de l'A β ont également été mises en évidence sur des modèles animaux :

- L'A β a montré des propriétés vasoconstrictrices sur l'aorte de rat (58).
- Des études *in vivo* sur des souris exprimant le gène codant pour la mutation *APP* Swedish indiquent que l'A β diminue la vasodilatation dépendant de l'endothélium par l'acétylcholine (59). Elles ont également montré une diminution de la réactivité cérébrovasculaire aux vasodilatateurs dont la cible est l'endothélium, tels que l'acétylcholine ou la bradykinine ; en parallèle, il y a une augmentation de la vasoconstriction entraînée par les cellules musculaires lisses, par l'intermédiaire de molécules comme le thromboxane A₂ par exemple

(60). Ces études montrent également qu'une accumulation de faibles quantités d'A β soluble avant le dépôt d'A β mène à une anomalie globale de la réponse vasculaire.

Finalement, l'A β présente des effets vasoactifs et vasculo-toxiques sur les vaisseaux cérébraux, en affectant différents composants cellulaires de l'unité neurovasculaire qui régulent le flux sanguin cérébral.

Les anomalies des récepteurs de la BHE mis en jeu dans la clairance de l'A β et la diminution du flux sanguin cérébral vont promouvoir ensemble l'accumulation d'A β dans le cerveau et dans les parois vasculaires, augmentant ainsi l'effet pathogène de l'A β (27).

Certaines anomalies sont le résultat d'une combinaison entre les deux origines précédentes, notamment le fait qu'une réduction du flux sanguin cérébral et une élévation des taux d'A β peuvent mener de façon synergique (ou de façon indépendante) à une hyperphosphorylation de la protéine Tau et à une aggravation de la neuro-inflammation. Ces deux phénomènes combinés vont également accélérer les dommages et lésions neuronaux.

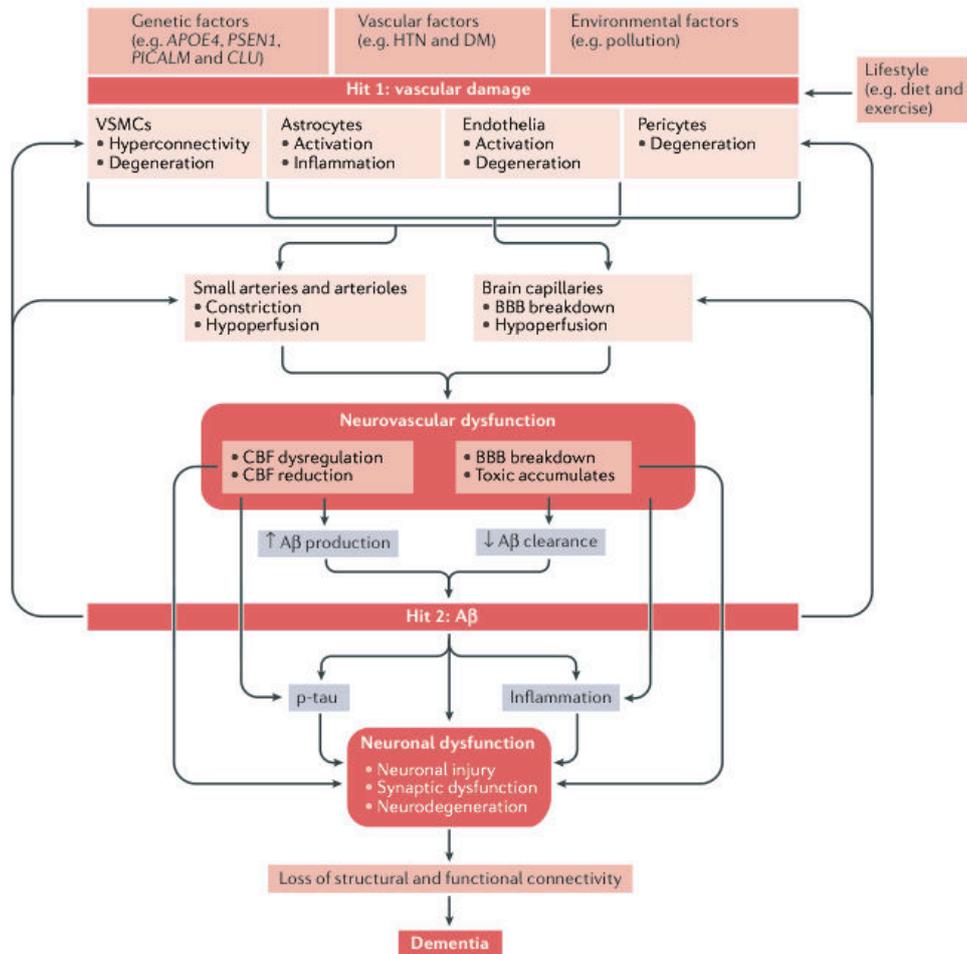


Figure 12 : Dysfonction neurovasculaire dans la MA : deux hypothèses pour les anomalies vasculaires : les dommages vasculaires et les effets de l'accumulation de l'Aβ (27).

- APOE4 : Apolipoprotéine E4
- PSEN1 : Présénilline 1
- PICALM : Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein
- CLU : Clustérine
- HTN : Hypertension
- DM : Démence
- VSMCs : Vascular Smooth Muscule Cells : Cellules Musculaire Lisses Vasculaires
- CBF : Flux sanguin cérébral
- BBB : BHE

Pour conclure, l'ensemble des altérations cellulaires et moléculaires décrites au niveau de la BHE dans la MA sont résumées dans la figure suivante (**figure 13**) :

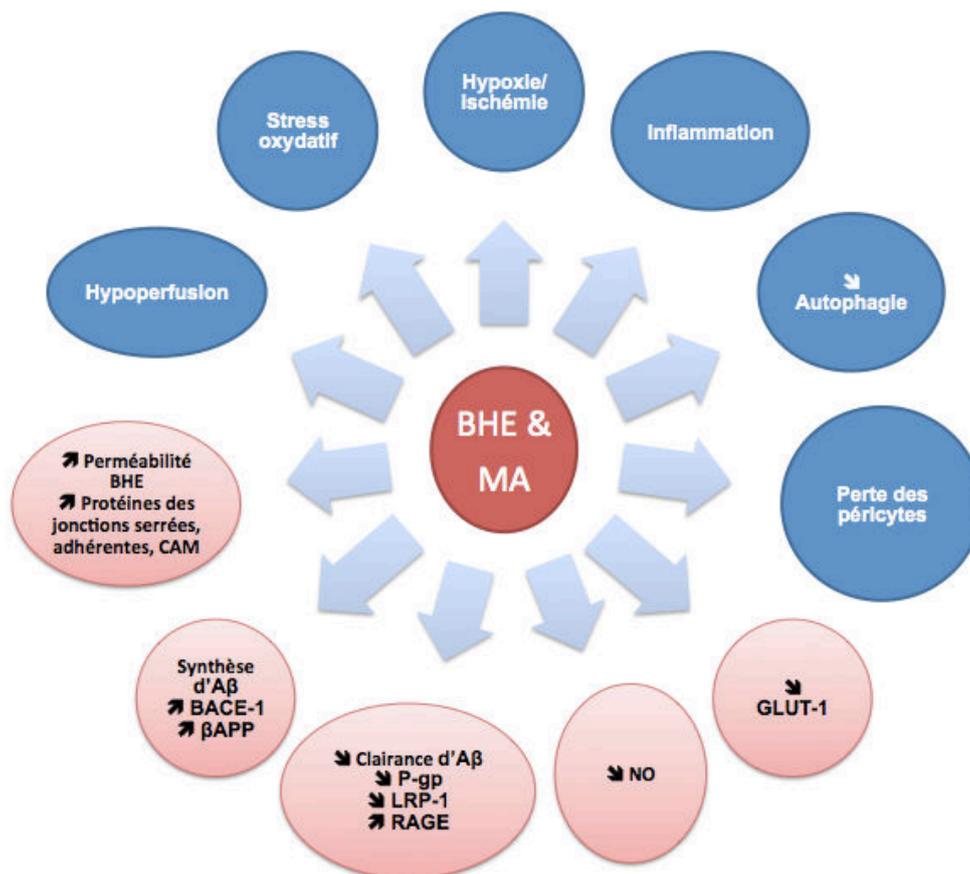


Figure 13 : Anomalies cellulaires (en bleu) et anomalies moléculaires (en rouge) observées au niveau de la BHE dans la MA.

III.3. Traitements prescrits aux patients et actifs sur les acteurs cellulaires et moléculaires de la BHE

Après avoir étudié les médicaments prescrits chez 21 patients atteints de la MA (voir II.2), j'ai réalisé une recherche bibliographique afin d'étudier si certains médicaments pouvaient interagir avec la maladie elle-même ou avec ses traitements. L'objectif était aussi d'analyser si parmi les médicaments prescrits, certains sont déjà décrits dans la littérature pour avoir des effets sur le dynamisme neurovasculaire aussi bien au niveau cellulaire que moléculaire.

III.3.1. Impact des médicaments prescrits pour la MA sur la BHE

→ La rivastigmine :

Une étude réalisée sur des modèles de souris présentant la MA et exprimant différents niveaux de P-gp montre qu'une délétion du gène codant pour la P-gp diminue les effets positifs de la rivastigmine. En effet, cette dernière présente un effet

cholinergique en augmentant les taux d'acétylcholine dans le cerveau, mais également des effets non-cholinergiques importants :

- Elle augmente la clairance d'A β par augmentation de l'expression de la P-gp et de LRP1 ;
- Elle diminue les taux d'IL-1 β dans le cerveau ;
- Elle présente un effet neuro-protecteur en améliorant la qualité synaptique.

En revanche, ces effets ne sont pas observés lorsque les souris n'expriment pas la P-gp, donc la diminution d'A β dans le cerveau et les effets neuro-protecteurs et anti-inflammatoires de la rivastigmine dépendent de la présence et de l'expression de P-gp (61).

→ La galantamine :

L'étude de l'impact de l'hypoperfusion chronique sur l'unité neuro-vasculaire et le remodelage cérébral a été étudié sur des souris atteintes de la MA ; ces dernières ont été soumises à une hypoperfusion cérébrale progressive et chronique, aboutissant à une perte neuronale importante, à une augmentation de la perméabilité de la BHE, à des anomalies neuro-vasculaires, à des dommages dans le remodelage neuro-vasculaire et également à une perte de la sous-unité $\alpha 7$ des récepteurs à l'acétylcholine. Lorsque la galantamine est administrée chez les souris, on observe une amélioration de ces anomalies et notamment une moindre perte de la sous-unité $\alpha 7$ des récepteurs à l'acétylcholine (62).

III.3.2. Impact des autres médicaments sur la BHE et prescrits aux patients atteints de la MA

→ L'insuline :

Il a été montré que la signalisation déclenchée par la fixation de l'insuline sur ses récepteurs, contribue à la consolidation de la mémoire et à l'augmentation de l'apprentissage de la mémoire spatiale dans les modèles animaux (63).

L'effet neuroprotecteur de l'insuline s'exerce par (63) :

- La fixation de l'insuline sur ses récepteurs IGF (insulin-like growth factor) 1 et 2, ce qui réduit l'effet neurotoxique de l'A β ;
- L'atténuation de la fixation de l'A β aux neurones, ce qui protège les synapses de l'effet toxique de l'A β ;

- L'augmentation de la transcription des gènes codant pour les protéines anti-amyloïdogéniques (comme l' α -sécrétase) avec en parallèle la diminution de la transcription des gènes codant pour les protéines pro-amyloïdogéniques (comme la β -sécrétase).

Des études réalisées *in vivo* ont montré que des anomalies de la réponse du cerveau à l'insuline sont associées à un déclin cognitif et une atrophie cérébrale chez des patients âgés en bonne santé et à une corrélation positive avec la perte cognitive chez des patients atteints de la MA (63).

Il a été réalisé une étude lors de laquelle il a été administré de l'insuline par voie intra-nasale chez des patients Alzheimer ; cette étude se justifie par (63) :

- La localisation de récepteurs à l'insuline en grandes concentrations dans l'hippocampe ;
- L'application intra-nasale permet un plus grand passage de l'insuline à travers la BHE. De plus, l'insuline entre directement au niveau du cerveau avec peu de passage en périphérie ;
- La voie intra-nasale est associée à des effets indésirables mineurs comme des étourdissements, des nausées, des vertiges ou une rhinite bénigne ;
- La MA est associée à une résistance cérébrale à l'insuline et à une diminution des taux d'insuline dans le cerveau et dans la circulation sanguine cérébrale ;
- Les patients diabétiques dont le traitement par insuline est équilibré ont une mémoire améliorée, une progression retardée de la MA et une densité moins importante de lésions engendrées par la MA ;
- Enfin, l'insulinothérapie améliore la mémoire et la cognition chez les patients présentant une MA.

En revanche, les effets positifs de la thérapie par l'insuline diminuent avec la progression de la maladie, quand les taux élevés d'A β favorisent la résistance du cerveau à l'insuline.

Le traitement de la MA par de l'insuline par voie intra-nasale chez des patients présentant une forme précoce de MA augmente les capacités de mémoire et d'attention pour ces patients dans quatre essais cliniques en phase 2, sans présenter d'effets secondaires ou de changements dans l'insulinémie et la glycémie (63).

De plus, une étude *in vivo* réalisée sur un modèle de souris développant un diabète a montré que l'insuline diminue l'influx d'A β à travers la BHE par une diminution de l'expression de RAGE (qui est un récepteur impliqué dans l'influx d'A β à

travers la BHE). Cette étude a également prouvé que l'insuline augmente l'efflux d'A β du cerveau vers la circulation sanguine par une augmentation de l'expression de LRP1 à la BHE ; l'insuline permet donc une augmentation de la clairance de l'A β . Cette molécule permet également de bloquer la voie de signalisation dans laquelle est impliqué NF- κ B ; il y aura donc un blocage dans la stimulation de la formation de cytokines pro-inflammatoires et une diminution de l'inflammation qu'elles induisent. On a également montré que l'insuline entraîne une inactivation de la caspase-3, protéase connue pour avoir un rôle crucial dans l'apoptose. Enfin, l'insuline permet de diminuer l'impact de l'A β sur la potentialisation à long terme au niveau de l'hippocampe et donc sur la plasticité synaptique, qui joue un rôle important dans le maintien d'une mémoire efficiente (64).

Une autre étude réalisée *in vivo* sur des souris nourries par un régime spécial induisant un état pré-diabétique de résistance à l'insuline montre une augmentation de la perméabilité de la BHE chez ces souris, par une diminution de l'expression des jonctions serrées au niveau de l'endothélium, notamment des occludines-1 et des ZO-1. Cette augmentation de perméabilité entraîne une inflammation accrue, avec le passage de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-1) et une infiltration des leucocytes. Ces anomalies de la BHE précèdent la neuro-dégénération et le déclin cognitif (65). On peut donc en conclure que lorsque l'insuline n'est plus utilisée correctement, des anomalies surviennent au niveau de la BHE, et donc qu'un traitement par insuline peut être bénéfique dans le cadre de la MA.

Enfin, une étude *in vitro* réalisée sur des lignées cellulaires humaines de l'endothélium microvasculaire a prouvé que l'insuline augmente l'intégrité des jonctions serrées en activant la voie phosphoinositide-3 kinase (PI-3K) / protéine kinase B (AKT) / Glycogène synthase kinase (GSK-3) retrouvée au niveau des cellules endothéliales de la BHE, ce qui diminue la perméabilité de cette dernière (66).

→ La Metformine :

Une étude de cohorte rétrospective (67) a été réalisée sur des patients atteints de diabète de type II séparés en deux groupes, le groupe contrôle avec des patients n'étant pas traités par la Metformine et un groupe de patients traités par la Metformine pour traiter leur diabète de type II. Chaque groupe incluait 4651 patients, suivis pendant douze ans. L'étude rapporte que le groupe de patients traités par cette molécule

présentait un risque accru de présenter une MA (ou en tout cas une forme de démence), et que plus le temps d'exposition était long et plus la dose était importante, plus le risque d'apparition de démence était accru. Cela peut s'expliquer par le fait que la Metformine, même à des doses physiologiques, peut entraîner :

- Une augmentation de l'expression de l'APP et de la préséniline 1 aboutissant au clivage de l'APP et à l'accumulation et l'agrégation d'A β ;
- Une activation du NF- κ B qui augmente la transcription de l'APP et de la préséniline 1 ;
- Un stress oxydatif et des dommages mitochondriaux favorables au développement de la MA (68) ;
- Une augmentation de l'expression de la β -sécrétase (69) ;
- Ainsi qu'une activation d'une MAP-kinase induisant un stress métabolique qui entraîne la perte des épines dendritiques dans les cellules de l'hippocampe (70).

En revanche, une étude réalisée *in vivo* sur un modèle de drosophiles présentant une MA montre que lorsque les drosophiles sont nourries avec de la metformine à différentes concentrations, on observe une augmentation de la durée de vie de ces drosophiles et une amélioration de leur capacité à grimper (qui étaient altérées chez les drosophiles atteintes de la MA sans metformine), sans observer de modification des concentrations d'A β . Cet effet bénéfique dépend de l'expression du transporteur GLUT-1 qui est alors augmenté, puisque la metformine augmente la translocation du transporteur du glucose à la membrane plasmique.

Pour autant, lorsque les doses de metformine sont élevées, même si on observe un effet bénéfique au début du traitement, une exposition prolongée à de telles doses mène à une toxicité systémique et à une réduction de la durée de vie des drosophiles (71).

Une autre étude *in vivo* sur des souris présentant une occlusion artérielle cérébrale et traitées notamment avec de la metformine montre des résultats contradictoires quant aux effets de cette molécule sur la BHE ; en effet, on observe une diminution de l'expression des occludines, de ZO-1 et de l'isoforme 5 des claudines, ce qui diminue la perméabilité endothéliale. Or, ce sont des effets déjà observés au niveau de la BHE dans le cas de la MA. De plus, la CAM-1 est également diminuée après le traitement par la metformine (72).

→ Les Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) :

Une étude réalisée chez des patients présentant un trouble léger de la cognition (73) montre que si ces patients présentent des antécédents de dépression et ont suivi un traitement à long terme avec un ISRS (plus de 4 ans de traitement), le citalopram, l'évolution de la MA est retardée environ de 3 ans par rapport à des patients qui auraient suivi un traitement d'ISRS court, ou à des patients qui auraient eu une autre classe d'antidépresseurs voire pas d'antidépresseur. En effet, les ISRS auraient la faculté de diminuer la production d'A β et la formation des plaques séniles.

Une étude a été réalisée à la fois *in vitro* et *in vivo* pour étudier l'effet de la sertraline et de la fluoxétine sur la P-gp. *In vitro*, ce sont des cultures primaires de cellules endothéliales qui ont été mises en contact avec de la sertraline et de la fluoxétine. L'effet observé pour la sertraline est temps-dépendant : au bout de 15 minutes de contact, aucun effet sur la P-gp n'est observé ; en revanche, à partir de 60 minutes, la sertraline inhibe la P-gp, et ce de façon croissante dans le temps.

In vivo, l'effet observé chez les souris est également temps-dépendant mais se fait en deux phases : à 5 minutes et 240 minutes après l'injection, la sertraline se comporte comme un inhibiteur de la P-gp ; à 60 minutes en revanche, la sertraline stimule l'activité de la P-gp. Une des explications pour cette évolution biphasique est que le métabolite de la sertraline, la desméthylsertraline, inhibe la P-gp *in vivo*. Dans cette étude, aucun effet de la fluoxétine sur la P-gp n'a été observé (74).

La littérature nous indique donc que certains ISRS ou leurs métabolites peuvent inhiber la pompe P-gp qui a pour rôle d'effluer de nombreuses molécules du sang dont le peptide β -amyloïde et d'un autre côté, les patients avec troubles cognitifs légers et qui sont traités chroniquement pour une dépression avec des ISRS auraient un risque retardé de développer la MA. Le choix de l'ISRS doit donc être réfléchi avant toute prescription chez le patient et donc éviter la prescription d'ISRS inhibiteurs de la P-gp qui pourraient augmenter l'accumulation du peptide A β .

→ Les Benzodiazépines (BZD) :

Une étude cas-contrôles sur des patients de plus de 66 ans, dont le traitement par BZD a été mis en place depuis au moins 5 ans avant le diagnostic de MA (ce délai est de 5 ans est retenu car à priori, si le traitement est mis en place si longtemps avant le diagnostic, c'est que les symptômes présents n'étaient pas liés à la MA elle-même), a

montré que le traitement à long terme et notamment par des BZD à longue demi-vie augmente de façon importante le risque de développer une MA (75).

En effet, les BZD, qui stimulent les récepteurs GABA_A et donc qui inhibent de nombreuses fonctions cérébrales, peuvent entraîner une dépendance, une diminution de l'attention et de la mémoire, un comportement désinhibé ou agressif (réactions paradoxales) et augmenter la survenue de délires, notamment après 60 ans. On observe également une augmentation des chutes, fractures et accidents (de la route ou domestiques par exemple). Ces effets sont d'autant plus observés que l'âge du patient est avancé et que la dose et la demi-vie de la BZD sont élevées.

On a également une amnésie antérograde qui peut apparaître et aggraver le trouble cognitif existant (76).

En résumé, le rapport bénéfices/risques des BZD et apparentés chez les patients âgés atteints de la MA est mauvais, bien que le traitement anxiolytique et hypnotique chez des patients présentant une MA soit bénéfique ; il faut éviter les traitements de plus de trois semaines par ces molécules pour éviter l'apparition de dépendance et d'effets secondaires (76).

Aucun article scientifique n'a été retrouvé pour l'impact des BZD sur la BHE.

→ La lévodopa :

La lévodopa, molécule utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, et probablement prescrite au patient Alzheimer pour diminuer les effets indésirables d'autres médicaments, altérerait le transport à travers la BHE et donc sa perméabilité. En effet, elle augmenterait l'influx et donc l'absorption des molécules à travers la BHE (77).

Il a également été montré que la lévodopa augmente le flux sanguin cérébral dans les régions cérébrales, mais diminue l'utilisation du glucose dans ces mêmes régions (78). L'augmentation du flux sanguin cérébral peut s'expliquer par une augmentation de l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) par les astrocytes situés à proximité des vaisseaux sanguins (79).

Ces connaissances de l'impact de la lévodopa sur la BHE proviennent de données obtenues dans le cadre de la maladie de Parkinson.

→ Les antalgiques :

Une étude réalisée *in vivo* sur des rats montre que le paracétamol augmente l'expression et l'activité de la P-gp, et que cet effet est dose-dépendant. En effet, le

paracétamol est un ligand du récepteur constitutif des androstanes (CAR), un récepteur nucléaire, dont les ligands sont cytoplasmiques. Lorsque ce récepteur est activé (par le paracétamol par exemple), il entraîne la transcription de gènes codant notamment pour des transporteurs, dont la P-gp, à la BHE. Dans cette étude, lorsqu'une dose de 500 mg/kg de paracétamol est administrée au rat, l'expression de la P-gp est augmentée. Cet effet est dose-dépendant (80).

Une autre étude également réalisée *in vivo* sur des rats montre qu'un traitement à long terme par du paracétamol augmente l'expression de la molécule d'adhésion CAM-1 (81).

Pour la morphine, lorsque des rats sont traités par des doses de morphine soit en continu, soit avec des doses croissantes, soit de façon chronique, il n'a pas été observé de modification d'expression de la P-gp, ou alors l'augmentation de la P-gp n'est observée que 24h après l'arrêt de la morphine, délai auquel la morphine était éliminée, suggérant un effet très indirect (82).

Une revue scientifique récente sur les interactions entre les opioïdes et la BHE révèle que les transporteurs ABC dont la pompe d'efflux P-gp impacte leur pharmacocinétique et disponibilité au niveau cérébral et donc les effets anti-nociceptifs. En retour, les opioïdes peuvent interagir avec les récepteurs « Toll-Like Receptor 4 » (TLR4), exprimés aussi par les cellules endothéliales. La cascade de signalisation déclenche la production de cytokines dont le TNF- α avec activation du facteur NF- κ B qui induit l'expression de la P-gp. Lors d'un sevrage aux opioïdes, une forte libération de glutamate est observée, qui se fixe sur les récepteurs NMDA exprimés à la surface des cellules endothéliales et conduit à l'activation de la COX-2, elle-même impliquée dans l'activation du facteur NF- κ B. En augmentant l'expression de la P-gp, les opioïdes conduiraient à la tolérance de leurs effets anti-nociceptifs (83).

→ Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

La microglie et les macrophages présents au niveau de l'unité neurovasculaire peuvent digérer les fragments d'A β dans leurs lysosomes. L'acidité de ces lysosomes nécessaire à l'activité des enzymes s'explique par le fait que de nombreuses pompes à protons lysosomales V-ATPases (Vacuolar ATP ases) sont retrouvées au niveau de la microglie et des macrophages. Ces pompes utilisent les protons du cytoplasme pour les faire passer dans la lumière des lysosomes. Chez le patient atteint de la MA, les

lysosomes sont moins acides par dysfonctionnement des pompes à protons donc moins aptes à digérer et éliminer l'A β (84). De plus, il a été prouvé que les IPP passent à travers la BHE chez les animaux et peuvent donc bloquer les pompes à protons de la microglie et des macrophages et ainsi inhiber l'activité des enzymes présentes dans les lysosomes, qui auront donc une capacité encore plus réduite d'élimination de l'A β . On peut donc en conclure que la consommation d'IPP (qui est généralement chronique) est un facteur de risque de la MA (84).

→ Les anticoagulants :

Le papier trouvé sur les anticoagulants et la BHE traite du dabigatran, qui est un anticoagulant oral direct, comme le rivaroxaban qui fait partie de la liste de médicaments prescrits au CHU de Poitiers sur la période étudiée. Le dabigatran diminue le risque d'hémorragie intracérébrale par inhibition directe de l'augmentation de la perméabilité induite par la thrombine sur les cellules endothéliales cérébrales. En effet, une étude réalisée *in vitro* sur des cultures primaires de cellules endothéliales murines et sur des co-cultures primaires de cellules endothéliales et astrocytes a montré qu'un prétraitement par le dabigatran avant de mettre les cellules en contact avec la thrombine n'entraîne pas d'augmentation de la perméabilité grâce à une inhibition de la privation des cellules d'oxygène et de glucose (85).

→ Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

Le rôle de l'enzyme de conversion (EC) est de cliver deux acides aminés du côté C-terminal de l'angiotensine I pour la convertir en angiotensine II, molécule vasoactive et qui stimule la production d'aldostérone (86). Cette enzyme est liée à la membrane des cellules endothéliales et de plusieurs types cellulaires épithéliaux et neuro-épithéliaux. Le site actif de l'EC se trouve dans l'espace extracellulaire ; la forme non liée de l'EC circule dans les liquides biologiques et possède également une activité enzymatique (87).

Une étude *in vivo* sur des souris présentant une MA et nourries avec une alimentation supplémentée en Captopril ou Enalapril (88) (l'énalapril ayant une diffusion importante à travers la BHE) a montré que l'EC convertit l'A β_{1-42} en A β_{1-40} et dégrade l'A β , ce qui contribue à la prévention du dépôt d'A β dans le cerveau. Cette étude a montré qu'en présence de l'EC, 10 à 20% de l'A β_{1-42} est dégradé en A β_{1-40} . Donc lorsque les souris sont traitées par un IEC, le taux d'A β_{1-42} augmente et donc le dépôt d'A β s'accroît.

Or, un *ratio* élevé $A\beta_{1-42} / A\beta_{1-40}$ est un déterminant majeur pour les formes familiales de la MA avec des mutations de préséniline (89).

En revanche, certaines études ont montré au contraire que les IEC peuvent avoir un rôle protecteur vis à vis de la MA : en effet, une étude datant de 2015 (90) révèle que le traitement de l'hypertension ciblant le système rénine-angiotensine pourrait être un traitement potentiel pour diminuer l'incidence et la progression de la maladie, par son action de contrôle de la pression artérielle. Une autre étude appuie cette découverte (91); elle montre que le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (et notamment de la pression sanguine) avec des antihypertenseurs centraux optimise la perfusion cérébrale mais également diminue le processus inflammatoire et l'accumulation d' $A\beta$ dans le cerveau. Il a également été prouvé que l'angiotensine II peut exacerber la production d' $A\beta$, augmenter l'inflammation, la vasoconstriction, les dysfonctions mitochondriales ainsi que les dysfonctions de l'endothélium cérébral ; une inhibition de cette angiotensine II serait donc bénéfique pour l'évolution de la MA, d'autant que l'angiotensine II inhibe également le relargage d'acétylcholine, neuromédiateur qui fait défaut dans la MA (92).

Une étude observationnelle comparant les résultats du MMSE chez des patients sous IEC avec celui de patients ne prenant pas d'IEC va dans le même sens : le MMSE diminue moins rapidement pour les patients sous inhibiteur de l'enzyme de conversion que chez les patients témoins ; le déclin cognitif est également plus lent (93).

Une étude *in vivo* réalisée sur des rats a montré qu'un IEC, ici l'énalapril, peut diminuer la perméabilité de la BHE en inhibant la formation d'EORs. Cette inhibition est réalisée par son action d'inhibition de la formation d'angiotensine II, qui peut elle-même induire la production de superoxyde et de peroxy-nitrite (qui sont des EORs). De plus, l'énalapril montre une action anti-oxydante par l'augmentation des concentrations en glutathion (94).

Finalement, dans l'état actuel des connaissances, nous pouvons dire que les IEC peuvent être néfastes pour les patients atteints de la MA car ils diminuent l'élimination d' $A\beta$ et accentuent son dépôt ; mais ils peuvent aussi présenter un ralentissement dans l'évolution de la MA en diminuant le processus inflammatoire, et en contrôlant le flux sanguin cérébral.

→ La trinitrine :

Une étude réalisée *in vivo* sur des carpes a montré que la trinitrine, qui est un donneur de NO, peut également induire la production endogène de NO. La concentration importante de NO observée 6 heures après administration de trinitrine entraîne une augmentation de la perméabilité de la BHE. En revanche, à partir de 12 heures après administration de trinitrine, la BHE redevient normale et retrouve son imperméabilité physiologique. De plus, il est également observé une augmentation du flux sanguin cérébral par vasodilatation des vaisseaux cérébraux (95).

→ Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) :

Une étude (96) réalisée *in vivo* sur des rats développant la MA a voulu montrer l'effet de l'aspirine et du salicylate de sodium (SS) sur les anomalies de mémoire et de plasticité synaptique induites par l'accumulation d'A β . Les résultats obtenus démontrent que le SS et l'aspirine peuvent restaurer les problèmes d'acquisition de la mémoire et de potentialisation à long terme chez les rats traités par l'A β .

De plus, cette étude montre qu'un prétraitement avec de l'aspirine prévient les anomalies de mémoire et de potentialisation à long terme qui surviennent chez les rats traités par de l'A β . Il est important de souligner que seul le traitement à long terme par l'aspirine diminue le déficit de mémoire spatiale entraîné par l'A β : il semblerait alors que seule la consolidation de la mémoire (et non son acquisition) aurait besoin d'une inhibition à long terme du processus inflammatoire observé dans la MA.

Au cours des dernières années, certaines études ont supposé que les AINS, par leur action inhibitrice sur les cyclo-oxygénases (COX) (97), pourraient, en plus de leur effet anti-inflammatoire, altérer la formation de dépôt d'A β en exerçant une activité anti-agrégante (98).

Il a également été montré que l'amélioration des fonctions de mémoire est inversement liée au taux de prostaglandine E2 (PGE2) : cela indique que l'inhibition des COX, notamment de la COX-2, et donc de la production de PGE2, peut bloquer la suppression de la potentialisation à long terme induite par l'A β ainsi que la suppression de la fonction de mémoire (99).

Dans le paragraphe dédié au dysfonctionnement de la BHE au cours de la MA, nous avons rappelé l'importance de la composante inflammatoire sur ces propriétés physiques, structurales et fonctionnelles et donc toute molécule visant à limiter la

neuroinflammation dans les stades avancés de la MA pourra avoir un impact positif sur la BHE.

→ **Les corticoïdes :**

Un article scientifique fait état des impacts que peuvent avoir les corticoïdes sur l'intégrité de la BHE. Il rappelle que les corticoïdes induisent l'expression de la P-gp *in vivo*. On peut également observer une augmentation de l'expression du transporteur GLUT-1, qui est diminué dans la MA. Toujours *in vivo* sur des rongeurs, on peut observer que les corticoïdes diminuent la perméabilité des jonctions serrées par augmentation de l'expression des occludines et des claudines-5 ; ils vont également augmenter l'efficacité des jonctions d'adhérence par induction de l'expression de cadhérines dans les cellules endothéliales murines cérébrales. Ils diminuent la perméabilité également par leur effet anti-inflammatoire, puisqu'ils inhibent la voie de signalisation du NF- κ B, ils contrecarrent l'expression inflammatoire des CAM et inhibent la production de TNF- α (100), (101).

Une étude *in vitro* sur une lignée de cellules endothéliales cérébrales de souris, soumises à un choc externe mimant celui ressenti par les militaires par des engins explosifs, a montré que l'administration de corticoïdes augmente l'expression de ZO-1, ce qui se traduit par des jonctions serrées plus étanches et une protection des cellules endothéliales vis-à-vis de ce stress (102).

→ **Les bêtabloquants (β -bloquants) :**

Une étude a été réalisée chez des patients après injection intra-carotidienne de propranolol (qui est un β -bloquant) et mesure le flux sanguin cérébral à l'aide d'un traceur, le xénon, qui est également injecté au patient. Tout d'abord, cette étude montre que le propranolol passe de manière importante à travers la BHE, puisque c'est une molécule lipophile. Ensuite, on observe également un blocage des récepteurs du système β -adrénergique, ce qui entraîne une diminution du flux sanguin cérébral et une diminution de la consommation cérébrale en O₂ (103).

→ **Les inhibiteurs calciques (IC) :**

Une étude réalisée *in vivo* sur des souris présentant la MA a montré que la dihydropyridine (DHP) augmente la mémoire spatiale et les performances de mémorisation en général. Cet IC présente également un effet anxiolytique et une

augmentation de la plasticité synaptique. De plus, cet IC induit l'augmentation de l'expression d'une glutamate décarboxylase (GAD67) et du transporteur vésiculaire GABA (VGAT) au niveau du cortex et de l'hippocampe (104).

Une autre étude, utilisant également différentes DHP, évalue l'effet des IC sur la clairance de l'A β . La transcytose de l'A β du cerveau vers la circulation sanguine est évaluée *in vitro* sur des inserts sur lesquels sont ensemencées des cellules endothéliales microvasculaires de cerveau humain (lignée HBMEC) ; le peptide amyloïde couplé à la fluorescéine est ajouté dans le compartiment abluminal (au fond du puits) et les différentes DHP sont testées dans le compartiment luminal en contact donc avec les cellules endothéliales. Différentes DHP sont utilisées, mais toutes ne présentent pas le même effet sur la transcytose de l'A β : la nitrendipine > nicardipine = cilnidipine = lercanidipine > nimodipine > azelnidipine = nilvadipine. A côté, l'amlodipine, la felodipine, l'isradipine et la nifedipine n'ont pas d'effet sur cette transcytose.

Pour confirmer ces observations, il a été mesuré *in vivo* sur des souris la concentration plasmatique périphérique d'A β après injection intracrânienne d'A β et de DHP par voie intraveineuse sur ces souris. Le résultat observé est que les molécules qui augmentent la transcytose augmentent également les concentrations plasmatiques d'A β ; elles augmentent donc sa clairance. Cette augmentation de la clairance est corrélée avec une augmentation de l'apprentissage spatial et de la mémoire chez les souris (105).

Enfin, une étude *in vivo* réalisée sur des rats qui présentent un diabète a montré que l'administration de nifédipine, qui est un IC, produit une diminution du stress oxydatif au niveau du cerveau avec une diminution de la production d'EORs, une diminution de la perméabilité de la BHE, ainsi qu'une diminution de l'inflammation par une moindre synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Tout cela concourt à une amélioration des fonctions cognitives avec notamment une amélioration de la mémoire spatiale et un effet neuroprotecteur (106).

→ Les antagonistes du système rénine / angiotensine II (ARA II) :

Des auteurs ont montré que l'angiotensine II administrée à des souris peut entraîner un stress oxydatif qui aboutit à une inflammation des microvaisseaux et donc une augmentation de la perméabilité de la BHE (107).

Une étude *in vivo* effectuée sur des rats sensibles à un régime riche en sel et développant ainsi une hypertension artérielle ont été traités avec un ARA II (ici, l'olmesartan). Les résultats montrent que ces antihypertenseurs diminuent la perméabilité de la BHE en restaurant notamment l'expression de gènes codant pour des composants des jonctions serrées tels que les occludines, la claudine-5 et le collagène de type IV. Tout ceci permet d'améliorer la cognition chez ces rats (108).

Sur un autre modèle de rats hypertendus, des auteurs ont aussi démontré qu'un autre ARA II, le losartan, diminue la perméabilité de la BHE (109).

→ Les statines :

Une revue sur LRP1 rapporte l'impact des statines sur LRP1 qui est connu comme récepteur impliqué dans la clairance de l'A β : des auteurs ont en effet montré que le traitement de cellules endothéliales humaines avec de la simvastatine induit une augmentation de l'expression de LRP1. De plus, une étude réalisée sur un modèle de souris exprimant la maladie d'Alzheimer ayant été traitées par de la fluvastatine pendant 4 semaines par voie orale, montre que LRP1 est exprimé de façon plus importante à la BHE, que la clairance de l'A β est augmentée, avec en parallèle une diminution de son accumulation (110).

Une autre étude avait pour but de déterminer si la forme fibrillaire de l'A β pouvait induire une inflammation et si oui, si cette inflammation pouvait être diminuée par les statines. Il a donc été préparé un modèle de BHE avec des lignées de cellules endothéliales cérébrales et d'astrocytes humains, qui ont été traitées par la forme fibrillaire de l'A β avec ou sans statine. Il a été observé que la forme fibrillaire d'A β entraîne une inflammation avec un relargage de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et l'IL-8 par les cellules endothéliales et les astrocytes, une mort cellulaire au niveau des astrocytes et une perte de l'intégrité de la barrière. L'ensemble de ces modifications néfastes est inhibé par la simvastatine : l'inflammation est moins importante, la fonction de barrière est préservée et la mort cellulaire diminuée (111).

Dans la MA, le LDL-cholestérol est présent en plus grande quantité sous sa forme oxydée, ce qui lui confère un effet pro-inflammatoire important sur les micro-vaisseaux. Pour évaluer l'impact que les statines pourraient avoir sur ces LDL oxydés, des cultures de cellules endothéliales de micro-vaisseaux ont été mises en contact avec du LDL de patients présentant une hyperlipidémie d'une part, et de patients présentant une MA

d'autre part. Lorsqu'il n'y a pas d'administration concomitante d'une statine, le LDL oxydé entraîne une diminution de l'expression des jonctions serrées par diminution de la localisation à la membrane de protéines de jonctions serrées, comme la ZO-1 ; on observe également une diminution des concentrations en glutathion (qui est un antioxydant) et une augmentation de l'expression de l'IL-6. Lorsque les cellules sont mises en contact du LDL obtenu à partir de patients ayant reçu un traitement par une statine, les effets néfastes précités ne sont pas observés (112). On observe donc un effet anti-inflammatoire par diminution de la libération de cytokines pro-inflammatoires et un effet antioxydant conférés par les statines (113).

Une autre étude réalisée *in vitro* sur des cellules endothéliales humaines montre que les statines permettent une diminution de la perméabilité de la BHE, mais n'ont pas d'impact sur l'expression et la localisation des occludines et des ZO (114).

De plus, des expérimentations réalisées *in vitro* montrent que d'une part, la simvastatine augmente l'expression de LRP1, ce qui facilite la clairance d'A β à travers la BHE. D'autre part, la simvastatine augmente l'expression et la sécrétion de l'apolipoprotéine J qui est très présente dans les lipoprotéines cérébrales HDL et qui peut inhiber l'agrégation du peptide amyloïde en fibrilles. En liant le peptide amyloïde, APO J facilite la clairance du peptide *via* la liaison aux récepteurs LRP2 (115).

En revanche, une revue scientifique rappelle que les effets indésirables des statines comprennent des troubles cognitifs, des problèmes neurologiques et des symptômes psychiatriques, associés à des anomalies des micro-vaisseaux. Des données obtenues *in vitro* ont montré que les statines, en inhibant l'HMG-CoA réductase (3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme-A), diminuent la concentration intracellulaire du géranylgeranyl pyrophosphate, ce qui augmenterait la concentration intra-neuronale d'A β . Enfin, le traitement chronique par une statine augmenterait la production, diminuerait la clairance et augmenterait le dépôt d'A β dans les vaisseaux cérébraux (116).

→ Le lévothyrox :

Une étude récente *in vivo* montre que l'administration intraveineuse de L-Thyroxine (T4) chez des souris inhibe la pompe d'efflux ABCG4 connue aussi dans l'efflux d'A β à travers la BHE (117).

IV. Discussion – Conclusion

Afin d'évaluer l'impact que peuvent avoir les médicaments prescrits chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sur la BHE, je me suis appuyée sur 21 ordonnances collectées au sein des services du pôle gériatrie du CHU de Poitiers entre Mai et Août 2016. L'étude de ces ordonnances fait ressortir les classes de médicaments les plus prescrites chez ces patients, c'est-à-dire notamment les antidépresseurs et anxiolytiques, les antalgiques, les médicaments utilisés en cardiologie et ceux prescrits pour les troubles digestifs.

En effet, l'analyse des ordonnances montre que la plupart des patients présentent une pathologie cardiaque importante avec la prescription d'anticoagulants et d'antihypertenseurs, associés à des anxiolytiques et/ou antidépresseurs. La prescription de ces dernières classes médicamenteuses peut s'expliquer par l'anxiété et le stress psychologique et physique qu'entraîne la MA.

Ce qui ressort également de ces ordonnances est que ces patients âgés sont souvent poly-médicamentés, avec les risques que cela peut entraîner, tant sur le plan pharmacologique que sur le plan cognitif avec le risque de confusion et de mauvaise observance du traitement, liés à l'âge et à la maladie.

Après avoir analysé ces ordonnances, et en avoir fait ressortir les principales classes prescrites, la démarche suivie a été de rechercher soit par classe pharmacologique, soit par médicament (si la recherche par classe n'avait pas été concluante), dans la bibliographie scientifique, si des publications existaient sur l'impact de ces médicaments sur la BHE et/ou sur la maladie d'Alzheimer. Une soixantaine d'articles ont paru pertinents pour réaliser l'analyse finale. Nous sommes conscients que cette analyse repose sur de nombreux articles utilisant des modèles expérimentaux et donc que l'extrapolation à l'homme n'est pas validée mais la prudence peut être signalée surtout lorsque les effets sont démontrés *in vivo* chez l'animal.

Tout d'abord, cette analyse met en exergue les effets que peuvent avoir certaines classes médicamenteuses sur l'évolution de la maladie d'Alzheimer elle-même. Ces effets peuvent être positifs ou négatifs, et certains médicaments présentent les deux types d'effets, c'est le cas des IEC et des AINS. L'insuline et les ISRS ont un impact positif sur la MA et son évolution, tandis que la metformine, les BZD et les statines ont un impact négatif. Ces effets sont résumés dans la figure suivante (**Figure 14**) :

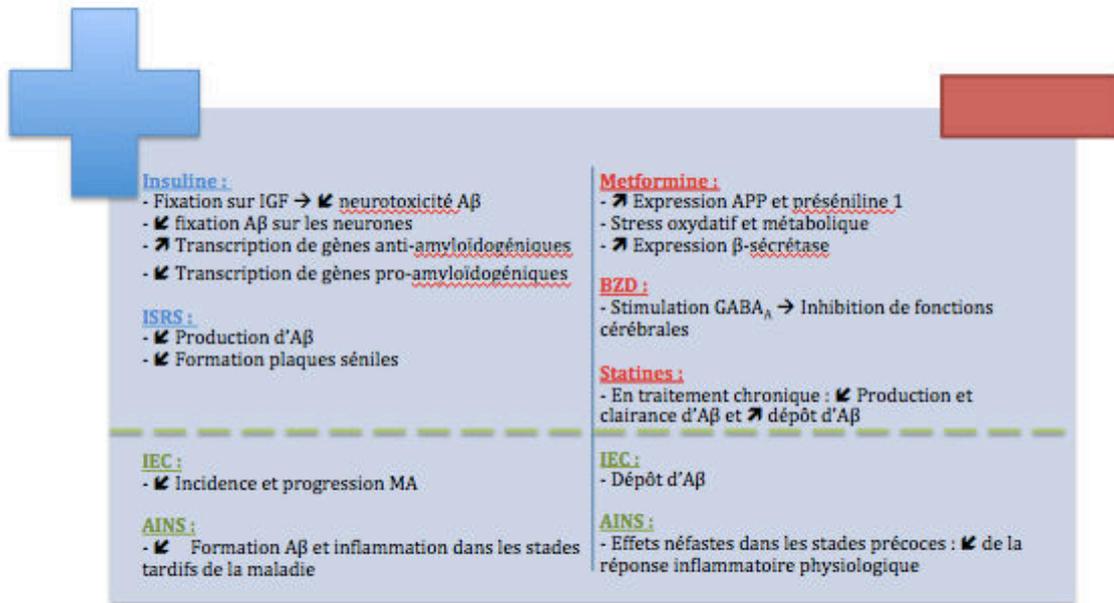


Figure 14 : Impact des médicaments prescrits sur l'évolution de la MA.

Les médicaments ayant un impact positif sont représentés en bleu, ceux ayant un impact négatif sont en rouge, et ceux qui ont à la fois un impact positif et un impact négatif sont en vert.

De plus, ces médicaments prescrits pour traiter les pathologies associées à la MA peuvent avoir des effets directs ou indirects sur la BHE, barrière indispensable au bon fonctionnement cérébral et présentant des anomalies dans la MA.

L'analyse de travaux décrits dans des articles et revues scientifiques et conduits en préclinique et clinique a permis de construire les figures suivantes qui regroupent en bleu les impacts positifs des médicaments sur la BHE et en rouge, les médicaments ayant un impact négatif sur cette BHE (**Figure 15**).

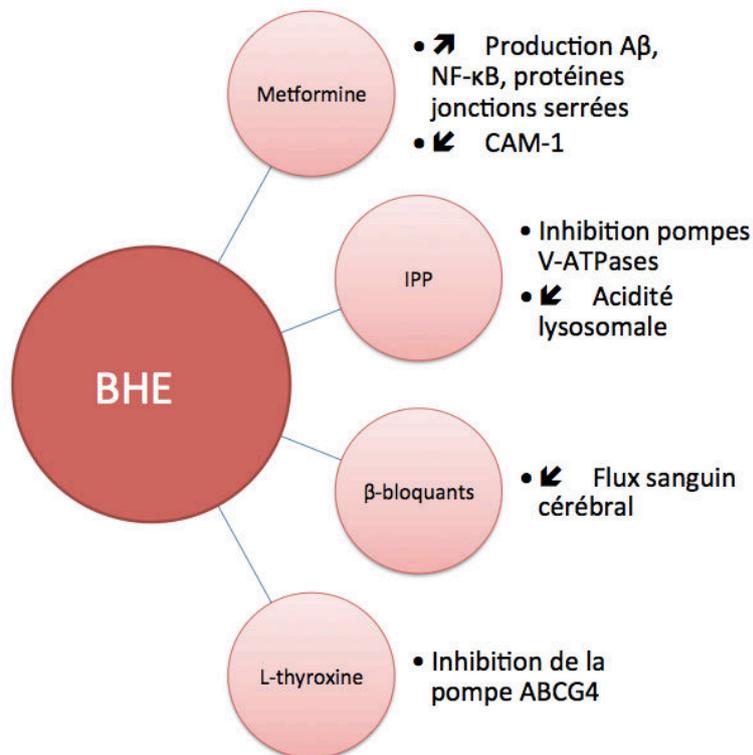
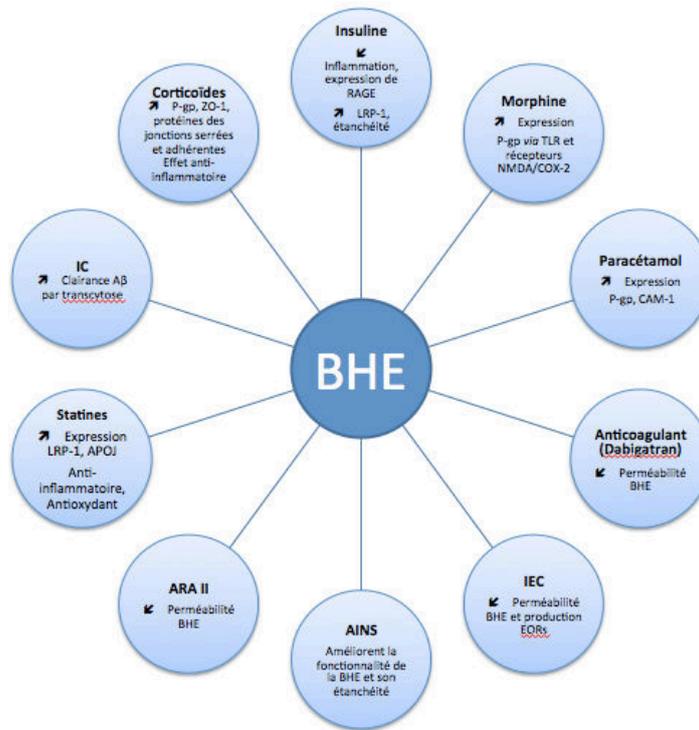


Figure 15 : Impacts positifs (en bleu) et négatifs (en rouge) des médicaments sur la BHE

Enfin, l'étude réalisée ici permet de prioriser l'utilisation de médicaments par rapport à d'autres pour les mêmes indications chez le patient atteint de la MA. En effet, pour le traitement du diabète de type II, il est préférable d'utiliser l'insuline plutôt que la metformine, puisque cette dernière a à la fois un effet négatif sur la MA

elle-même (en augmentant la formation d'A β) et sur la BHE, pour laquelle elle augmente la perméabilité et l'inflammation.

Pour les traitements antihypertenseurs, il serait judicieux d'éviter la prescription de β -bloquants lorsque cela est possible. En effet, les β -bloquants diminuent le flux sanguin cérébral, ce qui peut entraîner un dysfonctionnement des fonctions cérébrales. Il serait alors préférable d'utiliser les ARA II, qui ont l'avantage de diminuer la perméabilité de la BHE.

Lorsque le patient présente un problème d'acidité gastrique, la prescription d'IPP ne devrait pas être la première intention puisque ces IPP diminuent notamment l'acidité lysosomale, avec pour conséquence de diminuer l'élimination de l'A β par ces lysosomes. Pour la classe médicamenteuse des statines, il est conseillé de réaliser un traitement à court terme si cela est possible, puisque leur utilisation à long terme diminue la clairance d'A β et augmente son dépôt; en revanche, à court terme, les statines présentent l'avantage d'être anti-inflammatoires et anti-oxydantes, ainsi que d'augmenter l'efflux d'A β à travers la BHE.

Pour le traitement de la douleur, les molécules étudiées ne présentent que des effets positifs sur la BHE, puisqu'autant le paracétamol que la morphine augmentent l'expression de la P-gp à la BHE et donc augmentent l'efflux d'A β à travers cette barrière. Les corticoïdes présentent uniquement des effets positifs, ils peuvent donc être utilisés sans contre-indication vis-à-vis de la MA. Cependant, les AINS sont à éviter dans les stades précoces de la maladie, au cours desquels ils peuvent être néfastes en bloquant la réponse inflammatoire physiologique de la microglie.

Enfin, cette étude montre que les traitements prescrits chez le patient atteint de la MA peuvent avoir des impacts positifs ou négatifs, à la fois sur la BHE mais également sur la MA. Lorsque des médicaments sont clairement identifiés comme étant néfastes pour le patient, il est judicieux de reconsidérer la prescription et d'évaluer si une alternative peut être envisagée, alternative sans effet néfaste voire avec un effet positif sur la MA. De plus, d'autres études *in vitro* et *in vivo* devraient être menées afin de pouvoir réaliser des recommandations à l'attention des prescripteurs sur les médicaments à préférer dans le cas du patient atteint de la MA, afin que la maladie ne soit pas aggravée par le traitement des comorbidités.

BIBLIOGRAPHIE

1. Derouesné C. La maladie d'Alzheimer : regards sur le présent à la lumière du passé. Une approche historique. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 juin 2008;6(2):115-28.
2. Collège des enseignants de neurologie. Les référentiels des collèges : neurologie. ELSEVIER / MASSON; 2016.
3. Wang Y, Ulland TK, Ulrich JD, Song W, Tzaferis JA, Hole JT, et al. TREM2-mediated early microglial response limits diffusion and toxicity of amyloid plaques. *J Exp Med*. 2 mai 2016;213(5):667-75.
4. Colonna M, Wang Y. TREM2 variants: new keys to decipher Alzheimer disease pathogenesis. *Nat Rev Neurosci*. avr 2016;17(4):201-7.
5. K.P. Lai M, Ramirez M, W.Y. Tsang S, T. Francis P. Alzheimer's disease as a neurotransmitter disease. In: *Neurobiology of Alzheimer's disease - Third Edition* Auteurs : David Dawbarn et Shelley J Allen. p. 245-82.
6. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 28 janv 2010;362(4):329-44.
7. O'Hara R, Thompson JM, Kraemer HC, Fenn C, Taylor JL, Ross L, et al. Which Alzheimer patients are at risk for rapid cognitive decline? *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2002;15(4):233-8.
8. Lopez OL, Becker JT, Saxton J, Sweet RA, Klunk W, DeKosky ST. Alteration of a Clinically Meaningful Outcome in the Natural History of Alzheimer's Disease by Cholinesterase Inhibition. *J Am Geriatr Soc*. 1 janv 2005;53(1):83-7.
9. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. avr 2012;2(4):a006213.
10. Li G, Sokal I, Quinn JF, Leverenz JB, Brodey M, Schellenberg GD, et al. CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurology*. 14 août 2007;69(7):631-9.
11. THOMAS P, LALLOUE F. Intérêt des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien dans les états démentiels et pré-démentiels. *Rev Gériatrie*. 2008;33(3):241-3.
12. Czech C, Tremp G, Pradier L. Presenilins and Alzheimer's disease: biological functions and pathogenic mechanisms. *Prog Neurobiol*. mars 2000;60(4):363-84.
13. Thordardottir S, Kinhult Ståhlbom A, Almkvist O, Thonberg H, Eriksdotter M, Zetterberg H, et al. The effects of different familial Alzheimer's disease mutations on APP processing in vivo. *Alzheimers Res Ther*. 16 févr 2017;9(1):9.
14. VIDAL 2016 pages 2284-2285.
15. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. DE BOECK; 2014.
16. Gillette-Guyonnet S, Lauque S, Ousset P-J. [Nutrition and Alzheimer's disease]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. mars 2005;3 Suppl 1:S35-41.
17. Alvarez JI, Katayama T, Prat A. Glial influence on the Blood Brain Barrier. *Glia*. déc 2013;61(12):1939-58.
18. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: Structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis*. juin 2004;16(1):1-13.
19. Ulrich JD, Huynh T-P, Holtzman DM. Re-evaluation of the Blood-Brain Barrier in the Presence of Alzheimer's Disease Pathology. *Neuron*. 21 oct 2015;88(2):237-9.
20. Keaney J, Campbell M. The dynamic blood-brain barrier. *FEBS J*. 1 nov 2015;282(21):4067-79.
21. Winkler EA, Bell RD, Zlokovic BV. Central nervous system pericytes in health and disease. *Nat Neurosci*. nov 2011;14(11):1398-405.
22. Díaz-Flores L, Gutiérrez R, Madrid JF, Varela H, Valladares F, Acosta E, et al. Pericytes. Morphofunction, interactions and pathology in a quiescent and activated

- mesenchymal cell niche. *Histol Histopathol.* juill 2009;24(7):909-69.
23. Ulland TK, Wang Y, Colonna M. Regulation of microglial survival and proliferation in health and diseases. *Semin Immunol.* déc 2015;27(6):410-5.
 24. Gomez Perdiguero E, Schulz C, Geissmann F. Development and homeostasis of « resident » myeloid cells: The case of the microglia. *Glia.* 1 janv 2013;61(1):112-20.
 25. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillants of Brain Parenchyma in Vivo. *Science.* 27 mai 2005;308(5726):1314-8.
 26. 2007_donnou - document [Internet]. [cité 21 déc 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00341604v3/document>
 27. Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* juill 2017;18(7):419-34.
 28. Di Marco LY, Venneri A, Farkas E, Evans PC, Marzo A, Frangi AF. Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease--A review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles. *Neurobiol Dis.* oct 2015;82:593-606.
 29. Tripathy D, Sanchez A, Yin X, Luo J, Martinez J, Grammas P. Thrombin, a mediator of cerebrovascular inflammation in AD and hypoxia. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:19.
 30. Aliyev A, Chen SG, Seyidova D, Smith MA, Perry G, de la Torre J, et al. Mitochondria DNA deletions in atherosclerotic hypoperfused brain microvessels as a primary target for the development of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 15 mars 2005;229-230:285-92.
 31. Maxwell AJ. Mechanisms of dysfunction of the nitric oxide pathway in vascular diseases. *Nitric Oxide Biol Chem.* mars 2002;6(2):101-24.
 32. Austin SA, Santhanam AV, Hinton DJ, Choi D-S, Katusic ZS. Endothelial nitric oxide deficiency promotes Alzheimer's disease pathology. *J Neurochem.* déc 2013;127(5):691-700.
 33. Austin SA, Santhanam AV, Katusic ZS. Endothelial nitric oxide modulates expression and processing of amyloid precursor protein. *Circ Res.* 10 déc 2010;107(12):1498-502.
 34. Wong D, Dorovini-Zis K, Vincent SR. Cytokines, nitric oxide, and cGMP modulate the permeability of an in vitro model of the human blood-brain barrier. *Exp Neurol.* déc 2004;190(2):446-55.
 35. Zlokovic BV. Clearing amyloid through the blood-brain barrier. *J Neurochem.* mai 2004;89(4):807-11.
 36. Deane R, Du Yan S, Subramanian RK, LaRue B, Jovanovic S, Hogg E, et al. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med.* juill 2003;9(7):907-13.
 37. Burgmans S, van de Haar HJ, Verhey FRJ, Backes WH. Amyloid- β interacts with blood-brain barrier function in dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis JAD.* 2013;35(4):859-73.
 38. Silverberg GD, Miller MC, Messier AA, Majmudar S, Machan JT, Donahue JE, et al. Amyloid deposition and influx transporter expression at the blood-brain barrier increase in normal aging. *J Neuropathol Exp Neurol.* janv 2010;69(1):98-108.
 39. Silverberg GD, Messier AA, Miller MC, Machan JT, Majmudar SS, Stopa EG, et al. Amyloid efflux transporter expression at the blood-brain barrier declines in normal aging. *J Neuropathol Exp Neurol.* oct 2010;69(10):1034-43.
 40. Aliev G, Smith MA, Obrenovich ME, de la Torre JC, Perry G. Role of vascular hypoperfusion-induced oxidative stress and mitochondria failure in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Neurotox Res.* 2003;5(7):491-504.
 41. Itoh Y, Takaoka R, Ohira M, Abe T, Tanahashi N, Suzuki N. Reactive oxygen species generated by mitochondrial injury in human brain microvessel endothelial cells. *Clin*

Hemorheol *Microcirc.* 2006;34(1-2):163-8.

42. Zhang X, Zhou K, Wang R, Cui J, Lipton SA, Liao F-F, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha)-mediated hypoxia increases BACE1 expression and beta-amyloid generation. *J Biol Chem.* 13 avr 2007;282(15):10873-80.

43. Bennett SA, Pappas BA, Stevens WD, Davidson CM, Fortin T, Chen J. Cleavage of amyloid precursor protein elicited by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Aging.* avr 2000;21(2):207-14.

44. Abbruscato TJ, Davis TP. Combination of hypoxia/aglycemia compromises in vitro blood-brain barrier integrity. *J Pharmacol Exp Ther.* mai 1999;289(2):668-75.

45. Sagare AP, Bell RD, Zhao Z, Ma Q, Winkler EA, Ramanathan A, et al. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nat Commun.* 2013;4:2932.

46. Minagar A, Shapshak P, Fujimura R, Ownby R, Heyes M, Eisdorfer C. The role of macrophage/microglia and astrocytes in the pathogenesis of three neurologic disorders: HIV-associated dementia, Alzheimer disease, and multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 15 oct 2002;202(1-2):13-23.

47. Giulian D, Haverkamp LJ, Li J, Karshin WL, Yu J, Tom D, et al. Senile plaques stimulate microglia to release a neurotoxin found in Alzheimer brain. *Neurochem Int.* juill 1995;27(1):119-37.

48. DeWitt DA, Perry G, Cohen M, Doller C, Silver J. Astrocytes regulate microglial phagocytosis of senile plaque cores of Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* févr 1998;149(2):329-40.

49. Romanitan MO, Popescu BO, Spulber Ş, Băjenaru O, Popescu LM, Winblad B, et al. Altered expression of claudin family proteins in Alzheimer's disease and vascular dementia brains. *J Cell Mol Med.* mai 2010;14(5):1088-100.

50. Zlokovic BV. The Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neurodegenerative Disorders. *Neuron.* 24 janv 2008;57(2):178-201.

51. Nixon RA. Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease. *J Cell Sci.* 1 déc 2007;120(Pt 23):4081-91.

52. Colacurcio DJ, Pensalfini A, Jiang Y, Nixon RA. Dysfunction of autophagy and endosomal-lysosomal pathways: Roles in pathogenesis of Down syndrome and Alzheimer's Disease. *Free Radic Biol Med.* janv 2018;114:40-51.

53. Romanitan MO, Popescu BO, Winblad B, Bajenaru OA, Bogdanovic N. Occludin is overexpressed in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Cell Mol Med.* juin 2007;11(3):569-79.

54. Liu G, Jiang Y, Wang P, Feng R, Jiang N, Chen X, et al. Cell adhesion molecules contribute to Alzheimer's disease: multiple pathway analyses of two genome-wide association studies. *J Neurochem.* 1 janv 2012;120(1):190-8.

55. Bot N, Schweizer C, Ben Halima S, Fraering PC. Processing of the Synaptic Cell Adhesion Molecule Neurexin-3 β by Alzheimer Disease α - and γ -Secretases. *J Biol Chem.* 28 janv 2011;286(4):2762-73.

56. Kisler K, Nelson AR, Rege SV, Ramanathan A, Wang Y, Ahuja A, et al. Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling and limits oxygen supply to brain. *Nat Neurosci.* mars 2017;20(3):406-16.

57. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertens Dallas Tex* 1979. nov 2013;62(5):810-7.

58. Thomas T, Thomas G, McLendon C, Sutton T, Mullan M. beta-Amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. *Nature.* 14 mars 1996;380(6570):168-71.

59. Zhang F, Eckman C, Younkin S, Hsiao KK, Iadecola C. Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 15 oct 1997;17(20):7655-61.

60. Iadecola C, Zhang F, Niwa K, Eckman C, Turner SK, Fischer E, et al. SOD1 rescues cerebral endothelial dysfunction in mice overexpressing amyloid precursor protein. *Nat*

Neurosci. févr 1999;2(2):157-61.

61. Mohamed LA, Keller JN, Kaddoumi A. Role of P-glycoprotein in mediating rivastigmine effect on amyloid- β brain load and related pathology in Alzheimer's disease mouse model. *Biochim Biophys Acta*. avr 2016;1862(4):778-87.

62. Shang J, Yamashita T, Zhai Y, Nakano Y, Morihara R, Fukui Y, et al. Strong Impact of Chronic Cerebral Hypoperfusion on Neurovascular Unit, Cerebrovascular Remodeling, and Neurovascular Trophic Coupling in Alzheimer's Disease Model Mouse. *J Alzheimers Dis JAD*. 05 2016;52(1):113-26.

63. Ribarič S. The Rationale for Insulin Therapy in Alzheimer's Disease. *Molecules*. 26 mai 2016;21(6):689.

64. Chen F, Dong RR, Zhong KL, Ghosh A, Tang SS, Long Y, et al. Antidiabetic drugs restore abnormal transport of amyloid- β across the blood-brain barrier and memory impairment in db/db mice. *Neuropharmacology*. févr 2016;101:123-36.

65. Takechi R, Lam V, Brook E, Giles C, Fimognari N, Mooranian A, et al. Blood-Brain Barrier Dysfunction Precedes Cognitive Decline and Neurodegeneration in Diabetic Insulin Resistant Mouse Model: An Implication for Causal Link. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:399.

66. Ito S, Yanai M, Yamaguchi S, Couraud P-O, Ohtsuki S. Regulation of Tight-Junction Integrity by Insulin in an In Vitro Model of Human Blood-Brain Barrier. *J Pharm Sci*. sept 2017;106(9):2599-605.

67. Kuan Y-C, Huang K-W, Lin C-L, Hu C-J, Kao C-H. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 oct 2017;79(Part B):77-83.

68. Picone P, Nuzzo D, Caruana L, Messina E, Barera A, Vasto S, et al. Metformin increases APP expression and processing via oxidative stress, mitochondrial dysfunction and NF- κ B activation: Use of insulin to attenuate metformin's effect. *Biochim Biophys Acta*. mai 2015;1853(5):1046-59.

69. Chen Y, Zhou K, Wang R, Liu Y, Kwak Y-D, Ma T, et al. Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 10 mars 2009;106(10):3907-12.

70. Mairet-Coello G, Courchet J, Pieraut S, Courchet V, Maximov A, Polleux F. The CAMKK2-AMPK kinase pathway mediates the synaptotoxic effects of A β oligomers through Tau phosphorylation. *Neuron*. 10 avr 2013;78(1):94-108.

71. Niccoli T, Cabecinha M, Tillmann A, Kerr F, Wong CT, Cardenas D, et al. Increased Glucose Transport into Neurons Rescues A β Toxicity in *Drosophila*. *Curr Biol CB*. 26 2016;26(18):2550.

72. Liu Y, Tang G, Li Y, Wang Y, Chen X, Gu X, et al. Metformin attenuates blood-brain barrier disruption in mice following middle cerebral artery occlusion. *J Neuroinflammation*. 15 oct 2014;11:177.

73. Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S, Ehrenreich H, Schneider A, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. *Am J Psychiatry*. 28 nov 2017;appiajp201717040404.

74. Kapoor A, Iqbal M, Petropoulos S, Ho HL, Gibb W, Matthews SG. Effects of sertraline and fluoxetine on p-glycoprotein at barrier sites: in vivo and in vitro approaches. *PloS One*. 2013;8(2):e56525.

75. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 9 sept 2014;349:g5205.

76. Robles Bayón A, Gude Sampedro F. Inappropriate treatments for patients with cognitive decline. *Neurol Barc Spain*. déc 2014;29(9):523-32.

77. Lerner RP, Francardo V, Fujita K, Bimpisidis Z, Jourdain VA, Tang CC, et al.

- Levodopa-induced abnormal involuntary movements correlate with altered permeability of the blood-brain-barrier in the basal ganglia. *Sci Rep.* 22 nov 2017;7(1):16005.
78. Ohlin KE, Sebastianutto I, Adkins CE, Lundblad C, Lockman PR, Cenci MA. Impact of L-DOPA treatment on regional cerebral blood flow and metabolism in the basal ganglia in a rat model of Parkinson's disease. *NeuroImage.* 15 mai 2012;61(1):228-39.
 79. Ohlin KE, Francardo V, Lindgren HS, Sullivan SE, O'Sullivan SS, Luksik AS, et al. Vascular endothelial growth factor is upregulated by L-dopa in the parkinsonian brain: implications for the development of dyskinesia. *Brain J Neurol.* août 2011;134(Pt 8):2339-57.
 80. Slosky LM, Thompson BJ, Sanchez-Covarrubias L, Zhang Y, Laracuate M-L, Vanderah TW, et al. Acetaminophen modulates P-glycoprotein functional expression at the blood-brain barrier by a constitutive androstane receptor-dependent mechanism. *Mol Pharmacol.* nov 2013;84(5):774-86.
 81. Yisarakun W, Supornsilpchai W, Chantong C, Srikiatkachorn A, Maneesri-le Grand S. Chronic paracetamol treatment increases alterations in cerebral vessels in cortical spreading depression model. *Microvasc Res.* juill 2014;94:36-46.
 82. Chaves C, Gómez-Zepeda D, Auvity S, Menet M-C, Crété D, Labat L, et al. Effect of Subchronic Intravenous Morphine Infusion and Naloxone-Precipitated Morphine Withdrawal on P-gp and Bcrp at the Rat Blood-Brain Barrier. *J Pharm Sci.* janv 2016;105(1):350-8.
 83. Chaves C, Remiao F, Cisternino S, Decleves X. Opioids and the Blood-Brain Barrier: A Dynamic Interaction with Consequences on Drug Disposition in Brain. *Curr Neuropharmacol.* 14 nov 2017;15(8):1156-73.
 84. Fallahzadeh MK, Borhani Haghighi A, Namazi MR. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? *J Clin Pharm Ther.* avr 2010;35(2):125-6.
 85. Hawkins BT, Gu Y-H, Izawa Y, del Zoppo GJ. Dabigatran abrogates brain endothelial cell permeability in response to thrombin. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* juin 2015;35(6):985-92.
 86. Corvol P, Williams TA, Soubrier F. Peptidyl dipeptidase A: angiotensin I-converting enzyme. *Methods Enzymol.* 1995;248:283-305.
 87. Sibony M, Gasc JM, Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Gene expression and tissue localization of the two isoforms of angiotensin I converting enzyme. *Hypertens Dallas Tex* 1979. juin 1993;21(6 Pt 1):827-35.
 88. Zou K, Yamaguchi H, Akatsu H, Sakamoto T, Ko M, Mizoguchi K, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Converts Amyloid β -Protein 1-42 ($A\beta$ 1-42) to $A\beta$ 1-40, and Its Inhibition Enhances Brain $A\beta$ Deposition. *J Neurosci.* 8 août 2007;27(32):8628-35.
 89. Citron M, Westaway D, Xia W, Carlson G, Diehl T, Levesque G, et al. Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid beta-protein in both transfected cells and transgenic mice. *Nat Med.* janv 1997;3(1):67-72.
 90. Ye R, Hu Y, Yao A, Yang Y, Shi Y, Jiang Y, et al. Impact of renin-angiotensin system-targeting antihypertensive drugs on treatment of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Clin Pract.* juin 2015;69(6):674-81.
 91. Ligthart SA, Moll van Charante EP, Van Gool WA, Richard E. Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. *Vasc Health Risk Manag.* 7 sept 2010;6:775-85.
 92. Wharton W, Stein JH, Korcarz C, Sachs J, Olson SR, Zetterberg H, et al. The effects of ramipril in individuals at risk for Alzheimer's disease: results of a pilot clinical trial. *J Alzheimers Dis JAD.* 2012;32(1):147-56.
 93. Duron E, Rigaud A-S, Dubail D, Mehrabian S, Latour F, Seux M-L, et al. Effects of Antihypertensive Therapy on Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *Am J Hypertens.* 1 sept 2009;22(9):1020-4.

94. Panahpour H, Dehghani GA, Bohlooli S. Enalapril attenuates ischaemic brain oedema and protects the blood-brain barrier in rats via an anti-oxidant action. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* mars 2014;41(3):220-6.
95. Kovacic S, Rumora L, Gjurcevic E, Klaric MŠ, Ivkić G. Effects of nitric oxide on blood-brain barrier permeability in common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Am J Vet Res.* juill 2015;76(7):615-24.
96. Doost Mohammadpour J, Hosseinmardi N, Janahmadi M, Fathollahi Y, Motamedi F, Rohampour K. Non-selective NSAIDs improve the amyloid- β -mediated suppression of memory and synaptic plasticity. *Pharmacol Biochem Behav.* 1 mai 2015;132(Supplement C):33-41.
97. Ajmone-Cat MA, Bernardo A, Greco A, Minghetti L. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Brain Inflammation: Effects on Microglial Functions. *Pharm Basel Switz.* 14 juin 2010;3(6):1949-65.
98. Gasparini L, Ongini E, Wenk G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Alzheimer's disease: old and new mechanisms of action. *J Neurochem.* nov 2004;91(3):521-36.
99. Kotilinek LA, Westerman MA, Wang Q, Panizzon K, Lim GP, Simonyi A, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition improves amyloid-beta-mediated suppression of memory and synaptic plasticity. *Brain J Neurol.* mars 2008;131(Pt 3):651-64.
100. Witt KA, Sandoval KE. Steroids and the blood-brain barrier: therapeutic implications. *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 2014;71:361-90.
101. Salvador E, Shityakov S, Förster C. Glucocorticoids and endothelial cell barrier function. *Cell Tissue Res.* mars 2014;355(3):597-605.
102. Hue CD, Cho FS, Cao S, Dale Bass CR, Meaney DF, Morrison B. Dexamethasone potentiates in vitro blood-brain barrier recovery after primary blast injury by glucocorticoid receptor-mediated upregulation of ZO-1 tight junction protein. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* juill 2015;35(7):1191-8.
103. Olesen J, Hougaard K, Hertz M. Isoproterenol and propranolol: ability to cross the blood-brain barrier and effects on cerebral circulation in man. *Stroke.* août 1978;9(4):344-9.
104. Jansone B, Kadish I, van Groen T, Beitnere U, Plotniece A, Pajuste K, et al. Memory-enhancing and brain protein expression-stimulating effects of novel calcium antagonist in Alzheimer's disease transgenic female mice. *Pharmacol Res.* nov 2016;113(Pt B):781-7.
105. Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Mullan M, Paris D. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of β -amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol.* 1 juin 2011;659(2-3):124-9.
106. Jain S, Sharma BM, Sharma B. Calcium Channel Blockade and Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ Agonism Diminish Cognitive Loss and Preserve Endothelial Function During Diabetes Mellitus. *Curr Neurovasc Res.* 2016;13(1):33-44.
107. Zhang M, Mao Y, Ramirez SH, Tuma RF, Chabrashvili T. Angiotensin II induced cerebral microvascular inflammation and increased blood-brain barrier permeability via oxidative stress. *Neuroscience.* 15 déc 2010;171(3):852-8.
108. Pelisch N, Hosomi N, Ueno M, Nakano D, Hitomi H, Mogi M, et al. Blockade of AT1 receptors protects the blood-brain barrier and improves cognition in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Am J Hypertens.* mars 2011;24(3):362-8.
109. Kucuk M, Kaya M, Kalayci R, Cimen V, Kudat H, Arican N, et al. Effects of losartan on the blood-brain barrier permeability in long-term nitric oxide blockade-induced hypertensive rats. *Life Sci.* 12 juill 2002;71(8):937-46.
110. Sagare AP, Deane R, Zlokovic BV. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1: a physiological A β homeostatic mechanism with multiple therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther.* oct 2012;136(1):94-105.

111. Griffin JM, Kho D, Graham ES, Nicholson LFB, O'Carroll SJ. Statins Inhibit Fibrillary β -Amyloid Induced Inflammation in a Model of the Human Blood Brain Barrier. *PloS One*. 2016;11(6):e0157483.
112. Dias HKI, Brown CLR, Polidori MC, Lip GYH, Griffiths HR. LDL-lipids from patients with hypercholesterolaemia and Alzheimer's disease are inflammatory to microvascular endothelial cells: mitigation by statin intervention. *Clin Sci Lond Engl* 1979. déc 2015;129(12):1195-206.
113. Reis PA, Alexandre PCB, D'Avila JC, Siqueira LD, Antunes B, Estado V, et al. Statins prevent cognitive impairment after sepsis by reverting neuroinflammation, and microcirculatory/endothelial dysfunction. *Brain Behav Immun*. févr 2017;60:293-303.
114. Ifergan I, Wosik K, Cayrol R, Kébir H, Auger C, Bernard M, et al. Statins reduce human blood-brain barrier permeability and restrict leukocyte migration: relevance to multiple sclerosis. *Ann Neurol*. juill 2006;60(1):45-55.
115. Zandl-Lang M, Fanaee-Danesh E, Sun Y, Albrecher NM, Gali CC, Čančar I, et al. Regulatory effects of simvastatin and apoJ on APP processing and amyloid- β clearance in blood-brain barrier endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*. janv 2018;1863(1):40-60.
116. Goldstein MR, Mascitelli L. Regarding long-term statin therapy: are we trading stronger hearts for weaker brains? *Med Hypotheses*. sept 2014;83(3):346-51.
117. Dodacki A, Wortman M, Saubaméa B, Chasseigneaux S, Nicolic S, Prince N, et al. Expression and function of Abcg4 in the mouse blood-brain barrier: role in restricting the brain entry of amyloid- β peptide. *Sci Rep*. 17 oct 2017;7(1):13393.

WEBOGRAPHIE

Site internet 1 :

http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/images/histoire_jaune03_img01.jpg

histoire_jaune03_img01.jpg (Image JPEG, 246 × 330 pixels)

Consulté le 18 Février 2017

Site internet 2 :

<https://psychiatrieweb.files.wordpress.com/2011/12/manuel-diagnostique-troubles-mentaux.pdf>

manuel-diagnostique-troubles-mentaux.pdf

Consulté le 29 Juillet 2017

Site internet 3 :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_e_en_charge.pdf

Recommandation_Maladie_d_Alzheimer_et_maladies_apparentées_Diagnostic_et_prise_e_en_charge.pdf

Recommandation_Maladie_d_Alzheimer_et_maladies_apparentées_Diagnostic_et_prise_e_en_charge.pdf

Consulté le 13 Septembre 2016

Site internet 4 :

<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer>

Alzheimer

Consulté le 13 Septembre 2016

Site internet 5 :

<http://www.francealzheimer.org/comprendre-maladie/chiffres/692>

Les chiffres | France Alzheimer | Union Nationale des Associations France Alzheimer

Consulté le 13 Septembre 2016

Site internet 6 :

<http://thesesups.ups-tlse.fr/3066/1/2014TOU30316.pdf>

2014TOU30316.pdf

Consulté le 17 Octobre 2016

Site internet 7 :

<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/3286.pdf>

Nutrition et maladie d'Alzheimer – 3286.pdf

Consulté le 19 Octobre 2016

Site internet 8 :

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00341604v3/document>

2007_donnou - document

Consulté le 21 Décembre 2016

RÉSUMÉ

La maladie d'Alzheimer est une maladie du système nerveux central caractérisée par la formation de plaques séniles constituées de peptides β -amyloïdes, par une accumulation anormale de protéines TAU hyperphosphorylées et par une perte neuronale touchant principalement les neurones cholinergiques, le tout baignant dans un environnement inflammatoire. Ces anomalies entraînent chez le patient un déclin cognitif plus ou moins rapide avec une apraxie, une agnosie et une aphasie, ainsi qu'une perte d'autonomie progressive. Il apparaît également que la barrière hémato-encéphalique joue un rôle important : elle présente de nombreuses anomalies cellulaires et moléculaires qui participent à l'évolution de la maladie.

L'objectif de ce travail de thèse était de rechercher parmi les traitements prescrits aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer si certains sont connus dans la littérature pour moduler les acteurs cellulaires et/ou moléculaires de la BHE. L'étude a été menée à partir de l'analyse d'ordonnances du service de Gériatrie du CHU de Poitiers pendant mon stage hospitalo-universitaire en 2016.

L'analyse de ces 21 ordonnances montre que certaines classes pharmacologiques sont prépondérantes chez les patients atteints de MA et poly-médicamentés, notamment les antidépresseurs et anxiolytiques, les antalgiques, ainsi que les médicaments utilisés en cardiologie et pour les troubles digestifs.

Quant à l'impact sur la BHE, les résultats montrent que certains médicaments ont des effets positifs, tels que l'insuline, les antalgiques (paracétamol et morphine) et les statines, à la fois sur la barrière hémato-encéphalique dont ils préservent l'intégrité, et sur la maladie dont ils ralentissent l'évolution. En revanche, d'autres médicaments devraient voir leur usage limité (la metformine, les β -bloquants, les inhibiteurs de pompes à protons), puisqu'ils accentuent les anomalies observées sur la barrière hémato-encéphalique.

Ce travail fait prendre conscience de la nécessité d'explorer de façon plus approfondie l'effet des médicaments sur la barrière hémato-encéphalique et de réaliser des recommandations pour la prescription de médicaments traitant les comorbidités des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Mots-clés : Alzheimer, barrière hémato-encéphalique, comorbidités

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De ne jamais oublier** ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que les hommes m'accordent** leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé** de mes confrères si j'y manque.

## RÉSUMÉ

La maladie d'Alzheimer est une maladie du système nerveux central caractérisée par la formation de plaques séniles constituées de peptides  $\beta$ -amyloïdes, par une accumulation anormale de protéines TAU hyperphosphorylées et par une perte neuronale touchant principalement les neurones cholinergiques, le tout baignant dans un environnement inflammatoire. Ces anomalies entraînent chez le patient un déclin cognitif plus ou moins rapide avec une apraxie, une agnosie et une aphasie, ainsi qu'une perte d'autonomie progressive. Il apparaît également que la barrière hémato-encéphalique joue un rôle important : elle présente de nombreuses anomalies cellulaires et moléculaires qui participent à l'évolution de la maladie.

L'objectif de ce travail de thèse était de rechercher parmi les traitements prescrits aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer si certains sont connus dans la littérature pour moduler les acteurs cellulaires et/ou moléculaires de la BHE. L'étude a été menée à partir de l'analyse d'ordonnances du service de Gériatrie du CHU de Poitiers pendant mon stage hospitalo-universitaire en 2016.

L'analyse de ces 21 ordonnances montre que certaines classes pharmacologiques sont prépondérantes chez les patients atteints de MA et poly-médicamentés, notamment les antidépresseurs et anxiolytiques, les antalgiques, ainsi que les médicaments utilisés en cardiologie et pour les troubles digestifs.

Quant à l'impact sur la BHE, les résultats montrent que certains médicaments ont des effets positifs, tels que l'insuline, les antalgiques (paracétamol et morphine) et les statines, à la fois sur la barrière hémato-encéphalique dont ils préservent l'intégrité, et sur la maladie dont ils ralentissent l'évolution. En revanche, d'autres médicaments devraient voir leur usage limité (la metformine, les  $\beta$ -bloquants, les inhibiteurs de pompes à protons), puisqu'ils accentuent les anomalies observées sur la barrière hémato-encéphalique.

Ce travail fait prendre conscience de la nécessité d'explorer de façon plus approfondie l'effet des médicaments sur la barrière hémato-encéphalique et de réaliser des recommandations pour la prescription de médicaments traitant les comorbidités des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Mots-clés : Alzheimer, barrière hémato-encéphalique, comorbidités