



VIEILLISSEMENT

Quand l'âge fait perdre la tête

À l'abbaye de La Prée, dans l'Indre, médecins, musiciens, chercheurs et danseurs coopèrent avec un groupe de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Ici, un moment partagé entre la chorégraphe et professeur de tango, Carolina Udroviko, et une patiente...

Photo extraite de *La mélodie d'Alzheimer*, coproduction ABB Reportages/Inserm

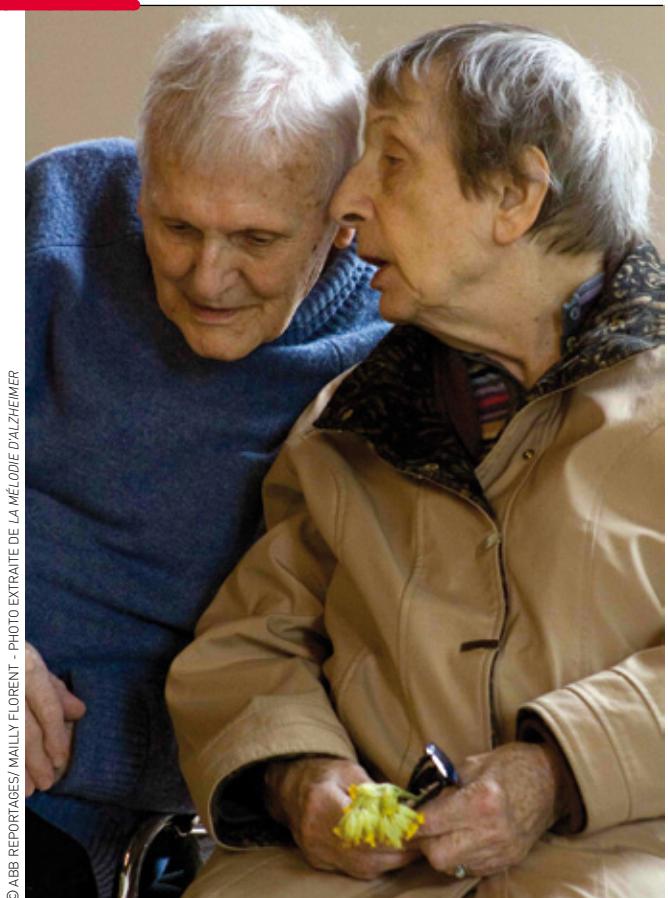
*Voir Bloc-Notes p.47



Un trou de mémoire, un visage familier dont le nom nous échappe, un mot sur le bout de la langue, cela arrive à tout le monde. Mais, passé un certain âge, ces oubliés inquiètent. Sont-ils les prémisses de la maladie d'Alzheimer ? D'une autre maladie neuro-dégénérative ? Ou les effets naturels du vieillissement ? Des questions qui seront abordées durant de la Semaine de la mémoire*, organisée à Caen avec le soutien de l'Inserm du 15 au 20 septembre prochain. Mais aussi, lors de la journée mondiale de la maladie d'Alzheimer, le 21, qui devrait se conclure par l'annonce du 4^e plan Alzheimer, élargi à l'ensemble des maladies neurodégénératives, suite logique et attendue de la mobilisation publique contre les démences. L'occasion, pour S&S de faire le point sur ces véritables enjeux sanitaires.

Il faut se rendre à l'évidence, nos capacités de mémorisation diminuent avec l'âge. Et ce déclin commencerait plus tôt qu'on le croyait, dès 45 ans, selon une étude fondée sur la cohorte britannique *Whitehall II* publiée dans le *BMJ*. « Non seulement la mémoire, mais toutes les facultés cognitives comme le raisonnement ou la fluidité et le débit du langage, sont touchés par le vieillissement », précise Archana Singh-Manoux (☞), responsable d'équipe Inserm au Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP) à Villejuif, coordinatrice de ces travaux. *Et ce déclin cognitif s'accentue avec les années.* » Or, l'allongement incessant de l'espérance de vie entraîne un vieillissement de la population, premier facteur de risque de démence (voir encadré). De quoi faire redouter une possible catastrophe sanitaire à venir¹. L'OMS, en avril 2012, prévoyait, en effet, un triplement des cas de démence d'ici à 2050. Dans ce contexte, il est crucial d'établir la frontière entre le déclin naturel lié au vieillissement de l'organisme et l'état pathologique dû aux démences.

« Comme tous les organes, le cerveau vieillit », commente Philippe Amouyel (☞), responsable de l'unité Inserm 744 à l'Institut Pasteur de Lille et professeur de santé publique à l'université de Lille 2. *Ce vieillissement se manifeste notamment par une baisse de l'activité cérébrale liée au ralentissement du transfert d'information entre neurones.* » De plus, nous perdons des cellules nerveuses tout le long de notre vie d'adulte. Cette perte de substance grise conduit à une légère atrophie du cerveau des personnes âgées, par rapport à celui d'adultes jeunes. Ces modifications du cerveau se répercutent sur nos capacités à raisonner, organiser et planifier, ces fonctions cognitives de haut niveau dites exécutives. Cela se traduit notamment par un manque



© ABB REPORTAGES / MAILLY FLORENT - PHOTO EXTRAIT DE LA MÉLODIE D'ALZHEIMER

Le vieillissement de l'organisme touche tous les organes, y compris le cerveau.

de flexibilité et des difficultés d'adaptation aux nouvelles situations. Les seniors ont, par exemple, plus de mal à utiliser les nouvelles technologies. « *La plasticité cérébrale est toutefois toujours présente. Elle permet de continuer à apprendre à tout âge, mais à son rythme* », nuance Philippe Amouyel. Par ailleurs, la perte neuronale est relative : même à un âge avancé, de nouveaux neurones continuent d'être créés, à partir de cellules souches dans l'hippocampe, le siège de notre mémoire.

Le vieillissement de notre organisme se manifeste aussi par des déficits sensoriels, particulièrement la vue et l'ouïe, d'où des problèmes d'attention et des difficultés de concentration qui contribuent aux troubles de la mémoire, emblématiques de ce processus. « *Toutes les mémoires ne sont pourtant pas affectées de la même façon* », précise Francis Eustache (☞), neuro-psychologue et directeur

¹Voir S&S n° 16, À La Une « Alzheimer - Peut-on éviter une catastrophe sanitaire ? », p. 4-5

IGAP

Regroupement de quatre consortiums (EADI en France, GERAD au Royaume-Uni, ADGC et CHARGE aux États-Unis) coordonné par Philippe Amouyel, dont le but est de déterminer les gènes responsables de la maladie d'Alzheimer grâce aux données génétiques recueillies auprès de 25 580 cas d'Alzheimer et de 48 466 contrôles.

Voie métabolique

Chaîne de réactions biochimiques dans l'organisme, orchestrée par un ensemble d'enzymes

☞ Archana Singh-Manoux : unité 1018 Inserm/Université Paris-Sud 11, CESP équipe Épidémiologie du vieillissement et des maladies liées à l'âge

☞ Philippe Amouyel : unité 744 Inserm/Institut Pasteur Lille - Université Lille 2 Droit et santé, équipe Santé publique et épidémiologie des maladies cardiovasculaires

☞ Francis Eustache : unité 1077 Inserm/École pratique des hautes études - Université de Caen Basse-Normandie, équipe Mémoire et amnésies

■ A. Singh-Manoux et al. *BMJ*, 5 janvier 2012 ; 344 : d7622

Qui court le plus de risques ?

Le premier facteur de risque de démence est l'âge. Les cas doublent en effet tous les cinq ans à partir de 65 ans. Le sexe est aussi discriminant : près de deux fois plus de femmes que d'hommes sont affectées. La génétique joue également un rôle. Ainsi, 1 % des cas d'Alzheimer et jusqu'à 40 % des cas de démences fronto-temporales sont des formes héréditaires. Par ailleurs, certaines personnes présentent des prédispositions génétiques qui augmentent le risque de démence sans pour autant forcément développer la maladie. « *À ce jour, il y a 40 gènes de prédisposition identifiés, dont 14 en cours de validation* », précise Philippe Amouyel, coordinateur du consortium international IGAP (☞), qui vient de mettre en évidence deux nouveaux gènes impliqués dans la maladie d'Alzheimer. « *Leur mise en évidence permet de caractériser de nouvelles voies métaboliques (☞) impliquées dans la physiopathologie de la maladie, autant de cibles thérapeutiques potentielles* », ajoute le chercheur.

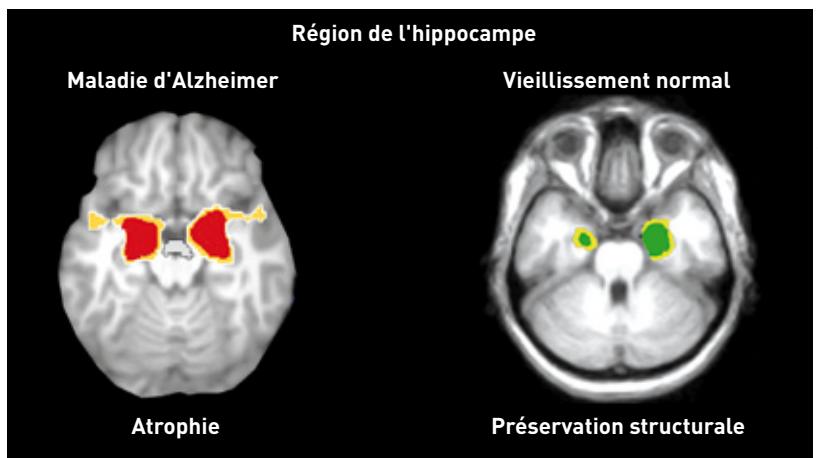
■ V. Escott-Price et al. *PLoS One*, 12 juin 2014 ; 12, 9 (6) : e94661

de l'unité 1077 de recherche Inserm à l'université de Caen Basse-Normandie. *La mémoire épisodique, celle des souvenirs personnels, et la mémoire de travail, qui permet de gérer le moment présent, sont les plus fragiles.* » Mais ce déclin est très hétérogène entre les individus d'un même âge. Certains sujets âgés résistent bien mieux que d'autres au vieillissement et quelques-uns peuvent même rivaliser avec des adultes jeunes aux tests cognitifs. « *Ces personnes compensent le déclin cognitif en recrutant, en mobilisant des réseaux et des régions supplémentaires du cerveau, explique-t-il. Elles ont, d'une certaine manière, réussi leur vieillissement.* »

Quand la maladie apparaît

Mais tout le monde ne peut « prétendre » au vieillissement réussi. À partir de 65 ans, le risque de démence augmente exponentiellement avec les années : le nombre de patients double, en effet, tous les cinq ans à partir de cet âge. À 90 ans, un tiers des personnes sont démentes. Au premier rang des causes : la maladie d'Alzheimer. À elle seule, elle représente environ deux tiers des malades. L'autre tiers correspond globalement aux syndromes qui lui sont apparentés : démences vasculaires, dégénérescences lobaires fronto-temporales et maladies à corps de Lewy diffus pour ne citer que les plus fréquentes (voir tableau p. 28). Toutes ces démences ont longtemps été considérées comme une amplification du vieillissement

“Les mémoires épisodique et de travail sont les plus fragiles”

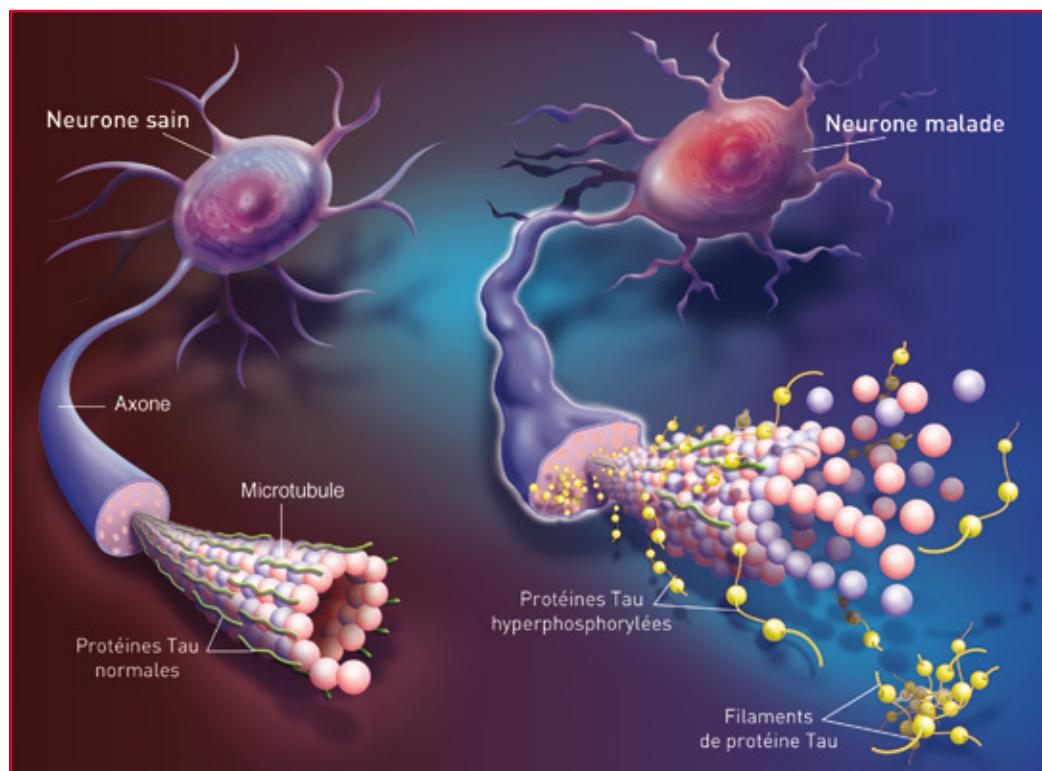


L'hippocampe est préservé dans le vieillissement normal (en vert à droite), et altéré dans la maladie d'Alzheimer (en rouge à gauche).

normal. Pourtant ce sont bel et bien des maladies du cerveau, avec leurs propres lésions caractéristiques. L'une des atteintes typiques de la maladie d'Alzheimer est la dégénérescence neurofibrillaire (voir infographie). Elle a pour origine l'agrégation d'une protéine, appelée Tau, sous forme de filaments au sein des neurones, qui est normalement associée aux microtubules, ces structures moléculaires qui constituent le cytosquelette (♀) des axones. « *Dans la maladie d'Alzheimer, ces protéines deviennent* ►►

Cytosquelette

Réseau de filaments protéiques à l'intérieur des cellules qui leur confèrent leur structure et leurs propriétés mécaniques.



Dégénérescence neurofibrillaire dans la maladie d'Alzheimer

En l'absence de pathologie, la protéine Tau stabilise les microtubules des axones. Dans la maladie d'Alzheimer, cette protéine devient hyperphosphorylée : elle se dissocie alors du microtubule, ce qui le déstabilise, et forme des filaments dans le neurone.

Synapse

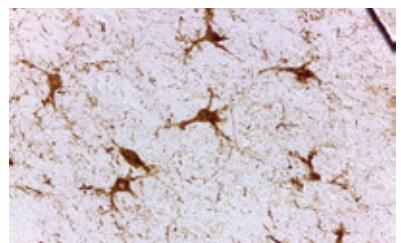
Point de jonction entre deux neurones

Peptide

Enchaînement d'acides aminés



Dans la maladie d'Alzheimer, et d'autres démences, l'agrégation de la protéine Tau induit une dégénérescence neurofibrillaire dans les neurones (ci-dessous).



²Voir *S&S* n°19, Découvertes « Alzheimer et protéine Tau - Nouveau mécanisme de transfert », p. 8

Luc Buée : unité 837 Inserm/CHRU de Lille - Université Lille 2 Droit et santé, équipe Alzheimer et tauopathies

Frédéric Checler : UMR2275 CNRS - Nice Sophia-Antipolis, IPMC, équipe Biologie cellulaire et moléculaire du vieillissement cérébral normal et pathologique

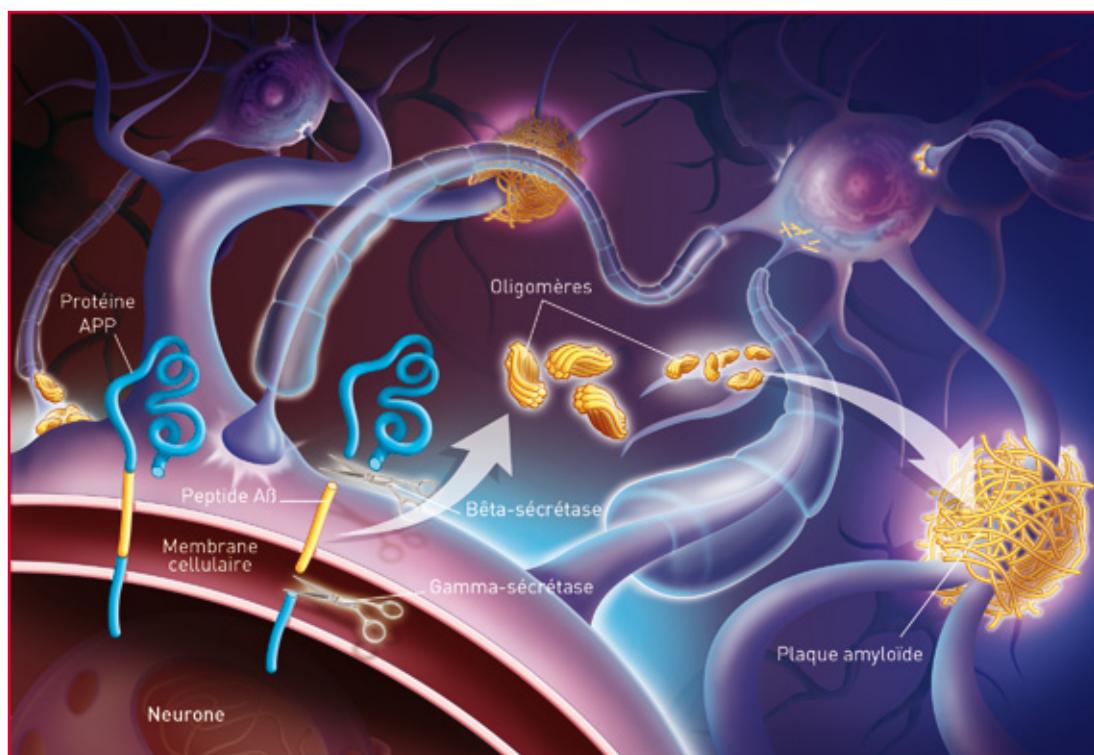
S. Dujardin et al. *Acta Neuropathologica Communications*, 30 janvier 2014 ; 2 (1) : 14

►► hyperphosphorylées, explique Luc Buée (►), responsable d'équipe Inserm au Centre de recherche Jean-Pierre-Aubert, à Lille. *Elles déstabilisent le microtubule en se dissociant de celui-ci et s'agrègent au sein du neurone.* » Ce qui finit par le faire mourir. Ce type de dégénérescence neuronale est observé dans d'autres démences, notamment les dégénérescences lobaires fronto-temporales. « *D'autres mécanismes moléculaires sont en jeu mais ils aboutissent tous à l'accumulation de protéines Tau et à la mort du neurone* », poursuit le chercheur. Dans la maladie d'Alzheimer, la dégénérescence neuronale, initialement localisée dans l'hippocampe, se propage alors dans le cerveau. Comment ? On ne le sait pas précisément mais les synapses (♀) y joueraient un rôle. L'équipe de Luc Buée et des collaborateurs du CNRS ont en effet mis en évidence, chez des

rats, un nouveau mécanisme de transfert de la protéine Tau vers d'autres régions du cerveau via les synapses des neurones de l'hippocampe².

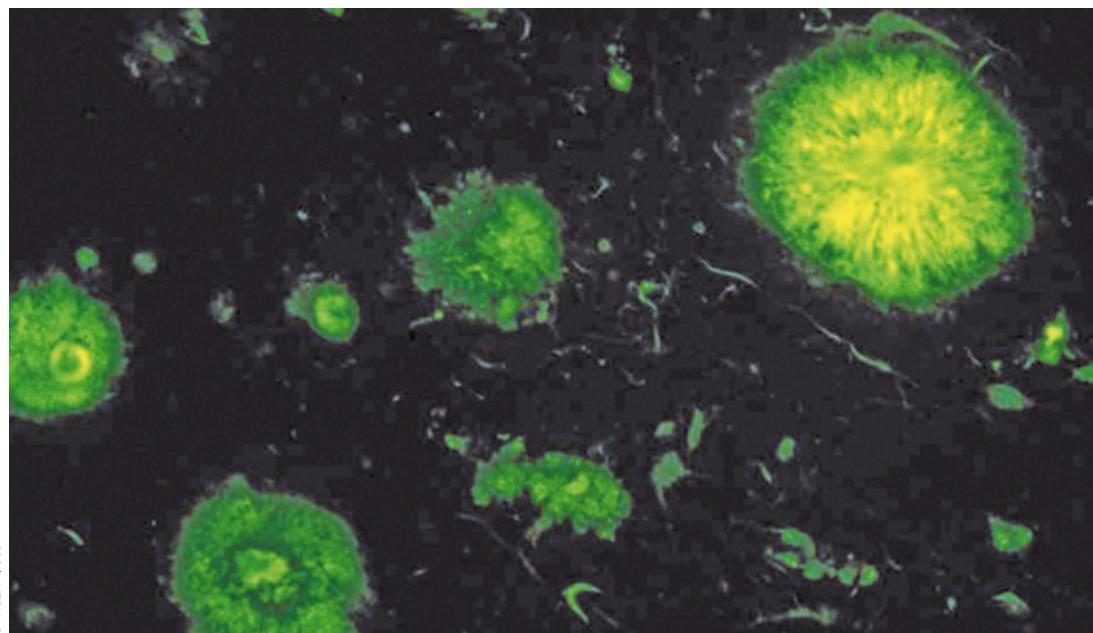
L'hippocampe, le premier touché

L'autre lésion emblématique de la maladie d'Alzheimer est la plaque amyloïde (voir infographie), ou plaque sénile. Celle-ci se forme à partir d'un peptide (♀), dit bêta-amyloïde ou A β , qui, en s'accumulant anormalement dans le cerveau, est à l'origine d'un phénomène appelé « cascade amyloïde ». « *Il est le produit du clivage successif par deux enzymes, la bêta et la gamma-sécrétase, d'une protéine transmembranaire présente à l'intérieur des neurones, notamment au niveau des synapses, l'APP* », précise Frédéric Checler (►), directeur de recherche Inserm à l'université de Nice Sophia-Antipolis. Le peptide A β libéré s'agrège



Formation des plaques amyloïdes

Le peptide A β est un des constituants de la protéine transmembranaire APP. Dans la maladie d'Alzheimer, ce peptide, libéré par l'action successive de deux enzymes, la bêta et la gamma-sécrétase, s'agrège en oligomères qui forment, petit à petit, des plaques amyloïdes.

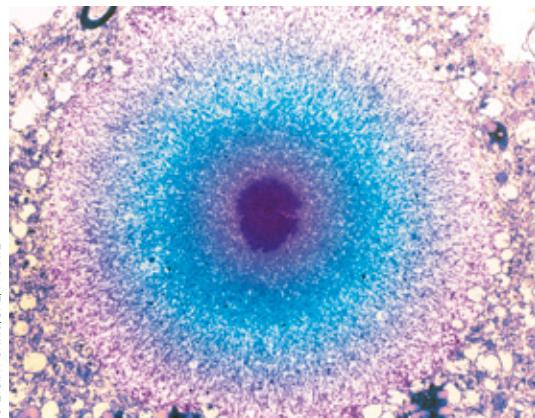


© INSERM/U837

alors pour former, petit à petit, ces plaques amyloïdes, d'abord dans l'hippocampe, puis dans le néocortex (♀) et enfin dans le reste du cerveau. Les mécanismes de propagation de proche en proche du peptide amyloïde, mais aussi de la protéine Tau, rappellent ceux des maladies à prions³. Une collaboration scientifique coordonnée par les équipes Inserm de Benoît Schneider (●) et de Jean-Marie Launay (●) a d'ailleurs mis en évidence un mécanisme délétère commun à la maladie d'Alzheimer et à celle de Creutzfeld-Jakob, une démence neurodégénérative très rare, apparentée à la tristement célèbre maladie de la vache folle (encéphalopathie spongiforme bovine). Il implique une enzyme, la kinase PDK-1, qui favorise l'accumulation des protéines pathologiques comme le peptide A β ou le prion PrPSc, responsable de

“ Il y a des dénominateurs communs entre la maladie d'Alzheimer et les maladies à prions ,

la maladie de Creutzfeld-Jakob. « Ces travaux confirment qu'il y a des dénominateurs communs entre Alzheimer et les maladies à prions », ajoute Frédéric Checler. Hormis Alzheimer, certains syndromes apparentés présentent aussi des lésions spécifiques. Des amas d'alpha-synucléine, ou corps de Lewy, une protéine qui réguleraît la dopamine au niveau des synapses, apparaissent dans le cortex cérébral des sujets atteints de maladie à corps de Lewy diffus. Les corps de Pick, composés de protéines Tau, sont caractéristiques de la maladie de Pick, un sous-type de démences fronto-temporales. Quant aux démences vasculaires, elles sont causées par des lésions cérébrales successives occasionnées par des maladies des petits vaisseaux ou par des accidents vasculaires cérébraux (AVC), de petite ampleur et répétés, ou de grande ampleur, qui endommagent la substance blanche (♀) et les noyaux gris centraux (♀).



Vue d'une coupe transversale d'un corps de Lewy constitué d'un centre dense entouré d'un halo de fibrilles radiantes de la protéine alpha-synucléine (en bleu et rose)

L'accumulation du peptide β -amyloïde forme les plaques séniles, ou amyloïdes, observées ici en fluorescence (thioflavine) dans un cas de maladie d'Alzheimer.

→ Néocortex

Couche externe des hémisphères cérébraux, impliquée dans les fonctions exécutives supérieures

→ Substance blanche

Zone du cerveau constituée d'axones, les prolongements cellulaires des neurones

→ Noyaux gris centraux

Ensemble d'amas de cellules nerveuses enfouies sous le cortex et interconnectées entre eux

→ Fonctions exécutives

Ensemble de processus cognitifs (raisonnement, planification, résolution de problèmes...) qui nous permettent de nous adapter au contexte, aux situations nouvelles.

³ Voir S&S n°10, Regards sur le monde « Alzheimer - Un prion responsable de la maladie ? », p. 15

● Benoît Schneider : unité 1124 Inserm – Université Paris-Descartes, équipe Cellules souches, signalisation et prions

● Jean-Marie Launay : unité 942 Inserm – Université Paris-Diderot-Paris 7, équipe Bio-Carnegy

■ M. Pietri et al. *Nature Medicine*, septembre 2013 ; 19 (9) : 1124-31

Qu'est-ce qui différencie les démences ?

| Pathologie | Prévalence | Âge | Lésions caractéristiques | Régions cérébrales touchées | Troubles associés |
|---|------------|----------------------|---|--|--|
| Maladie d'Alzheimer | 60-70 % | à partir de 65 ans** | Dégénérescence fibrillaire Plaques amyloïdes | Hippocampe Cortex | Mémoire Langage |
| Démence vasculaire* | 5-10 % | à partir de 60 ans | Lésions cérébrales | Substances blanches, noyaux gris centraux | Fonctions exécutives (raisonnement, planification, organisation...) |
| Maladie à corps de Lewy diffus | 10-20 % | à partir de 65 ans | Corps de Lewy | Cortex | Attention, mémoire, hallucinations |
| Dégénérescences lobaires fronto-temporales : • démence fronto-temporale • démence sémantique • aphasicie non fluente progressive | 5-10 % | entre 50 et 60 ans | Dégénérescence fibrillaire Corps de Pick*** | Lobes frontaux et temporaux Lobes temporaux, hippocampe Cortex insulaire | Comportement, fonctions exécutives Langage, mémoire Langage |

* rarement de forme pure mais généralement mixte avec une composante dégénérative similaire à celle de la maladie d'Alzheimer

** pour la forme sporadique, la forme héréditaire/familiale peut apparaître dès la trentaine.

*** dans la maladie de Pick, un sous-type de démence fronto-temporale

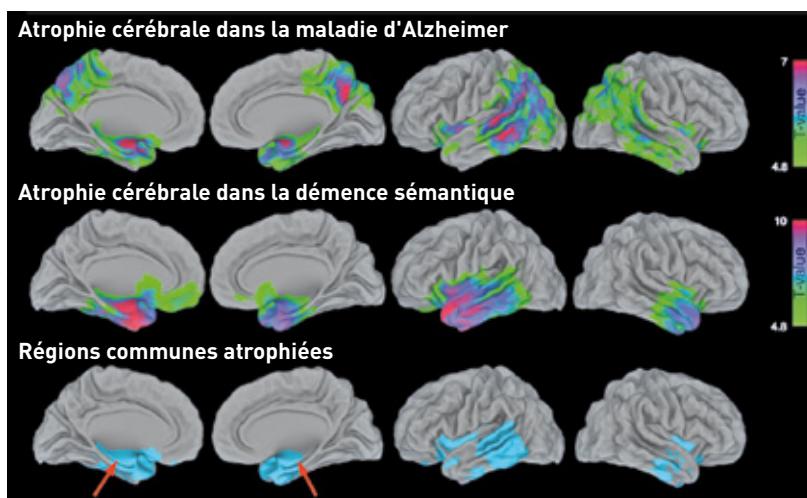
⁴Voir S&S n°18, Cliniquement votre « Démence fronto-temporale - L'amnésie n'est plus un critère », p. 20

► Bruno Dubois : unité 1127 Inserm/
CNRS - Université Pierre-et-Marie-Curie,
ICM, équipe Cognition, neuro-imagerie et
maladies du cerveau

► M. Bertoux et al. *Biological Psychiatry*,
1er avril 2014 ; 75 (7) : 582-8

le sens des mots (parfois associée à une agnosie). L'aphasie non fluente progressive touche aussi prioritairement le langage, mais c'est la capacité d'expression des patients qui diminue. « *Leur discours se réduit progressivement jusqu'au mutisme* », précise Bruno Dubois, aussi directeur du Centre de référence des démences rares, à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière de Paris. Les démences vasculaires sont, elles, caractérisées par une altération des fonctions exécutives et un ralentissement des capacités intellectuelles, mais la mémoire est relativement conservée. Quant aux démences fronto-temporales, elles se démarquent des autres déclins cognitifs pathologiques par la prédominance des troubles du comportement, notamment un manque d'initiative (apathie) et une désinhibition en public, en dépit de toutes normes sociales. Ce type de démence se déclare généralement plus précocement, autour de 55 ans. Si les troubles de la mémoire ont longtemps été considérés comme un critère d'exclusion de la démence fronto-temporale, de récents travaux de Maxime Bertoux et Leonardo Cruz de Souza, membres de l'équipe de Bruno Dubois à l'ICM, ont confirmé que certains patients peuvent également présenter une amnésie de type Alzheimer⁴.

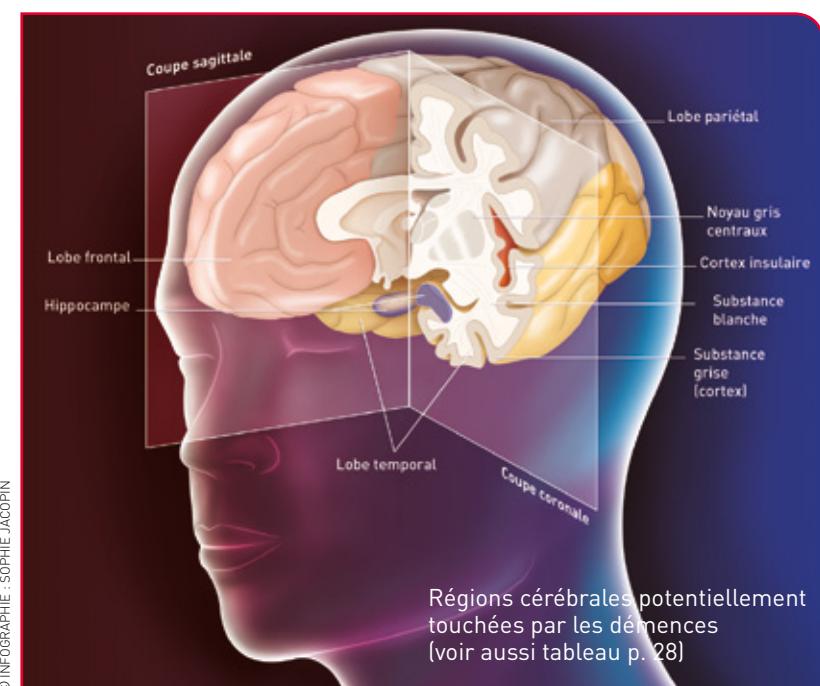
“ Il est souvent difficile de différencier ces démences aux symptômes parfois très similaires ,



Zones atrophiées dans la maladie d'Alzheimer, dans la démence sémantique et, de façon commune, dans ces deux pathologies. Les flèches rouges indiquent la région hippocampique affectée par ces démences.

Des outils diagnostiques de plus en plus performants

Mais en pratique, il est souvent difficile de différencier ces démences aux symptômes parfois très similaires. Or, lorsqu'il y a plainte d'une personne âgée ou de son entourage, il est important d'établir rapidement et



© INFOGRAPHIE : SOPHIE JACOPIN

précisément le diagnostic. Les cliniciens se fondent alors sur l'historique de la plainte et du patient (l'anamnèse) et sur une palette de tests neuropsychologiques pour identifier les fonctions cognitives affectées. Parmi eux, on trouve notamment le *Mini Mental State Examen* (MMSE ou test de Folstein) qui évalue rapidement, en dix ou quinze minutes, les capacités d'orientation spatiale et temporelle, la coordination des gestes, l'attention, l'écriture ou encore la mémoire. C'est souvent cette dernière qui est défaillante lors du vieillissement. Pour savoir si la plainte mnésique est un oubli bénin ou véritablement un trouble de la mémoire, les cliniciens

Le test de Folstein (ou MMSE) évalue rapidement les capacités cognitives du patient.



© SP/PHANIE

Parcours d'un patient

C'est le médecin traitant qui est le premier confronté au déclin cognitif suite à une plainte du patient ou de son entourage. S'il pense que cela peut être d'origine pathologique, il redirige généralement son patient vers une consultation mémoire (CM) ou vers un Centre mémoire de recherche et de ressources (CMRR). Ces structures hospitalières dédiées aux maladies cognitives regroupent des neurologues, des neuropsychologues, des psychiatres et des spécialistes d'imagerie médicale et d'analyse moléculaire afin d'établir un diagnostic précis. Une fois celui-ci posé, la plupart des patients sont pris en charge par leurs proches pendant les premiers stades de la maladie. Des dispositifs dédiés, notamment les Maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades d'Alzheimer (MAIA) créées dans le cadre du dernier Plan Alzheimer, délivrent aides et conseils pour optimiser la prise en charge à domicile. Au stade sévère, lorsque leur autonomie est gravement atteinte, les patients peuvent être accueillis dans des structures spécialisées comme les Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

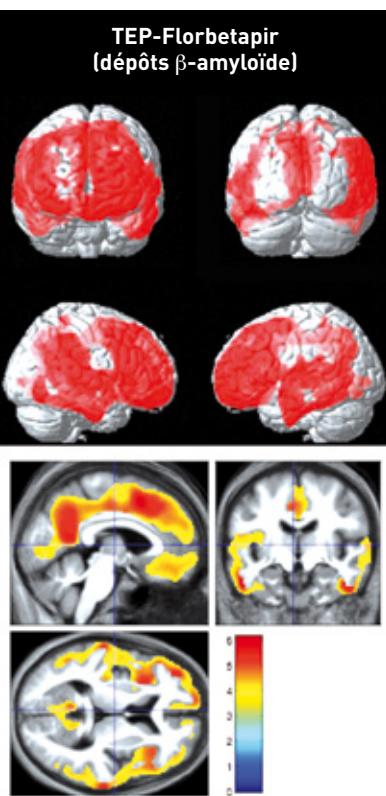
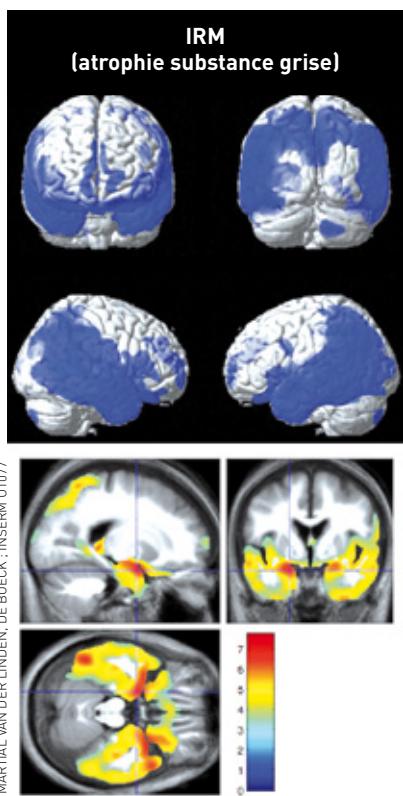


Plus d'infos sur
www.plan-alzheimer.gouv.fr

analysent plus en détail les différentes étapes du processus de mémorisation : l'encodage, le stockage et la récupération de l'information. « *Dans le cas du vieillissement normal, l'attention est diminuée, ce qui induit des difficultés pour se rappeler, pour récupérer l'information*, explique Francis Eustache, mais l'apport d'un indice permet généralement aux sujets âgés de se souvenir. » Dans le cas d'amnésie type Alzheimer, même le rappel indiqué n'aide pas les patients. « *Les malades n'encodent pas correctement l'information, elle est perdue.* » Pour compléter le diagnostic différentiel, les techniques d'imagerie médicale peuvent offrir de précieuses informations⁵. En pratique clinique, c'est surtout l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui est utilisée. « *Elle permet d'observer le cerveau et de confirmer la présence de lésions associées aux démences* », explique Béatrice Desgranges (►), directrice de recherche Inserm au Centre Cyceron, plateforme d'imagerie biomédicale située à Caen. Comme les lésions vasculaires, typiques ►►

⁵Voir S&S n°18, Grand Angle « Imagerie médicale - Une (r)évolution continue », p. 22-33

► Béatrice Desgranges : unité 1077 Inserm/Ecole pratique des hautes études - Université de Caen Basse-Normandie, équipe Vieillissement et démences



En haut, reconstructions 3D montrant, dans la maladie d'Alzheimer, l'atrophie de la substance grise (en bleu, à gauche) et les dépôts de peptide β -amyloïde (en rouge, à droite). En bas, coupes sagittales, coronales et axiales des régions les moins touchées aux plus touchées (hippocampe à gauche, cortex frontal associatif à droite) suivant un dégradé allant du bleu au rouge.

D'autres techniques d'imagerie sont disponibles pour préciser ou compléter le diagnostic, par exemple l'imagerie amyloïde. « *Cette technique permet de visualiser, à l'aide d'une caméra tomographie à émission de positrons (TEP), un radiotraceur – une molécule radioactive – qui marque spécifiquement les plaques amyloïdes, caractéristiques de la maladie d'Alzheimer* », explique la chercheuse. Des travaux de Vincent

Camus (☞), chercheur Inserm à l'université François-Rabelais de Tours, en collaboration avec l'unité Inserm de Caen dirigée par Francis Eustache, ont montré que cette technique, encore réservée à quelques centres, pourrait être utilisée en clinique courante. « *Toutefois, à cause de son prix, des problèmes de radioactivité et des questions éthiques qu'elle peut soulever, cette méthode n'est employée que pour des cas complexes à diagnostiquer, des patients jeunes par exemple.* » Ce type d'imagerie peut aussi être utile pour diagnostiquer les formes atypiques de la maladie d'Alzheimer. Ces patients ont, en effet, une mémoire relativement épargnée mais montrent d'autres symptômes cognitifs (troubles visuels, du langage ou encore du comportement) qui rappellent d'autres démences neurodégénératives comme la démence fronto-temporale ou l'aphasie non fluente progressive. La mise en évidence de plaques amyloïdes permet alors d'éviter un diagnostic erroné. D'autres biomarqueurs (♀) peuvent être détectés dans le liquide céphalorachidien (LCR) (♀) grâce à une ponction lombaire, comme le peptide bêta-amyloïde et la protéine Tau. Une concentration faible de A β et élevée en protéine Tau corrobore le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Intégrer ces biomarqueurs - l'imagerie amyloïde et le dosage du peptide A β et de la protéine Tau dans le LCR - est d'ailleurs une des dernières recommandations du groupe de travail international (IGW) (♀) qui met régulièrement à jour les critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer. « *Combiner les phénotypes (♀) cliniques de la maladie d'Alzheimer et ces biomarqueurs permet en effet d'obtenir un diagnostic précoce de haute spécificité*, explique Bruno Dubois, coordinateur de l'IGW, essentiel pour les cas litigieux. »

Biomarqueurs

Paramètres physiologiques ou biologiques mesurables qui permettent de suivre l'évolution *in vivo* d'une maladie.

Liquide céphalorachidien (LCR)

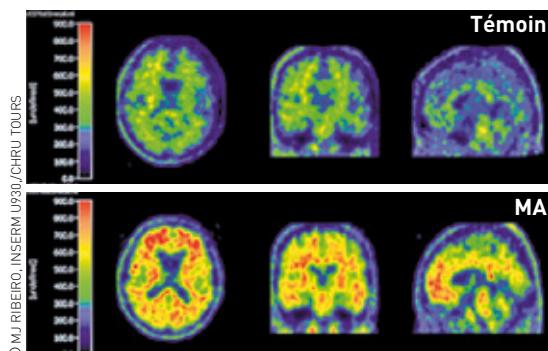
Liquide transparent dans lequel baignent le cerveau et la moelle spinale.

Groupe de travail international (IGW)

Rassemblement d'experts internationaux de la maladie d'Alzheimer créé en 2005 pour moderniser les critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer et y faire figurer tous les stades de la maladie.

Phénotype

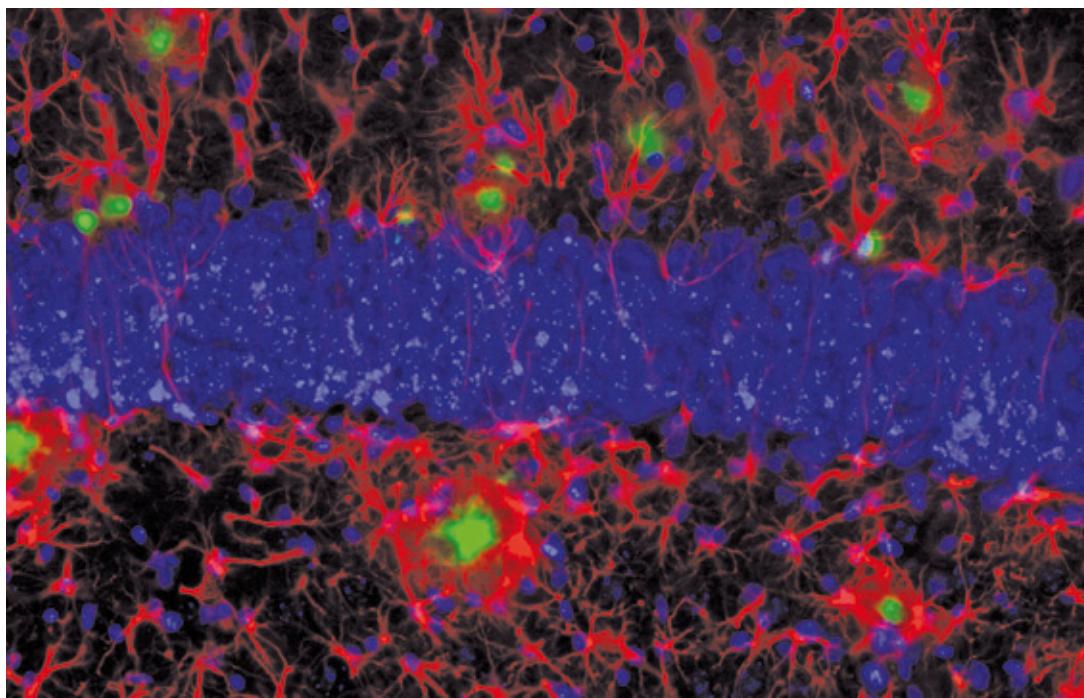
Ensemble des caractères observables



Imagerie amyloïde d'un témoin (en haut) par rapport à un patient atteint de la maladie d'Alzheimer (en bas) selon des coupes axiales, coronales et sagittales du cerveau. Les dépôts de peptide β -amyloïde sont visibles en rouge/orangé.

Des réponses thérapeutiques décevantes

Une fois la maladie diagnostiquée, que faire ? Certaines solutions pharmacologiques existent pour la maladie d'Alzheimer et la démence à corps de Lewy diffus. Ces médicaments agissent indirectement sur des molécules



Dépôts extracellulaires du peptide amyloïde β (en vert) observés dans le cerveau de malades d'Alzheimer

© INSERM/GIANNONI, PATRIZIA

essentielles à la transmission d'information entre neurones : les neurotransmetteurs. La première classe de traitement, comprenant le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, inhibe une enzyme, la cholinestérase, qui dégrade l'acétylcholine. La concentration de ce neurotransmetteur, essentiel aux processus d'apprentissage et de mémorisation, est en effet diminuée dans les démences. Un autre médicament, la mémantine, vise à bloquer les récepteurs d'un autre neuromédiateur, le glutamate. Ces derniers, dits NMDA pour acide N-méthyl-D-aspartique, peuvent se révéler toxiques pour le neurone lorsque la concentration en glutamate est trop élevée, comme observé dans la maladie d'Alzheimer et la démence à corps de Lewy diffus. « *Les effets de ces traitements sont réels mais modestes : ils améliorent légèrement la mémoire et le comportement de certains patients* », confie Francis Eustache. Cependant, ils n'agissent que sur les symptômes et n'enrayent donc pas l'évolution de la maladie.

Pour limiter, voire stopper, cette évolution, la recherche a tenté de s'attaquer aux lésions emblématiques de la maladie d'Alzheimer : les plaques amyloïdes. Fondés sur l'immunisation active (par vaccination) ou passive (à l'aide d'anticorps monoclonaux), de nombreux essais cliniques ont été mis en place depuis l'an 2000. Ils visent à mobiliser le système immunitaire contre le peptide amyloïde. Cependant, les résultats obtenus ont été globalement décevants. Une récente métanalyse américaine montre ainsi que plus de 99 % des essais cliniques sur Alzheimer ont échoué ces dix dernières années. Seule la mémantine a été approuvée depuis 2003. Une des explications avancées : les lésions

“Certains résultats suggèrent une possible efficacité aux stades les plus légers de la maladie”

cérébrales des patients enrôlés sont déjà irréversibles au moment de leur inclusion aux essais cliniques. Les travaux de Charlotte Bernard (→) de l'Institut de Neurosciences cognitives et intégratives d'Aquitaine (INCIA), en collaboration avec l'unité Inserm 897 de l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (Isped), à Bordeaux, confirment cette hypothèse : les IRM de patients Alzheimer de la cohorte 3C-Bordeaux (♀) montrent déjà des lésions du lobe médiotemporal cinq ans avant le diagnostic. Il faudrait ainsi agir le plus tôt possible, avant que les lésions cérébrales ne soient trop importantes. Mais le choix des patients recrutés est probablement aussi en cause dans ces échecs thérapeutiques. C'est l'un des enseignements de deux récents essais cliniques de phase III évaluant l'efficacité d'un anticorps monoclonal dirigé contre

les dépôts amyloïdes, le solanezumab. « *Bien que considéré comme souffrant d'Alzheimer, un nombre important de patients recrutés, plus de 30 %, ne présentaient pas de plaques amyloïdes* », confie Bruno Vellas (→), chercheur Inserm à l'université Paul-Sabatier, à Toulouse, qui a participé à ces études. « *En revanche, certains résultats suggèrent une possible efficacité pour les patients aux stades les plus légers de la maladie.* » Un nouvel essai clinique du solanezumab, dénommé Expedition 3, est d'ores et déjà en phase de recrutement dans onze pays dont la France. Il prend notamment en compte les progrès réalisés dans le domaine du diagnostic : les patients, sélectionnés aux tout premiers stades de la maladie, devront réaliser une ponction lombaire ou une imagerie amyloïde pour confirmer la présence de plaques séniles dans leur cerveau. ►►

⌚ Cohorte 3C-Bordeaux

Sous-groupe de la cohorte 3C [3 Cités] : 2 104 personnes âgées de 65 ans ou plus recrutées à Bordeaux depuis 1999.

→ Renaud La Joie : unité 1077 Inserm / École pratique des hautes études – Université de Caen Basse-Normandie, équipe Imagerie multimodale des pathologies cérébrales, et Helen Wills Neuroscience Institute, University of California, Berkeley, USA

→ Vincent Camus : unité 930 Inserm – Université François-Rabelais, équipe Troubles affectifs

→ Charlotte Bernard : CNRS/Institut de neurosciences cognitives et intégratives d'Aquitaine - École pratique des hautes études, équipe Neuroimagerie et cognition humaine

→ Bruno Vellas : unité 1027 Inserm – Université Toulouse III-Paul-Sabatier, équipe Vieillissement et maladie d'Alzheimer : de l'observation à l'intervention

► R. La Joie et al. *Neuron*, 19 mars 2014 : 81 (6) : 1417-28

► V. Camus et al. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, avril 2012 : 39 (4) : 621-31

► B. Dubois et al. *The Lancet Neurology*, juin 2014 ; 13 : 614-29

► Jeffrey L. Cummings et al. *Alzheimer's Research & Therapy*, 3 juillet 2014 : 6 : 37

► C. Bernard et al. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, mars 2014 ; 10 (2) : 143-51

► R. S. Doody et al. *The New England Journal of Medicine*, 23 janvier 2014 : 370 : 311-21


Paquid

ou « Personnes âgées quid » est une cohorte s'intéressant à l'évolution des fonctions cognitives et de la dépendance de sujets âgés. Commencée en 1988 avec 3 777 personnes de 65 ans et plus, elle se poursuit aujourd'hui avec 250 personnes de 90 ans et plus.

► Pierre Krolak-Salmon : unité 1028 Inserm/CNRS/Université Saint-Étienne-Jean-Monnet-Université de Lyon I, équipe Cognition sociale

■ S. Norton et al. *The Lancet Neurology*, août 2014 ; 13 (8) : 788-94

► Prévenir les risques

La dégénérescence neurofibrillaire est aussi dans la ligne de mire des chercheurs. Plusieurs stratégies de thérapie sont en cours d'évaluation. Une des plus prometteuses cherche à prévenir l'agrégation des protéines Tau à l'aide d'un dérivé du bleu de méthylène. « *Cet antiagrégant s'intercale entre les feuillets formés par les protéines Tau hyperphosphorylées et empêche la formation de pelotes de protéines* », précise Luc Buée. Ce traitement est actuellement évalué en France dans un essai clinique de phase III chez des patients Alzheimer. Plusieurs hôpitaux y participent dont celui de Charpennes, à Villeurbanne, où l'essai est coordonné par Pierre Krolak-Salmon (►), médecin et chercheur Inserm au Centre de recherche en neurosciences de Lyon (CNRL). Les premiers résultats devraient être connus d'ici la fin

de l'année prochaine. Par ailleurs, ce même composé est en cours d'évaluation (phase III) dans plusieurs pays pour traiter la démence fronto-temporale.

Malgré les progrès considérables de la recherche dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la démence, les solutions thérapeutiques disponibles restent donc encore limitées. Néanmoins, la recherche a permis de mettre en évidence certains facteurs sur lesquels les patients peuvent avoir prise, notamment les risques dits modifiables. « *Les études d'observation montrent ainsi que les personnes qui présentent des risques cardiovasculaires ont également plus de risques de développer Alzheimer* », explique Philippe Amouyel. La relation est-elle causale ? Difficile à dire, mais le contrôle de la tension, du cholestérol ou encore du diabète semblent diminuer le risque de démenties. Une récente étude britannique assure qu'un tiers des cas d'Alzheimer pourrait être évité en contrôlant ces facteurs et les états dépressifs. Notre mode de vie peut aussi jouer un rôle. Plusieurs études épidémiologiques concordantes, telles que celles réalisées sur la cohorte Paquid (¶), ont ainsi montré qu'un régime de type méditerranéen, une alimentation riche en oméga 3, ou encore la pratique d'une activité physique régulière ont un effet protecteur alors que la consommation abusive d'alcool ou de tabac et le stress augmentent le risque. Par ailleurs, « *il existe également un lien fort entre le vieillissement, la mémoire et le sommeil* », ajoute Francis Eustache.

Prévenir les dérèglements du sommeil (insomnie, apnée du sommeil) pourrait donc se révéler positif pour prévenir les troubles de la mémoire.

“ Il existe un lien entre le vieillissement, la mémoire et le sommeil ,”

Aidant, un travail à plein temps

© J. PAUL GUILLOTEAU/EXPRESS-REA



La tâche peut être très lourde pour le conjoint qui a besoin d'informations et de soutien.

Voisins, amis, famille et plus particulièrement les enfants et/ou le conjoint du patient jouent un rôle prépondérant dans la prise en charge des démenties. Et cela dès le diagnostic. Le patient a, en effet, besoin de soutien pour « déramatiser » la situation et maintenir un lien social avec

le monde extérieur. Au fur et à mesure que la démence évolue, les aidants, ces proches qui passent le plus de temps avec le malade, doivent prendre en charge de plus en plus d'aspects de la vie quotidienne (repas, habillement, toilette). Cependant, l'entourage est rarement préparé à répondre aux besoins croissants de la personne malade. C'est ce que révèle une enquête réalisée par Hélène Amieva (►) de l'Insped auprès d'aidants de patients Alzheimer. « *Ils manquent particulièrement d'informations sur la maladie et son évolution* », précise la chercheuse. Et ils aimeraient aussi apprendre des techniques pour faciliter la prise en charge au quotidien. Car leur risque d'épuisement physique et psychologique est bien réel. Au stade sévère de démence, les soins deviennent lourds, le malade perd toute autonomie et peut devenir agressif. Il faut accepter d'être soutenu en ayant recours aux aides publiques et aux associations de malades, réunies sous la bannière de France Alzheimer. Prendre du repos est essentiel car le bien-être des aidants est aussi celui des patients.

► Hélène Amieva : unité 897 Inserm – Université de Bordeaux, équipe Épidémiologie et neuropsychologie du vieillissement cérébral

■ H. Amieva et al. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, juin 2012 ; 60 : 231-8



Plus d'infos sur
www.francealzheimer.org

Des ressources insoupçonnées

« *Les découvertes scientifiques ont aussi permis de développer un concept chargé d'espoir : la réserve cognitive* », explique Francis Eustache. Cette notion est notamment issue de l'observation *post mortem* de cerveaux dans les années 1980. Les chercheurs ont été surpris de constater que certaines personnes asymptomatiques présentaient des lésions avancées de la maladie d'Alzheimer. Pourquoi n'avaient-elles manifesté aucun symptôme ? Leur cerveau aurait été en fait plus résistant au déclin cognitif lié au vieillissement grâce à une vie riche : haut niveau d'études, vie professionnelle stimulante, activités sociales enrichissantes. Ce mode de vie actif se traduirait dans le cerveau par une augmentation du volume de matière grise et du nombre de connexions synaptiques qui permettrait, *in fine*, de retarder le déclin cognitif. « *Et l'apparition des premiers symptômes des maladies dégénératives* », ajoute-t-il. De quoi gagner de précieuses années sans déclin cognitif ! Cette hypothèse est notamment corroborée par les études épidémiologiques. « *Les études des cohortes comme Paquid confirment qu'un niveau d'études élevé tarde la survenue des premiers symptômes des démenties* », affirme



Des résidences sont spécialisées dans l'accueil de malades d'Alzheimer où leur sont proposés des ateliers de stimulation de mémoire et d'expression.

© DURAND FLORENCE/SIPA

Jean-François Dartigues (►), directeur de recherche à l'Isped à Bordeaux et instigateur de Paqid. Les derniers travaux d'Hélène Amieva montrent, en effet, que le délai entre les premiers troubles cognitifs et le diagnostic dépend du niveau d'éducation. Il est de quinze ans en moyenne chez les personnes diplômées, contre sept chez celles qui n'ont pas fait d'études. Paqid montre aussi l'influence positive des activités sociales. Par exemple, une étude réalisée par Jean-François Dartigues sur les jeux de société indique que jouer régulièrement pendant de nombreuses années diminue le risque de démences. De même qu'un départ tardif à la retraite, comme le montrent les récents travaux de Carole Dufouil (►) de l'Isped, fondés sur les données administratives de plus de 400 000 personnes à la retraite ayant cotisé au régime social des indépendants jusqu'en 2010 : chaque année active supplémentaire diminuerait de 3,2 % ce risque.

Et des thérapies de sauvegarde

Ce concept de réserve cognitive a débouché sur la mise en place de stratégies de prévention, mais aussi de prise en charge des troubles cognitifs de personnes atteintes. « *Il est en effet possible de conserver, voire parfois d'améliorer, les capacités cognitives et de communication de patients atteints de la maladie d'Alzheimer* », précise Francis Eustache. Avec pour objectif principal de maintenir l'autonomie et la qualité de vie le plus longtemps possible. L'atelier « mémoire » est l'une de

ces stratégies. En groupe, des patients sont stimulés à l'aide d'exercices et de jeux, ou encore de simulation de la vie quotidienne. Autre exemple : les thérapies de réminiscence durant lesquelles les patients se remémorent et partagent ensemble des souvenirs du passé. L'effet de groupe est important, il stimule les interactions sociales. « *Néanmoins, la participation - pas toujours volontaire - à des ateliers de stimulation cognitive peut aussi être contre-productive en exacerbant l'anxiété de certains patients* », nuance Anne-Marie Ergis (►), chercheuse et professeur ►►

► Jean-François Dartigues : unité 897 Inserm - Université de Bordeaux, équipe Épidémiologie et neuropsychologie du vieillissement cérébral

► Carole Dufouil : unité 897 Inserm - Université de Bordeaux, équipe Épidémiologie et neuropsychologie du vieillissement cérébral

► Anne-Marie Ergis : université Paris-Descartes, Institut de psychologie, équipe Neuropsychologie du vieillissement

■ H. Amieva et al. *Brain*, 27 février 2014 ; 137 (4) : 1167-75

■ J.-F. Dartigues et al. *BMJ Open* juillet 2013 ; 3 (8) : e002998

■ C. Dufouil et al. *European Journal of Epidemiology*, mai 2014 ; 29(5):353-61

“ Il est possible de conserver, voire d'améliorer, les capacités cognitives des malades ”

Une zone dite de répit est consacrée aux aidants à l'hôpital de Moulins-Yzeure, dans l'Allier.



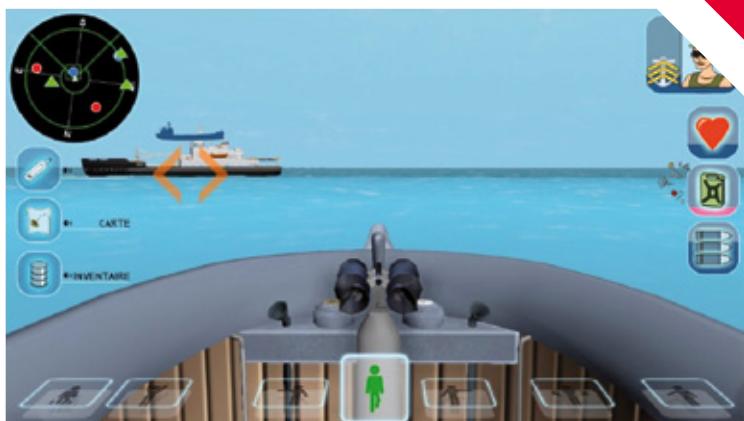
© RICHARDAMORET/REA

Serious game

Jeu vidéo à la fois ludique et pédagogique, informatif, ou encore avec un objectif d'entraînement

Az@GAME

Projet développé par le consortium regroupant le groupe informatique GENIOUS, le Centre mémoire de ressources et de recherche du CHU de Nice avec son équipe de recherche (EA CoBteK), l'Inria/Pulsar et l'IDATE.



Des jeux vidéo contre le déclin cognitif

Les nouvelles technologies peuvent jouer un rôle dans la préservation de la réserve cognitive. Ainsi des jeux vidéo dits sérieux (ou *serious game* (Serious game)) en anglais) sont spécifiquement développés pour stimuler les capacités cognitives de personnes souffrant de troubles cognitifs légers ou aux premiers stades de démence. C'est le but du projet Az@GAME (Az@GAME) : « Nous avons par exemple créé un jeu de bataille navale, X-Torp, qui s'appuie sur les technologies de capture de mouvement, précise Philippe Robert (Philippe Robert), responsable de l'équipe de recherche Cognition, comportement et technologie (CoBteK) à l'université de Nice Sophia-Antipolis. Le patient doit se mouvoir dans l'environnement pour jouer, ce qui induit une activité physique. Le jeu comporte aussi des phases de stratégie et de gestion qui stimulent les fonctions exécutives. » Par ailleurs, des épreuves de mémorisation et d'attention, introduites de façon ludique, permettent de mesurer l'évolution de la maladie. Et autre point important : « Les patients sont ravis de participer à ce type de stimulation », dixit Philippe Robert. Une étude américaine, publiée l'année dernière dans *Nature*, confirme d'ailleurs le potentiel des *serious game* dans l'amélioration des performances cognitives, mais aussi pour l'aide au diagnostic.

Philippe Robert : EA 7276-CoBteK/Université de Nice Sophia-Antipolis, CMRR de Nice, équipe Cognition, comportement, technologie
A. Anguera et al. *Nature*, 5 septembre 2013 ; 501 : 97-101

www.azagame.fr

►► de psychologie à l'université Paris-Descartes, à Paris. Le relais peut être pris par des interventions individuelles qui s'adaptent à la fois aux déficits et aux capacités cognitives résiduelles du malade. Les thérapeutes s'efforcent alors de préserver ce qui reste de facultés cognitives et de restaurer par palier certaines aptitudes voulues par le patient, par exemple se servir à nouveau d'un téléphone.

Par ailleurs, certains troubles cognitifs peuvent aussi être pris en charge par des spécialistes. Les patients atteints de démence sémantique peuvent voir leurs troubles du langage stabilisés, voire diminués, en consultant un orthophoniste. Il est aussi possible de stimuler la mémoire de personnes âgées atteintes de troubles cognitifs légers ou à des stades légers de démence. « Il existe plusieurs stratégies d'entraînement mnésique qui favorisent un encodage plus profond et facilitent le rappel, confirme la psychologue. Certaines



© ABB REPORTAGES/GRIEMEISEN FLORENCE - PHOTO EXTRAIT DE LA MÉDÉO D'ALZHEIMER

techniques se fondent sur l'association d'une information à une image mentale ou à un lieu connu, par exemple. »

Ses travaux sur cette pratique et son goût pour la scène ont conduit Anne-Marie Ergis à créer, en collaboration avec un metteur en scène israélien, Shuli Cohen, un atelier Théâtre et mémoire dans l'idée d'utiliser des techniques théâtrales de mémorisation sur des personnes affectées par la maladie d'Alzheimer : « Des méthodes fondées sur la répétition ou sur l'utilisation de mots-clés », précise Shuli Cohen, qui a déjà mené

une expérience similaire avec d'anciens soldats souffrant de stress post-traumatique. Pour cet atelier, le duo a recruté un groupe hétérogène constitué de personnes sans déclin cognitif et de malades d'Alzheimer, la majorité à un stade léger de démence. Les ateliers ont duré de trois à quatre mois avant la préparation d'un spectacle de théâtre. « Le spectacle s'est très bien passé, les acteurs étaient visiblement heureux d'être sur scène », commente le metteur en scène. Et cognitivement parlant, la réussite était aussi au rendez-vous. « Les résultats ont dépassé toutes nos espérances. La comparaison des tests passés par les patients avant et après l'atelier montre que la mémoire et l'attention des patients s'est améliorée »,

« La comparaison des tests passés avant et après l'atelier montre que la mémoire et l'attention des patients s'est améliorée »,

Le succès de ces théâtre-thérapies est également souligné par Anne-Marie Ergis : « Les patients sont ravis de participer à ce type de stimulation », dixit Philippe Robert. Une étude américaine, publiée l'année dernière dans *Nature*, confirme d'ailleurs le potentiel des *serious game* dans l'amélioration des performances cognitives, mais aussi pour l'aide au diagnostic.



proches les trouvent transformés : ils sont plus souriants, ils parlent plus et ont une meilleure estime d'eux. » Les thérapies non médicamenteuses peuvent donc avoir un impact important sur la qualité de vie des patients. Mais certaines sont sujettes à controverse et leur utilité est mise en doute. « En effet, ce type de prise en charge n'est pas standardisée, ni évaluée, comme le seraient des traitements pharmacologiques, commente Hélène Amieva,

Les mélodies et les mouvements dynamisent les patients et stimulent leur mémoire. Les souvenirs des musiques d'autrefois sont intacts malgré la maladie.

réel. » Avec son équipe, l'épidémiologiste a coordonné un essai clinique, comprenant 653 patients répartis dans quarante centres hospitaliers, baptisé ETNA-3, contrôlé et randomisé, pour évaluer trois thérapies non médicamenteuses - atelier mémoire, thérapie de réminiscence et thérapie individuelle - par rapport à un groupe contrôle. Les résultats seront disponibles à la fin de cette année. « Cela permettra de grandement progresser dans la prise en charge des patients », estime la chercheuse.

Des pronostics revus à la baisse

La prise en charge des démences a donc beaucoup évolué. Les patients peuvent désormais avoir prise sur certains facteurs pour limiter leur perte d'autonomie, avec certains bénéfices sur leur qualité de vie. La recherche thérapeutique, quant à elle, se mobilise. Ainsi, le G8, rassemblant les huit plus grandes puissances économiques, s'est engagé à financer la recherche afin de trouver un traitement aux maladies du déclin cognitif avant 2025. Par ailleurs, la vague de démence tant redoutée pourrait être moins importante que prévu dans les années à venir. La population française a, en effet, connu un accès grandissant aux études et aux loisirs depuis la seconde moitié du XX^e siècle, ce qui favorise une réserve cognitive importante. Associée

à un contrôle des risques cardiovasculaires, cette hausse globale du niveau socio-culturel pourrait faire baisser de manière significative l'incidence des démences dans les années à venir. « C'est la meilleure nouvelle de toute ma carrière », se réjouit Jean-François Dartigues. Globalement, les perspectives sont donc plus optimistes qu'il y a quelques années. Il est permis d'espérer que le déclin cognitif pathologique ne soit plus une fatalité. ■

Simon Pierrefixe



→ **Tant de choses à dire Art thérapie et ateliers artistiques**

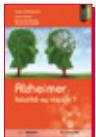
France Alzheimer et maladies apparentées
septembre 2014, Cherche Midi, 108 p., 19 € (prix de souscription : 13 € jusqu'au 10/9)

Comment, chez les personnes malades, encourager la créativité, nourrir le lien social, susciter l'imagination, favoriser toutes les formes de communication sans oublier procurer du bien-être ?

À paraître :

→ **Mémoire et oubli**
Francis Eustache (dir.)
octobre 2014, Le Pommier, coll. Essais & Documents, 160 p., 15 €

Transdisciplinaire, ce livre, première production de l'« Observatoire B2V de la mémoire », a pour enjeu de fournir des perspectives croisées sur ce duo « Mémoire et oubli ».



→ **Alzheimer, fatalité ou espoir ?**

Francis Eustache, Gaëlle Chetelat, Béatrice Desgranges, Vincent de La Sayette
2015, Le Muscadier, coll. Choc santé/Inserm, 128 p., 9,90 €
Disponible sur www.muscadier.fr [10/9/2014]

Une synthèse des connaissances les plus récentes sur la maladie d'Alzheimer



© SHULI COHEN

Le spectacle *Souvenirs d'enfance à la manière de Je me souviens* de Georges Perec, par l'atelier Théâtre et mémoire d'Anne-Marie Ergis et Shuli Cohen, à Issy-Les-Moulineaux

La mélodie d'Alzheimer
coproduction ABB Reportages/Inserm 2013, réalisée en partenariat avec l'association Pour Que l'Esprit Vive, la Sacem, la CNSA et l'association Ose.

Photos p. 22-23, 24 et 34-35 extraits du film, avec l'aimable autorisation de la réalisatrice, Anne Bramard-Blagny



www.serimedis.inserm.fr



Dossier Alzheimer sur
www.inserm.fr