



MÉMOIRE ET OUBLI

VIELLISSEMENT ET MALADIE D'ALZHEIMER

- 21 septembre del 2023 a les 8 del vespre
- Sala d'actes del Centre Cultural La Llacuna, Andorra la Vella
- En motiu del Dia internacional de la malaltia d'Alzheimer



Gina Devau Lenzi-Casal

Doctora en Neurociències i investigadora a la Universitat de Montpellier

▲ CURRÍCULUM

Gina Devau Lenzi-Casal, filla de Casa Call de Canillo. Després que els pares marxessin cap a França, va realitzar els estudis superiors i doctorat a França, sense perdre les arrels canillenques. Casada amb Bernard Devau, té un fill, Nicolas i una filla, Diane.

És doctora en neurociències, investigadora i professora a la Universitat de Montpellier, amb les titulacions: Enseignement des Neurosciences en Licence et Master. Encadrement de stages et de Thèses. Doctorat 1984 Université Claude Bernard Lyon. Habilitation à Diriger des Recherches 2004 Université de Montpellier.

Gina, es dedica a la recerca, al Laboratoire Mécanismes Moléculaires dans les Démences Neurodégénératives MMDN Inserm U1198_UM_EPHE, de l'Institut National de la Santé i la Recerca Mèdica, a la docència, a la facultat de Ciències de la Universitat de Montpellier, i a la divulgació científica, presidint l'associació La Comédie des Neurones.

Els seus treballs de recerca a la Unitat INSERM U1198, es refereixen a les modificacions del cervell induïdes per l'envelliment i la malaltia d'Alzheimer. El seu tema de recerca es basa en les modificacions d'expressió dels gens en el decurs de l'envelliment cerebral i de la malaltia d'Alzheimer. Els seus objectius de recerca principals són: Diferenciar l'envelliment fisiològic i la malaltia d'Alzheimer per una aproximació transcriptòmica, de seqüenciació d'alt dèbit (NGS), en el microcebus primat lemurià, model natural de la malaltia d'Alzheimer. Explorar els transcriptomes per detectar les modificacions d'expressió més significatives. Establir els perfils d'expressió dels gens més específics de cada grup, adults joves, envellits sans et primats Alzheimer-like. Comprendre les modificacions per l'estudi de les xarxes d'interaccions en les quals intervenen les modificacions d'expressió gènica.

És membre del Groupe de Réflexion sur la résilience amb Boris Cyrulnik i és membre de l'Institut Transdisciplinaire d'Etude du Vieillessement (ITEV) de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes.

Pel que fa la divulgació científica, és una dels fundadors de La Comédie des Neurones. Els seus objectius

principals són: Fer descobrir al gran públic els avenços en la recerca en Neurociències i els progressos en els tractaments de les malalties neurològiques i psiquiàtriques a fi de fer comprendre millor: com el nostre cervell es desenvolupa, es modifica i envelleix en el curs de la vida; quines funcions emplena i quins son els seus límits i disfuncions. Han creat l'Association La Comédie des Neurones el 2015 amb la missió d'organitzar esdeveniments científics en forma de conferències, de debats, de projecció de pel·lícules, de tallers dedicats als escolars, Bar des Sciences, exposicions, i moltes altres formes d'animacions científiques destinades al gran públic de totes les edats, o als escolars. Organitzen cada any la Semaine du Cerveau a Montpellier i treballem en partenariat amb l'AGORA des Savoirs de Montpellier, i els médiateurs Scientifiques, Co-Sciences, Kimyio,...

És membre de les societats següents: Société des Neurosciences Française, Société des Neurosciences Européennes, Societat Andorrana de Ciències (SAC), Présidente de La Comédie des Neurones.

Resum

L'esperança de vida ha continuat millorant durant els últims 50 anys. Aquest és un dels avenços més importants de les nostres societats modernes. Tanmateix, les malalties associades a l'envelliment també augmenten. Una de les més freqüents és la malaltia d'Alzheimer. És una malaltia neurodegenerativa complexa i progressiva, els principals símptomes de la qual estan lligats a la pèrdua de memòria.

Aquests trastorns de la memòria afecten les funcions cognitives, les referències espacio-temporals i la vida emocional i social. Aquests grans trastorns dificulten la vida quotidiana del pacient. Això planteja preguntes sobre les conseqüències de la pèrdua de memòria per entendre millor la malaltia d'Alzheimer. Com millorar la vida de les persones malaltes perquè aquesta malaltia, amb forts trastorns cognitius i emocionals, també repercuteix en la vida de les persones properes. La família i els cuidadors hi han de contribuir. La tasca és pesada perquè la malaltia avança al llarg de diversos anys i fins i tot durant diverses dècades. És per això que les polítiques socials han de posar en marxa relleus per ajudar els cuidadors i formar professionals especialitzats.

Aquesta malaltia ens pot afectar a tots. El seu origen és multifactorial. Alguns riscos són familiars i transmissibles. Altres riscos estan relacionats amb el medi ambient i l'estil de vida. No hi ha determinisme sinó una convergència de factors que augmenta el risc de la malaltia. Alguns factors no es poden modificar, com els gens o l'edat. Altres es poden modificar en els nostres hàbits de vida, com la dieta, l'exercici físic, el son, l'activitat social i relacional. També és molt important l'estimulació cognitiva i sensorial i, sobretot, l'interès i el plaer que tenim en totes les nostres activitats.

Résumé

L'espérance de vie n'a cessé de s'améliorer ces 50 dernières années. C'est un des plus grands progrès de nos sociétés modernes. Cependant, les maladies associées au vieillissement ont aussi d'augmenter. Une des plus fréquente est la maladie d'Alzheimer. C'est une maladie neurodégénérative complexe et évolutive dont les principaux symptômes sont liés à des pertes de mémoire. Ces troubles de mémoire affectent les fonctions cognitives, les repères spatio-temporels, et la vie affective et sociale. Ces troubles majeurs handicapent la vie de tous les jours du malade. Cela nous interroge sur les conséquences d'une mémoire défaillante pour mieux comprendre la maladie d'Alzheimer. Comment améliorer la vie des personnes malades car cette maladie, avec des troubles cognitifs et émotionnels forts, impacte aussi la vie des personnes proches. La famille, les aidants et les soignants sont mis à contribution. La tâche est lourde car la maladie progresse sur plusieurs années et même sur plusieurs dizaines d'années. C'est pour cela que les politiques sociales doivent mettre en place des relais pour aider les aidants et former des professionnels spécialisés.

Cette maladie peut nous toucher tous. Son origine est multifactorielle. Certains risques sont familiaux et transmissibles. D'autres risques sont environnementaux et liés au mode de vie. Il n'y a pas de déterminisme mais une convergence de facteurs qui augmente le risque de la maladie. Certains facteurs ne sont pas modifiables comme les gènes ou l'âge. D'autres peuvent être modifiés dans nos habitudes de vie comme l'alimentation, l'exercice physique, le sommeil, l'activité sociale et relationnelle. Les stimulations cognitives et sensorielles sont aussi très importantes et surtout, l'intérêt et le plaisir que nous prenons dans toutes nos activités.

Introduction

Les études démographiques indiquent que l'espérance de vie n'a cessé d'augmenter ces dernières décennies. L'espérance de vie est la moyenne de la durée de vie d'une espèce. Pour la population humaine en 2023, elle est de 82,3 ans en France et de 83,5 ans en Andorre (www.andorrapartner.com). Pour les femmes elle est de 85,7 ans et pour les hommes de 80 ans (www.insee.fr/fr/statistiques/2416631; www.data.gouv.fr). Cette différence de genre tend à s'atténuer d'année en année car elle dépend des conditions de vie. De nos jours, il y a une forte augmentation des personnes de plus de 90 ans. De plus en plus de centenaires atteignent 112-115 ans. Cependant, la doyenne de l'humanité reste à ce jour, Jeanne Calment qui vécut 122 ans (1885-2097). C'est le record humain validé de longévité. La longévité est la durée de vie maximale d'un être vivant pour laquelle il est biologiquement programmé dans des conditions optimales en absence de maladie ou d'accident. Nous ne savons pas à ce jour et ne pouvons pas prédire qu'elle sera la longévité des humains dans le futur.

L'augmentation démographique des personnes âgées est liée à une amélioration des conditions de vie de la population : éducation, alimentation, hygiène, suivi médical, amélioration de la santé... Mais elle peut aussi diminuer lorsque les conditions deviennent défavorables comme lors de pandémie, de canicule, de grand froid, de guerres... Aux USA, à cause du Corona Virus Disease (COVID), l'espérance de vie a chuté de 2,7ans. Cette augmentation de l'espérance de vie modifie les équilibres démographiques avec de fortes conséquences sociales, sociétales et économiques. Elle s'accompagne aussi d'une augmentation des maladies associées au

vieillessement. En ce qui concerne le vieillissement cérébral, la maladie la plus fréquente associée à l'âge est la maladie d'Alzheimer. Elle atteint plus d'un million de personnes en France, soit environ 17% des personnes de plus de 75 ans (www.vaincrealzheimer.org). Nous pouvons nous demander si une augmentation de la longévité aurait un impact sur le vieillissement cérébral et s'accompagnerait de détérioration cérébrale comme la dégénérescence de type d'Alzheimer. Ce n'est pas ce que nous montre les études démographiques sur le vieillissement. Les personnes très âgées conservent le plus souvent de bonnes capacités cérébrales nous indiquant que le cerveau est un organe qui peut bien vieillir. Une majorité de personnes centenaires partagent un tempérament positif malgré leurs différences (Bangen et al., 2014). Elles sont connectées au présent, curieuses, suivent l'actualité et restent informées. Elles sont sociables et ouvertes sur leur environnement et restent confiantes et optimistes. Inversement, l'isolement, le repli social et l'ennui sont des facteurs négatifs, délétères qui accélèrent le déclin cérébral.

Le vieillissement

Le vieillissement est un processus complexe lent et progressif qui évolue au cours de la vie. Pour chaque personne, le vieillissement dépend de sa propre histoire de vie, de son patrimoine génétique, de ses expériences, de ses pathologies et de ses conditions de vie. Un vieillissement harmonieux est marqué par une réorganisation optimale des ressources cérébrales au cours de l'avancée en âge.

Cela s'accompagne d'avantages et d'inconvénients. Les expériences vécues, les connaissances acquises, les savoirs, les savoir-faire ainsi que les savoir-être sont des avantages. Les anciens acquièrent plus de modération et de patience avec l'âge. C'est ce qui contribue à les qualifier de « sages ». Pourtant, ils ont aussi des vulnérabilités, au niveau physiologique car le vieillissement cellulaire modifie le métabolisme. Cette sénescence cellulaire accélère la perception de fatigue et accroît le temps de récupération. La mobilité et les gestes deviennent plus lents. Les pertes d'équilibre augmentent les risques de chutes. Les systèmes sensoriels, en particulier la vision et l'audition, sont diminués par l'âge. Les gestes de précision sont gênés par les difficultés visuelles. La presbycousie, surdité liée à l'âge, rend plus difficile la communication et donc la sociabilité. Au niveau cérébral, les modifications de la plasticité et de la flexibilité perturbent l'attention, la mémoire immédiate et les nouveaux apprentissages. Le système immunitaire devient lui-aussi plus défaillant rendant plus vulnérables les personnes âgées aux infections et à différentes pathologies.

Parmi les pathologies associées au vieillissement, les maladies neurodégénératives deviennent plus fréquentes. Elles sont insidieuses car elles commencent plusieurs années avant que n'apparaissent les symptômes. Les indices passent inaperçus jusqu'au moment où les systèmes régulateurs et compensateurs ne peuvent plus compenser et que les symptômes majeurs

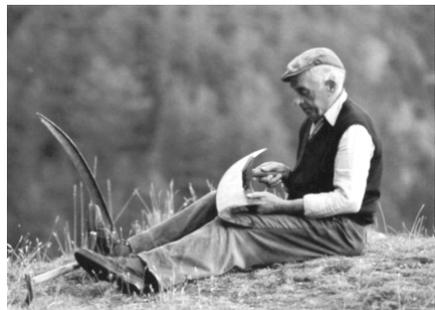


Photo de Jaume Rib  . *Plenituds*, 1991

apparaissent. Les pathologies sont alors détectées mais de manière tardive. C'est le cas de la maladie d'Alzheimer. Pour celle-ci, les symptômes les plus marquants sont les pertes de mémoire. Elles perturbent la vie quotidienne. Il est donc important de mieux connaître et comprendre la mémoire, son fonctionnement et ses implications.

La mémoire

La mémoire est une fonction ancestrale car elle est indispensable à la survie de tout être vivant. Elle permet de garder une trace des expériences vécues, d'apprendre, de reconnaître les dangers et ainsi de les éviter. Au cours de l'évolution, différentes formes de mémoire sont apparues. Elles ont évolué depuis des cellules jusqu'à des structures spécialisées et complexes comme le cerveau. Cette évolution de la mémoire a fortement

participé à l'évolution des fonctions cognitives, notamment chez nous les humains. La mémoire permet de garder des informations et de les utiliser pour adapter nos comportements en fonction de chaque situation vécue. Elle est aussi indispensable pour anticiper et préparer le futur qu'il soit proche ou lointain. Toutes ces activités liées à la mémoire sont donc sous-tendues par des activités cérébrales. D'où l'importance de mieux connaître le cerveau et son fonctionnement pour mieux comprendre la mémoire.

Le fonctionnement de la mémoire se déroule en 3 étapes clés. La première étape correspond à l'encodage des informations pour qu'elles puissent être traitées par les neurones qui forment des traces mnésiques appelées engrammes. Ceux-ci seront consolidés dans une seconde étape. Cela permettra de les stocker pour une durée qui pourra s'étendre de quelques minutes à toute une vie. Enfin, une troisième étape permet de récupérer les informations stockées pour qu'elles deviennent utiles. Pour cette restitution, le cerveau de manière consciente ou inconsciente sélectionne les informations les plus pertinentes dans un ensemble d'informations disponibles pour répondre et s'adapter à un contexte ou à une situation particulière.

Toutes les informations sont traitées en intégrant des références de lieu et de temps. Le « où » et le « quand » sont essentiels. De plus, la mémoire cérébrale ne traite pas un élément unique mais traite un ensemble d'informations. Elle est associative et sélective. A partir des différentes stimulations sensorielles simultanées, l'activité cérébrale associe différentes informations pour former un ensemble cohérent et significatif. Ainsi pour le langage, la mémoire associera les sons pour en faire des mots et des phrases ayant une signification cohérente. Pour une fleur comme un narcisse, les informations visuelles de formes et de couleurs seront associées à des odeurs tandis que pour des fruits, comme les framboises ou les oranges, les informations visuelles seront aussi associées à des goûts. Au fur et à mesure de nos expériences et de nos apprentissages, nous construisons une réserve cognitive de savoirs et de savoir-faire. Cette



Image extraite de « Arrugas » Paco Roca, 2012

réserve cérébrale s'enrichit tout au long de la vie. Selon leur traitement, les informations seront stockées pour des durées différentes. Nous sommes tous conscients d'avoir une mémoire à court terme et une mémoire à plus long terme. La mémoire à plus court terme est une mémoire sensorielle perceptive. Elle est inconsciente et ne dure que quelques centaines de millisecondes. Une autre mémoire inconsciente est la mémoire de travail, c'est par exemple ce qui nous permet de parler ou de lire en retrouvant et en comprenant les mots que nous lisons, que disons ou que nous entendons.

Nous avons une mémoire consciente de courte durée, de quelques secondes, quelques minutes ou quelques heures. Elle nous permet de retenir en moyenne de 8 à 12 items. C'est par exemple pour cela que les numéros de téléphone d'urgence n'ont que 3 chiffres pour être facilement mémorisés. La répétition, où les émotions fortes comme la peur permettent de transformer une mémoire à court terme en mémoire à long terme. Différents cas d'amnésies ont permis de différencier deux types de mémoire à long terme, une mémoire implicite et une mémoire explicite.

La mémoire implicite est une mémoire des habitudes et des automatismes acquises par la répétition comme l'apprentissage des tables de multiplication ou les règles de grammaire. C'est aussi une mémoire des apprentissages moteurs comme l'acquisition de l'équilibre quand on apprend à faire du vélo, du ski, du patin à glace, ou du skateboard... mais aussi l'apprentissage des gestes pour taper sur un clavier ou jouer d'un instrument de musique ou conduire une voiture. Cette mémoire procédurale est une mémoire du savoir-faire difficile à expliquer avec des mots. Lorsqu'elle est acquise, elle est bien consolidée pour un très long terme.

La mémoire explicite est une mémoire qui s'acquiert et se restitue par le langage. Ce sont les connaissances et les savoirs que nous apprenons. Les connaissances partagées par une société constituent notre culture. Elle peut être universelle ou appartenir à une communauté et

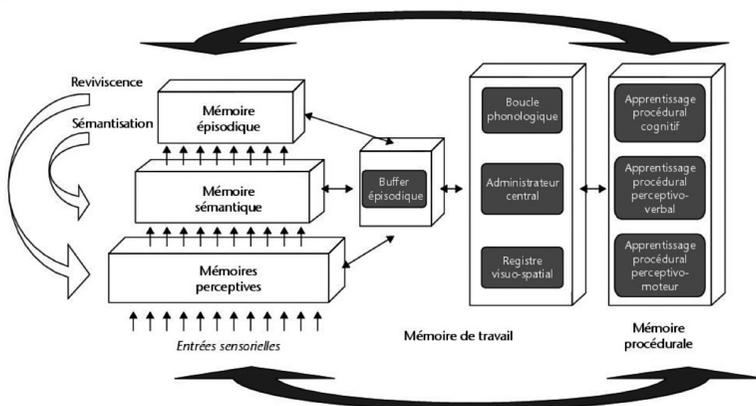


Figure 1 Modèle « Mnésis » d'interaction entre les différents types de mémoire de F. Eustache et collaborateurs

être spécifique d'un groupe humain comme une langue ou une coutume. Et enfin, une mémoire personnelle qui n'appartient qu'à chacun d'entre nous. Cette mémoire autobiographique est appelée mémoire épisodique car elle correspond aux épisodes de notre vie. C'est le récit unique de nos expériences, de nos apprentissages et de nos émotions. La mémoire se décline donc en plusieurs types avec des activités cérébrales distinctes cependant elles interfèrent les unes avec les autres. Un modèle « Mnésis » a été proposé par F. Eustache et B. Desgranges (Figure1, F. Eustache et al, 2016). Les mémoires perceptives à partir des entrées sensorielles communiquent avec la mémoire explicite sémantique et la mémoire procédurale pour interagir avec la mémoire épisodique.

Plusieurs facteurs conscients et inconscients permettent de consolider à long terme les données mémorisées. Parmi les facteurs inconscients, une certaine intensité et une durée suffisante des stimulations sensorielles sensibles, motrices et cognitives sont nécessaires pour mémoriser. L'intensité des émotions quelles soient positives comme la joie ou négatives comme la peur consolide la trace mnésique. Une grande frayeur face à un danger est enregistrée pour un très long terme. Enfin, un processus physiologique, le sommeil joue un rôle majeur pour consolider les informations. Pendant le sommeil paradoxal, l'activité cérébrale est aussi intense que pendant l'éveil. Les informations intégrées pendant l'éveil sont traitées pour consolider les apprentissages et les nouveautés. C'est pour cela que le sommeil est indispensable chez les enfants mais aussi chez les adultes. Nous pouvons aussi favoriser la mémorisation en agissant de manière consciente et volontaire sur l'attention, la répétition, la motivation ou les associations mnémotechniques.

Après avoir été traités par les aires corticales sensorielles et/ou motrices, les messages nerveux sont dirigés vers un ensemble de structures formant le système limbique. Deux structures sont fortement impliquées dans la mémoire et les émotions : l'amygdale cérébrale et l'hippocampe (Figure 2). L'amygdale est activée par les émotions fortes et la nouveauté. L'hippocampe est impliqué dans la mémoire spatiale. L'activité des cellules de lieu ainsi que les cellules de la grille spatiale nous permettent de nous repérer et de nous diriger dans l'espace mieux qu'un GPS. Après le traitement par les amygdales et l'hippocampe, les informations sont redistribuées dans le cortex cérébral et les structures sous-corticales sous la forme de réseaux neuronaux.

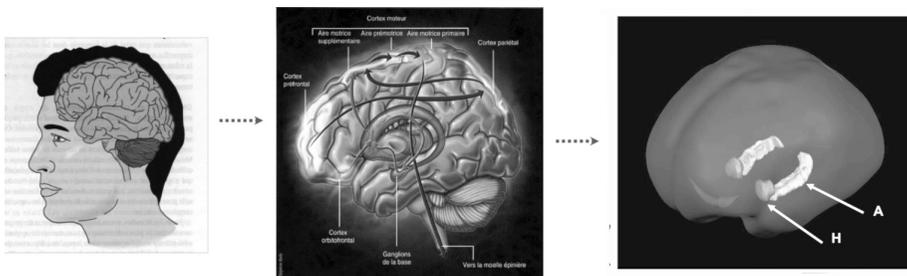


Figure 2 Schémas anatomiques montrant la localisation de l'Hippocampe en vert (H) et des amygdales bleu (A) localisé dans la partie interne du lobe temporal

Ces ensembles de neurones codent pour un souvenir en s'activant en même temps. C'est un modèle proposé par D. Webb il y a presque 80 ans puis confirmé par l'avancées des études en neurosciences. Ces réseaux neuronaux sont plastiques. De nouveaux réseaux se construisent et se modifient tout au long de la vie. Ce ne sont pas les corps cellulaires des neurones qui changent car ils ne peuvent se diviser pour former de nouveaux neurones. Ce sont leurs prolongements qui en fonction de l'activité nerveuse forment de nouvelles connections au niveau des synapses formant ainsi de nouveaux réseaux. Dans le cerveau, le nombre de synapses est très important, de l'ordre de 100 000 milliards. Certaines synapses sont pérennes et d'autres plus labiles. Cette dynamique de réorganisation est permanente. Les souvenirs sont en permanence modifiés par de nouvelles informations, les nouvelles expériences et les nouveaux apprentissages. C'est ce qui permet d'apprendre tout au long de la vie même au cours d'un vieillissement physiologique. Cette activité cérébrale cognitive s'avère protectrice en cas de défaillance.

Parmi les facteurs qui interviennent dans la mémorisation et qui sont fragilisés par le vieillissement, il y a l'attention. C'est un processus impliqué dans le traitement de l'information par la capacité à sélectionner, à organiser et à acquérir des informations pertinentes. L'attention est une fonction exécutive qui permet de faire une tâche sélective en fonction d'informations déjà mémorisées, de mémoire de travail et d'information sensorielle. La concentration permet de focaliser l'attention en facilitant l'exécution et la mémorisation. Inversement, les nombreux distracteurs attentionnels diminuent les capacités de mémorisation. De même, une pluralité et diversité d'informations simultanées perturbent l'attention et donc la mémorisation.

La mémoire est indispensable mais nous sommes bombardés en permanence par un déluge d'information qui deviendrait néfaste. Le rôle du cerveau est donc de trier et de sélectionner les informations les plus pertinentes. C'est pour cela que l'activité cérébrale s'accompagne aussi d'oubli en régulant le traitement cellulaire des informations. Par exemple, l'hyperplasticité synaptique diminue les capacités de consolidation des réseaux neuronaux. La diminution d'activité cérébrale provoque également des pertes de mémoire. Cependant, une réactivation de stimulations nerveuses peut redéclencher les processus de mémorisation. Certains processus sont donc réversibles. Ce qui n'est pas possible lorsque le cerveau est endommagé par des lésions ou des maladies neurodégénératives. Dans ces pathologies, c'est la perte massive et continue des neurones qui provoquent les pertes de mémoire. Ceci touche de personnes âgées mais cela peut aussi survenir à tout âge, chez des jeunes et des adultes à la suite de traumatismes, de blessures, d'accident vasculaire, d'hypoxie qui lésent le tissu cérébral notamment au niveau de l'hippocampe ou du cortex cérébral.

L'évolution des fonctions de mémorisation ont été très importantes pour développer les fonctions cognitives pour toutes les espèces vivantes. Chaque cerveau humain est constitué des mêmes structures que celles de tous les vertébrés. Nous sommes très proches au niveau génétique et cérébral des grands primates. Pourtant, le cerveau et la mémoire sont unique pour chacun d'entre nous. Chaque cerveau se construit à partir d'informations génétiques transmises par les parents et se modèle au fur et à mesure de notre histoire de vie, de nos expériences, de nos apprentissages, de nos habitudes, de nos émotions, de nos interactions avec l'environnement. Tous ses facteurs participent à former notre personnalité, notre bien-être et/ou nos maladies.

La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est la maladie neurodégénérative associée à l'âge dont la fréquence a fortement augmenté au cours du XX^{ème} et XXI^{ème} siècle en relation avec l'augmentation de l'espérance de vie. En France en 2023, environ un million de cas ont été diagnostiqués. La fréquence de la MA augmente avec l'âge, elle atteint 17% chez les personnes de plus de 75 ans. Cette pathologie est plus fréquente chez les femmes. Elle a été nommée ainsi en référence à Aloïs Alzheimer. Ce neurologue et anatomopathologiste allemand suivit une patiente Madame Auguste Deter atteinte des symptômes de la maladie. Ceux-ci se caractérisaient par des troubles de mémoire qui modifiaient son comportement et provoquèrent une démence. Après le décès de la patiente, Alzheimer pratiqua une analyse histologique du cerveau d'Auguste Deter qui mit en évidence des agrégats (Alzheimer, 1906 ; Assal, 2019 ; Vatanabe et al, 2020). Ces lésions constituent les plaques séniles et les dégénérescences fibrillaires (DNF) caractérisent encore aujourd'hui la maladie (Figure 3). Depuis plusieurs décennies, les analyses biochimiques ont montré que les plaques séniles extracellulaires sont constituées principalement par l'agrégation du peptide bêta-amyloïde et que les DNF sont constituées majoritairement par la protéine Tau hyperphosphorylée.

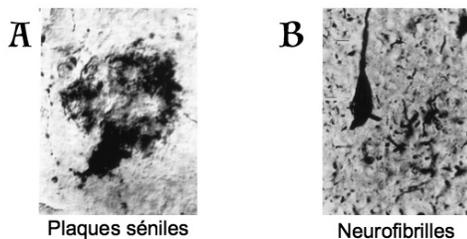


Figure 3 Les agrégats qui envahissent le cortex cérébral sont les plaques séniles (A) constituées de peptides bêta-amyloïde et de dégénérescences neurofibrillaires (B) formées de protéine Tau hyperphosphorylée

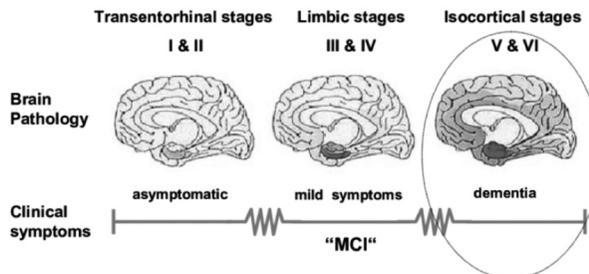


Figure 4 Schéma montrant la progression des agrégats toxiques dans le cerveau au cours de la maladie d'Alzheimer d'après les VI stades décrits par Braak et Braak (1991). MCI (mild cognitive impairment) ou troubles cognitifs modérés. La pathologie commence dans le lobe temporal près de l'hippocampe puis envahit progressivement tout le cerveau

Les études histologiques ont montré la progression des agrégats protéiques dans le cerveau (Figure 4, Braak et al., 1991). Les études par imageries cérébrales ont révélé l'atrophie de l'hippocampe et du cortex cérébral (Josephs et al., 2017).

Les symptômes les plus caractéristiques de la MA sont des troubles de mémoire qui deviennent de plus en plus fréquents perturbant la vie quotidienne. La perte commence par des altérations de mémoire d'informations récentes puis de souvenirs de plus en plus anciens. Les pertes de mémoire provoquent des troubles du langage, des pertes de repères spatiaux et temporels qui provoquent une désorientation, des oublis incohérents.

Au cours du temps, les troubles du langage, l'aphasie, s'aggravent ainsi que les troubles de compréhension indiquant la progression de la maladie. Les troubles de reconnaissance, l'agnosie, deviennent de plus en plus fréquents. La maladie se développe par stades successifs en commençant par d'un stade précoce asymptomatique, puis se succède des troubles cognitifs modérés qui deviennent de plus en plus sévères pour se terminer par un stade avancé de démence (Jack et Holtzman., 2013). Ce dernier stade s'accompagne d'une perte totale d'autonomie. La personne nécessite alors une assistance permanente pour l'aider dans sa vie quotidienne. L'avancée de la MA provoque chez les personnes des modifications de comportement liées aux problèmes de communication et à l'altération des fonctions cognitives. Le déclin des fonctions de mémoire, de langage, de repérage spatial est en relation avec la progression des lésions cérébrales. Ce sont des agrégats protéiques qui s'accumulent dans le cerveau. Cette agrégation de protéines commence bien avant l'apparition des symptômes dans le stade asymptomatique qui reste difficile à détecter.

Les origines de la maladie sont complexes. Les formes à plus fort risque sont les formes familiales transmissibles qui impliquent des mutations sur les gènes du précurseur du peptide bêta-amyloïde (APP) et les présénilines PSEN1 et PSEN2 (Guyant-Maréchal et al., 2009). Les symptômes apparaissent de manière plus précoce et évoluent plus drastiquement. Ces formes héréditaires représentent moins de 2% des malades. Cela signifie que pour 98% des cas dits sporadiques, l'origine de la MA reste encore mal connue.

La compréhension de cette maladie reste un défi scientifique et médical. Elle implique des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. Les études génétiques ont montré que des gènes pouvaient jouer un rôle significatif sur la MA. Le variant avec l'allèle E4 du gène Apolipoprotéine (APOE) induit un risque important de développer une MA (risque x11). De nombreux autres gènes peuvent aussi intervenir dans la pathologie (Jung et al., 2018). Cependant, les variations d'un seul gène ne semblent pas suffisantes, c'est une combinaison de variations qui augmente le risque de développer la MA. Les données concernant les gènes sont mises à jour sur le site Alzgene (<https://www.alzforum.org/alzgene>) qui constitue une banque riche en ressources d'information. Des modifications épigénétiques et des facteurs contrôlant l'expression des gènes contribuent de manière importante au processus pathologique. Des profils d'expression des gènes différenciant l'état pathologique du vieillissement physiologique ont été montrés chez l'humain et chez des primates non-humains (Lu *et al.* 2004, 2014 ; Loerch et al., 2008 ; Abdel Rassoul et al., 2010.,).

D'autres pathologies ont des symptômes communs avec la maladie d'Alzheimer. Elles partagent des processus communs des maladies neurodégénératives progressives avec des agrégations

de protéines qui évoluent vers des troubles cognitifs et vers une démence. Ce sont les maladies apparentées à la maladie d'Alzheimer comme la maladie à corps de Levy, la maladie de Pick, la démence vasculaire, la démence fronto-temporale, la maladie de Huntington... Cependant, les protéines agrégées et les structures cérébrales sont différentes et spécifiques pour chaque pathologie.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer se fait après la prise de conscience par la personne et surtout par l'entourage proche de troubles de mémoire de plus en plus importants et fréquents. Des tests neuropsychologiques évaluent les troubles de mémoire pour définir quel type de mémoire est le plus affecté. Des questionnaires sur la vie quotidienne évaluent les capacités d'autonomie. Les images cérébrales donnent plusieurs indications. Elles permettent de mesurer le volume de l'hippocampe et l'épaisseur du cortex cérébral. Les IRM fonctionnelles (Imagerie par Résonance Magnétique) indiquent la consommation d'oxygène ou de glucose par le cerveau. Les PET-Scan (Tomographie par Emission de Positons) avec un agent marquant les agrégats protéiques comme le PIB (Pittsburg compound) détectent la quantité de plaques agrégées. Enfin, des dosages dans le liquide céphalorachidien détectent la concentration de peptide amyloïde et de protéine Tau hyperphosphorylé (phosphoTau). Chez les malades, le taux de peptide amyloïde décroît puisque le peptide reste agrégé dans les plaques séniles alors que le taux de phosphoTau augmente car il est libéré par les neurones lésés. Enfin, des dosages biochimiques permettent de rechercher les marqueurs de L'APOE4 ainsi que le déficit de la vitamine B12. Cependant, les dosages sanguins ne permettent pas encore de détecter le peptide bêta-amyloïde.

Parmi les facteurs susceptibles de déclencher la maladie d'Alzheimer, il y aurait : des lésions vasculaires cérébrales (Sery et al., 2013), des microhémorragies de l'hypertension artérielle, de l'hypoxie, un dysfonctionnement mitochondrial, un taux de cholestérol sanguin trop élevé (hypercholestérolémie), du diabète, du stress, un trauma crânien, des abus de consommation de benzodiazépines ou de psychotropes... La liste des facteurs de risques est longue. Elle concerne notre mode de vie. Ce sont des facteurs sur lesquels il est possible d'agir et d'intervenir pour de la prévention puisqu'il n'y a pas encore de traitement curatif. Les médicaments utilisés depuis les années 1980 ont ciblés surtout l'acétylcholine, un neurotransmetteur modulateur dans l'activité neuronale impliquée dans la mémoire et l'attention. Les molécules comme le donepezil (Aricept) ou la rivastigmine (Exelon) ou la galantamine (Reminyl) sont des anti-cholinestérasiques. Ils empêchent la dégradation de l'acétylcholine par les acétylcholinestérasés. Puis dans les années 1990, la mémantine (Ebixa) antagoniste partiel, a ciblé le glutamate, neurotransmetteur impliqué dans les processus de mémoire dans le cortex cérébral et dans l'hippocampe. Ces médicaments ont un effet très modéré sur les symptômes (Barnes et Yaffe, 2011). Des recherches concernant l'utilisation d'anticorps dirigés contre le peptide bêta-amyloïde sont en cours depuis 20 ans. Plusieurs sont dans des essais cliniques. D'autres essais d'anticorps concernent la protéine Tau hyperphosphorylée. Les médicaments ayant peu d'effet, ils ne permettent pas une amélioration significative de la qualité de vie quotidienne. Les thérapies non médicamenteuses et les ateliers sont des alternatives efficaces pour retarder ou ralentir la progression de la maladie. Mais chaque malade a une évolution personnelle de la maladie et pour cela, la prise en charge doit être adaptée. Les associations de familles sont des relais de soutien et d'information.

Cette maladie affecte le malade mais aussi son entourage car les pertes de mémoire conduisent à la dépendance lourde pour les proches. Les incohérences deviennent de plus en plus fréquentes et impactent les fonctions exécutives comme le langage et la motricité. La mémoire spatiale est affectée provoquant la désorientation. La personne se perd dans son quartier. Dans le stade modéré, les aide-mémoires, l'ordinateur, les carnets de notes, peuvent aider et se substituer à la mémoire défaillante. Mais cela ne dure qu'un temps. Le repérage temporel est lui aussi perturbé. La vie quotidienne devient un défi. Comment se servir du téléphone en cas de danger ? Chaque événement marquant émotionnel comme un deuil, un accident de santé ou un changement d'environnement aggrave la maladie. Celle-ci n'ayant pas de traitement curatif à ce jour, l'important reste l'amélioration de la qualité de vie des malades. Cela se traduit par une capacité à sécuriser, à garder le contact et à apaiser le plus longtemps possible le malade. En effet, les personnes atteintes restent longtemps sensibles à la communication non-verbale. Progressivement, la démence s'installe ainsi que la dépendance.

La prévention pour améliorer la qualité de vie au cours du vieillissement

Le mode de vie tout au long de la vie d'adulte a un effet significatif sur le ralentissement du déclin cognitif au cours du vieillissement normal (Klimova et al., 2017). Nos habitudes de vie sont acquises à partir du milieu familial, professionnel ou social. Plusieurs facteurs influencent le vieillissement. Ils participent et interagissent dans une action préventive. Ces comportements sont modifiables tout au long de la vie, s'acquièrent par apprentissage et deviennent des habitudes de vie bénéfiques au cours du vieillissement. Ces facteurs n'empêchent pas l'apparition de la maladie mais peuvent retarder l'apparition des symptômes et ralentir le déclin des capacités cognitives et motrices. Certains facteurs sont non modifiables comme le patrimoine génétique, l'âge ou les accidents de la vie. Parmi les facteurs modifiables, nous pouvons agir sur l'alimentation, l'exercice physique, les stimulations sensorielles et cognitives, le sommeil et la socialisation.

Le mode d'alimentation doit être équilibré et varié mais sans excès calorique, riche en antioxydants et vitamines. Le régime méditerranéen est conseillé ainsi que la consommation de 5 fruits et légumes par jour. L'alimentation ne doit pas être trop riche en lipides saturés ou trop salée, risque de problèmes cardio-vasculaire. Elle ne doit pas être trop sucrée pour éviter un risque de diabète de type 2. Le défaut de notre alimentation occidentale est d'être trop salée et trop riche en lipides saturés (risques cardio-vasculaires), et d'être trop sucrée. Pour les malades, les ateliers de cuisine apportent l'envie de retrouver le goût des aliments, et sont un meilleur apport nutritionnel. Leurs diversités de saveurs permettent aussi la créativité et le plaisir du partage.

Notre mode de vie sédentaire est néfaste pour un vieillissement sain. L'exercice physique augmente l'oxygénation du cerveau et stimule les cellules souches cérébrales. Il maintient la mobilité corporelle et ralentit la dégradation du tissu osseux et cartilagineux provoquant l'ostéoporose. Il maintient les fibres musculaires diminuant la sarcopénie et la perte de force musculaire. Le maintien de l'équilibre prévient les chutes. La prévention est corrélée avec la régularité et l'intensité de l'exercice (Klimova et al., 2017, Herold et al., 2019). Une activité régulière participe aussi au maintien du rythme biologique qui favorise le sommeil. Celui-ci

est essentiel pour un équilibre physiologique et psychologique. Enfin, une communication avec notre environnement proche est primordiale pour rester connecté à notre groupe social. L'isolement provoque une déconnexion et le sentiment de se sentir étranger à son époque. En conclusion, tout au long de notre vie, de l'enfance à notre vie d'adulte, nous préparons notre vieillesse. Nous pouvons améliorer notre potentiel en profitant de nos expériences, de nos connaissances et ainsi construire une réserve cérébrale. Celle-ci, ainsi que nos habitudes de vie, sont les facteurs qui peuvent aider à ralentir les maladies neurodégénératives. Autant que possible diminuer le stress, les insomnies et les charges mentales négatives. Il est surtout important de profiter des émotions positives, de faire des activités agréables et de continuer à être curieux pour toujours apprendre et de rester connecter à notre époque.

Références

- ABDEL RASSOUL, R., ALVES, S., PANTESCO, V., DE VOS, J., MICHEL, B., PERRET, M., MESTRE-FRANCÉS, N., VERDIER, J.M., & DEVAU, G. (2010) Distinct transcriptome expression of the temporal cortex of primate *Microcebus murinus* during brain aging versus Alzheimer's disease-like pathology. *PLoS One* 5(9), e12770. Doi: 10.1371/journal.pone.0012770
- ASSAL, F. (2019) History of dementia. *Front. Neurol. Neurosci.* 44, 118-126. Doi: 10.1159/000494959.
- ALZHEIMER A. (1906) Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde. *Neurol Central.* 25, 1134.
- BANGEN KATHERINE J., BERGHEIM MARIANNE, KAUP ALLISON R., MIRZAKHANIAN HELINE, WIERENGA CHRISTINA E., JESTE DILIP V., & EYLER LISA T. (2014) Brains of optimistic older adults respond less to fearful faces. *J. Psychiatric Clin.*
- BARNES DE, & YAFFE K (2011) The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 10(9); 819-828.
- BRAAK H, & BRAAK E. (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82, 239–259. Doi:10.1007/bf00308809
- EUSTACHE FRANCIS, VIARD ARMELLE, & DESGRANGES BÉATRICE (2016) The MNESIS model: memory systems and processes, identity and future thinking. *Neuropsychologia* 87, 96-109. Doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.006
- GUYANT-MARÉCHAL L, CAMPION D, & HANNEQUIN D (2009) Génétique de la Maladie d'Alzheimer: formes autosomiques dominantes. - Alzheimer disease: Autosomal dominant forms. *Revue Neurologique* 165, 223-231.
- HEROLD FABIAN, TÖRPEL ALEXANDER, SCHEGA LUTZ, & MÜLLER NOTGER G. (2019) Functional and/or structural brain changes in response to resistance exercises and resistance training lead to cognitive improvements – a systematic review. *European Review of Aging and Physical Activity.* 16 :10-43.
- HIPPIUS HANNS, & NEUNDÖRFER GABRIELE (2003) The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 5(1) 101-108. doi: 10.31887/DCNS.2003.5.1/hhippius
- JACK CR, & HOLTZMAN DM (2013) Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron*, 80 (6), 1347-1358; Doi :10.1016/j.neuron.2013.12.003
- JOSEPHS KA, DICKSON DW, TOSAKULWONG N, WEIGAND SD, MURRAY ME, PETRUCCELLI L, LIESINGER AM, SENJEM ML, SPYCHALLA AJ, KNOPMAN DS, PARISI JE, PETERSEN RC, JACK CR, & WHITWELL JL (2017) Rates of hippocampal atrophy and post-mortem TDP-43 in Alzheimer's disease: a longitudinal retrospective study. *Lancet Neurol.*, 16(11), 917-924.
- JUNG YEONG JU, KIM YOON HA, BHALLA MDRIDULA, LEE SUNG BAE, & SEO JINSOO (2018) Genomics: new light on Alzheimer's disease research. *Int. J. Mol. Sci.* 19 3771. Doi :10.3390/IJMS19123771
- KLIKOVA BLANKA, VALIS MARTIN, & KUCA KAMIL (2017) Cognitive decline in normal aging and its prevention: a review on non-pharmacological lifestyle strategies. *Clinical Interventions in Aging.* 12; 903-910.

LOERCH PM, LU T, DAKIN KA, VANN JM, & ISAACS A *et al.* (2008) Evolution of the aging brain transcriptomic and synaptic regulation. *PLoS One*, 3, e3329.

LU TAO, PAN Y., LI C., KOHANE I., *et al.* (2004) Gene regulation and DNA damage in the ageing brain. *Nature* 429, 883-891.

LU TAO, ARON L, ZULLO J, PAN Y, KIM H, CHEN Y, YANG TH, KIM HM, DRAKE D, LIU XS, BENNETT DA, COLAIACOVO MP, & YANKNER BA. (2014) REST and stress resistance in ageing and Alzheimer's disease. *Nature* 507(7493), 448-454. Doi: 10.1038/nature13163

SERY OMAR, POVOVA JANA, MISEK IVAN, PESAK LUKAS, & VALDIMIR JANOUT (2013) Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease : a review. *Folia Neuropathol.* 51(1), 1-9. DOI :10.5114/fn.2013.34190

VATANABE IP, MANZINE PR, & COMINETTI MR (2020) Historic concepts of dementia and Alzheimer's disease: from ancient times to the present. *Rev. Neurol.* 176(3), 140-147. Doi: 10.1016/j.neurol.2019.03.004