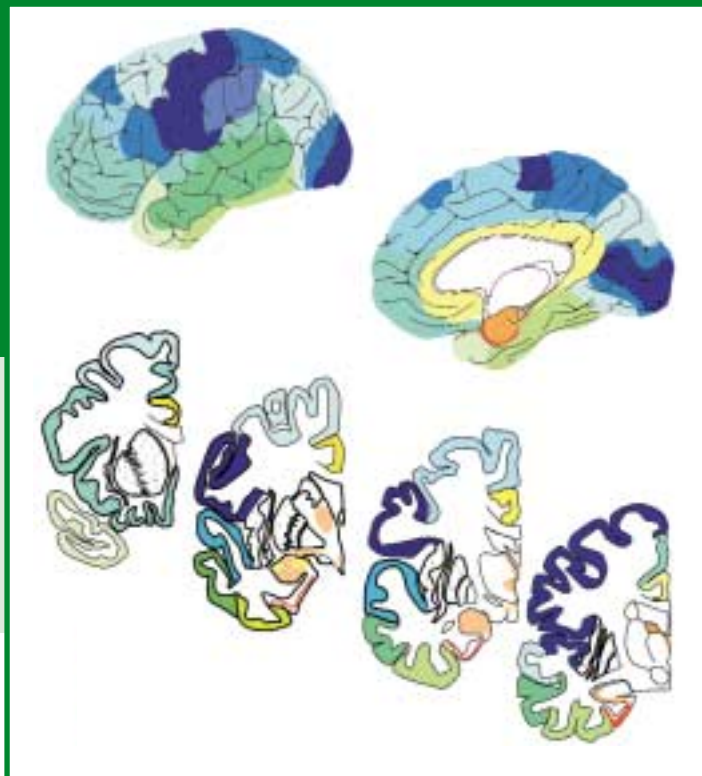


France Alzheimer et Maladies Apparentées
Union Nationale des Associations Alzheimer

R E C H E R C H E

LE LIVRE VERT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES



**ASSOCIATION
FRANCE ALZHEIMER**
www.francealzheimer.org

Un malade, c'est toute une famille qui a besoin d'aide

Cet ouvrage est une production de l'Association France Alzheimer et maladies apparentées, Union nationale des Associations Alzheimer, réalisée à l'initiative de Jean Doudrich, avec la participation du Professeur Bruno Dubois, du Professeur Jean-Jacques Hauw et de Jean Petitpré.

Nous adressons nos remerciements

- **aux auteurs des synthèses** : Hervé Allain, Bernadette Allinquant, Danièle Bentué-Ferrer, Claudine Berr, Dominique Campion, Bruno Dubois, Charles Duyckaerts, Lucette Lacomblez, Michel Le Moal, Stéphane Lehéricy, Florence Pasquier, Philippe Robert et Joël Swendsen.

- **aux chercheurs qui ont fourni aimablement les illustrations** : Frédéric Checler, André Delacourte, Charles Duyckaerts, Nadège Girardot, Line Garnero et Stéphane Lehéricy.

Conception-rédaction : Odile Robert, odirobert@wanadoo.fr - tél. : 01 43 36 63 12

Soutenir la Recherche Entretenir l'Espoir

Faut-il le rappeler, la maladie d'Alzheimer et les affections apparentées, qu'elles soient neurodégénératives ou vasculaires, représentent une urgence de Santé publique. Leur prévalence augmente avec l'âge, mais elles concernent, également, un nombre important de personnes âgées de moins de 60 ans. En France, 860 000 personnes en sont atteintes, avec une incidence de 225 000 nouveaux cas par an !

Et la recherche ?

La recherche française est active, que ce soit dans le domaine de l'Epidémiologie (avec les études PAQUID et des 3 Cités, riches d'enseignements et d'informations sur les facteurs de risque ou de prévention de la maladie d'Alzheimer), de la Génétique (avec la mise en évidence récente d'une nouvelle cause génétique de maladie d'Alzheimer), de la Biologie (avec des contributions importantes des équipes françaises dans l'histoire naturelle des lésions de la maladie). Elle est aussi présente dans l'identification de pistes thérapeutiques innovantes, notamment l'inhibition des enzymes sécrétases et dans le domaine de la Recherche Clinique avec la validation de marqueurs diagnostiques cognitifs précoces, le développement de logiciels de neuro-imagerie pour la segmentation automatique de structures cérébrales, ou la prise en charge des troubles psycho-comportementaux... Mais cette recherche est mal connue, mal identifiée et peut apparaître éclatée...

.../...

L'Association France Alzheimer, consciente de la gravité du problème de Santé publique et de son rôle de relais entre les forces vives de la recherche, la société et les pouvoirs publics, a souhaité faire le point sur l'état de la recherche en France dans le domaine de la maladie d'Alzheimer. C'est l'objectif de ce livre vert qui propose un inventaire le plus précis possible des forces en présence, des thèmes explorés, des points forts et des besoins de cette recherche au niveau national.

C'est un livre collectif. Les principales équipes de recherche ont répondu à un questionnaire concernant notamment leurs axes de recherche mais aussi les problèmes rencontrés et leurs besoins... Une synthèse a été réalisée pour chaque discipline de recherche pour en dégager les aspects les plus importants. Ces annexes correspondent à la réalité de la recherche sur la maladie d'Alzheimer en 2006. Elles seront régulièrement mises à jour, en fonction de l'évolution des structures et des thématiques. Parallèlement, ce livre présente une synthèse, élaborée par Odile Robert, sur l'état des connaissances concernant la maladie d'Alzheimer et ses différentes pistes physiopathologiques.

Ce « Livre vert » témoigne de l'engagement constant de l'Association France Alzheimer dans son soutien à la Recherche. Des progrès majeurs en termes de qualité de vie proviendront de la mise à disposition de moyens accrus et adaptés à la prise en charge des patients. Cependant, il faut être clair, la victoire sur cette affection viendra de la recherche qui, seule, permettra de parvenir à un diagnostic précoce, à une compréhension fine des mécanismes en jeu et *in fine* à la mise au point de thérapies innovantes. Là réside le message essentiel de cet opuscule qui porte la couleur de l'Espoir.

Arlette Meyrieux

Présidente
Association France Alzheimer



Pr. Bruno Dubois

Président du Comité Scientifique
Association France Alzheimer



S O M M A I R E

L'essentiel sur la maladie d'Alzheimer page 4

La recherche page 6

■ ■ ■ ■ Introduction	page 6
■ ■ ■ ■ Prévalence, incidence et charge financière	page 7
■ ■ ■ ■ Définition	page 8
■ ■ ■ ■ Facteurs génétiques, facteurs de l'environnement	page 9
■ ■ ■ ■ Biologie cellulaire et neuropathologie	page 14
■ ■ ■ ■ Diagnostic	page 20
■ ■ ■ ■ Neuropsychologie et troubles du comportement	page 23
■ ■ ■ ■ Neuro-imagerie	page 25
■ ■ ■ ■ Modèles animaux	page 30
■ ■ ■ ■ Traitement	page 31

**L'inventaire des forces et besoins
en onze synthèses** page 37

L'Association France Alzheimer page 67

L'essentiel sur la maladie d'Alzheimer

Une affection complexe qui atteint le fonctionnement du cerveau

La maladie d'Alzheimer est une affection dégénérative du cerveau qui associe des troubles prédominants de la mémoire, des troubles cognitifs et/ou du comportement ayant un retentissement sur la vie quotidienne des patients. Cette démence est associée à deux types de lésions : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Si les lésions se développent assez tôt dans la vie, la maladie ne s'exprime habituellement que tardivement, l'âge étant le premier facteur de risque. Elle est parfois associée à des facteurs de risque identifiés comme l'ApoE4 et un faible niveau culturel. Dans quelques rares cas (1 % des cas), la maladie apparaît de manière précoce, avant l'âge de 50 ans, chez des sujets porteurs de mutations génétiques familiales.

Une affection dont la prévalence augmente avec l'espérance de vie

En France, on estime à 860 000 personnes le nombre de personnes atteintes d'Alzheimer ou de maladies apparentées. L'affection touche plus de femmes que d'hommes puisqu'au delà de 75 ans, les proportions sont de 13,2 % pour les hommes et de 20,5 % pour les femmes. Au-delà de 85 ans, la prévalence s'accroît de manière exponentielle avec une proportion de 25% de sujets atteints. L'incidence s'élève à 225 000 nouveaux cas par an en France et l'espérance de vie après le début des symptômes est en moyenne de 8,5 ans.

Une prise en charge très lourde en termes financiers

Actuellement 40 % des patients sont pris en charge dans une institution, ce qui signifie que 60 % des sujets atteints sont à la charge des familles. La dépense moyenne pour la prise en charge d'un patient est de 22 000 euros par an, soit une charge annuelle de 10 milliards d'euros (moitié pour l'Etat et moitié pour les familles) qui se répartit en 75 % de dépenses médico-sociales et 25 % de dépenses médicales. Actuellement, ces dépenses s'élèvent à 0,6 % du PIB mais elles passeront à 0,8 % en 2020 et à 1,8 % en 2040. La prise en charge des personnes atteintes de démence représentera alors, si la tendance actuelle continue, 7 % des dépenses de santé.

Le diagnostic est d'abord clinique

Il n'existe pas de marqueur spécifique de la maladie d'Alzheimer dont le diagnostic est principalement clinique. Il s'appuie sur un ensemble de critères révélateurs d'un dysfonctionnement apprécié au terme d'un bilan à la fois neurologique, cognitif et comportemental. L'imagerie apparaît comme un acteur essentiel de ce diagnostic, conjointement avec l'examen clinique. De même, elle fournit des marqueurs objectifs de la sévérité et de l'étendue de l'atteinte cérébrale qui permettent de suivre l'évolution de la maladie et le bénéfice éventuel d'un traitement.

Les traitements actuels agissent uniquement sur les symptômes

Il n'existe pas encore de traitement ciblé sur les mécanismes cellulaires de la maladie d'Alzheimer, qui conduisent à la production des deux lésions, les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Les traitements existants retardent la perte des fonctions cognitives et peuvent même les améliorer. Ils ont un effet positif sur les activités quotidiennes et les troubles du comportement des patients.

L'urgence d'accroître le soutien à la recherche fondamentale

Les progrès accomplis depuis une quinzaine d'années ont radicalement modifié la perception de la maladie d'Alzheimer et la recherche nécessite d'être soutenue dans deux axes majeurs :

Le diagnostic précoce

Une simulation a démontré que si l'on arrive à repousser, ne serait-ce que de cinq ans, le début de la maladie, le nombre de patients atteints pourrait être réduit de 50 %. Le diagnostic précoce permet d'inscrire les patients dans une filière de prise en charge adaptée et de proposer un traitement. Un des enjeux majeurs de la recherche sur la maladie d'Alzheimer concerne la découverte de marqueurs prédictifs de la survenue de la maladie fiables et permettant de faire le diagnostic le plus précoce possible, avant la perte d'autonomie qui définit le stade de démence. La recherche de ces marqueurs associe la biologie, la neuropsychologie et la neuro-imagerie.

Les traitements

Les perspectives en matière de traitement reposent sur la prévention de certains facteurs de risque et sur la découverte de molécules capables de bloquer, voire de prévenir, les cascades pathologiques conduisant à la production des lésions et *in fine* à la démence. Le premier essai clinique d'un vaccin par immunisation contre le peptide amyloïde A β 42 a donné des résultats prometteurs. D'autres pistes de recherche sont en cours d'exploration.

La recherche

Depuis une dizaine d'années, les connaissances sur la maladie d'Alzheimer et, de manière plus générale sur les démences, ont véritablement explosé. Des avancées importantes ont été faites dans différents domaines et concernent en premier lieu une compréhension affinée des processus neurobiologiques et des facteurs génétiques. Il faut mentionner également des connaissances essentielles issues de l'expérience clinique de cette affection dont la prise en charge médicale et sociale est devenue un défi majeur pour les sociétés occidentales.

■ ■ ■ INTRODUCTION

Jusqu'à une époque récente, faute de pouvoir agir médicalement sur la maladie, la prise en charge médico-sociale a constitué la seule réponse possible de nos sociétés qui ont longtemps posé sur ces démences un regard de compassion. Les progrès accomplis sur la physiopathologie des démences et la mise au point de traitements, certes imparfaits, mais dont bénéficient incontestablement certains patients, sont en train de changer de manière radicale la perception de la société et d'abord des médecins vis-à-vis des démences. La médecine peut enfin agir et proposer une véritable prise en charge de l'affection qui, si elle est diagnostiquée de manière précoce, peut d'ores et déjà être ralentie et demain, c'est un espoir concevable, stoppée, dans son évolution. Les progrès accomplis dans la prise en charge ont conduit à stabiliser l'évolution de la maladie pendant un an chez certains patients. Ce résultat peut paraître modeste mais le seul fait de repousser d'un an l'âge d'apparition de la maladie devrait permettre de diminuer la prévalence de 7% en 10 ans, soit pour la France, une baisse de 60 000 cas (cf. Rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des Politiques de santé, juillet 2005).

Dès lors, si bien sûr le soutien médico-social demeure essentiel et prend une part croissante, il ne fait pas de doute que les progrès dans la lutte contre les démences viendront de la recherche fondamentale et thérapeutique qui actuellement dispose de moyens clairement insuffisants face à l'enjeu médical et économique de ces maladies neurodégénératives.

Ce document a pour ambition d'exposer les données récentes sur la maladie d'Alzheimer et les progrès importants accomplis alors que sur le terrain, cette affection, comme les autres démences apparentées, demeure sous-diagnostiquée. Il entend aussi mettre en avant les domaines prioritaires en matière de recherche afin de parvenir à ces deux objectifs essentiels : un diagnostic le plus précoce possible et un traitement qui, en s'opposant au processus pathologique, devienne étiologique et par là même véritablement efficace.

PRÉVALENCE, INCIDENCE ET CHARGE FINANCIÈRE

La maladie d'Alzheimer est la pathologie neurodégénérative la plus fréquente qui affecterait plus de 25 millions de personnes dans le monde (dont la moitié dans les pays occidentaux dans lesquels l'âge moyen de la population est élevé). En France, on estime à 860 000 personnes le nombre de personnes atteintes d'Alzheimer ou de maladies apparentées. Selon l'étude PAQUID, l'affection touche plus de femmes que d'hommes puisqu'au delà de 75 ans, les proportions sont de 13,2 % pour les hommes et de 20,5 % pour les femmes. Au-delà de 85 ans, la prévalence s'accroît de manière exponentielle avec une proportion de 25 % de sujets atteints. Les formes précoces ne sont pas rares puisqu'elles concernent 32 000 cas avant 60 ans et 1 000 cas avant 50 ans. Il s'agit dans cette dernière situation le plus souvent de formes monogéniques avec présence de mutations autosomiques à transmission dominante et à pénétrance complète.

Les perspectives pour les années à venir sont inquiétantes. Si rien ne vient ralentir la tendance actuelle, de l'ordre de 1 200 000 cas en 2020 (soit 2 déments pour 100 habitants) et de 2 100 000 de cas en 2040 (soit 3 déments pour 100 habitants) seront recensés. L'incidence s'élève à 225 000 nouveaux cas par an en France et l'espérance de vie après l'apparition des symptômes est en moyenne de 8,5 ans. Le niveau de dépendance est très variable et actuellement 40 % des patients sont pris en charge dans une institution, ce qui signifie que 60 % des sujets atteints sont à la charge des familles.

La dépense moyenne pour la prise en charge d'un patient est de 22 000 euros par an, soit une charge annuelle de 18,8 milliards d'euros (moitié pour l'Etat et moitié pour les familles) qui se répartit en 75 % de dépenses médico-sociales et 25 % de dépenses médicales. Actuellement, ces dépenses s'élèvent à 0,6 % du PIB mais elles passeront à 0,8 % en 2020 et à 1,8 % en 2040. La prise en charge des personnes atteintes de démence représentera alors, si la tendance actuelle continue, 7 % des dépenses de santé.

Principales équipes impliquées dans la recherche épidémiologique

P. Amouyel - Lille
C. Berr - Montpellier
J-F. Dartigues, C. Helmer (U593 INSERM) - CMRR Aquitaine
A. Grand - Toulouse
C. Tzourio - Paris

Quelques affirmations scientifiquement établies

- Les plaques amyloïdes sont constituées d'un peptide, appelé A β , qui dérive d'une protéine précurseur nommée APP (Amyloid Protein Precursor) (Kang et al. 1987).
- Les paires hélicoïdales de filaments (PHFs) qui forment la dégénérescence neurofibrillaire sont constituées de protéines tau (Brion et al. 1986) (Flament and Delacourte 1989) (Goedert and Klug 1999).
- Une majorité des formes familiales autosomiques dominantes sont dues à des mutations trouvées sur les gènes APP ou PS1 ou PS2 (Goate 1998) (St George-Hyslop 1998).
- Les facteurs de risque principaux sont l'âge, l'allèle epsilon 4 de l'apolipoprotéine E (Strittmatter and Roses 1996) et un faible niveau culturel.

Source : A. Delacourte & Luc Buée

DÉFINITION

La maladie d'Alzheimer se définit comme une affection dégénérative du cerveau qui associe des troubles prédominants de la mémoire, des troubles cognitifs et/ou du comportement ayant un retentissement sur la vie quotidienne des patients. Cette démence dont l'étiologie n'est pas encore connue, est associée à des lésions histologiques caractéristiques qui la définissent : les plaques séniles (pathologie A β) et les dégénérescences neurofibrillaires (pathologie Tau, voir ci-dessous). Les mécanismes de cette affection dont les lésions se développent longtemps à bas bruit, impliquent une cascade complexe d'événements. L'idée émerge que ces deux lésions fréquentes au cours du vieillissement ont un effet synergique et provoquent un processus dégénératif qui porte atteinte, progressivement mais inexorablement, aux fonctions supérieures au sein des aires corticales associatives et en particulier à la mémoire, au jugement et aux fonctions intellectuelles. Les plaques séniles qui sont observées au cours du vieillissement normal et les dégénérescences neurofibrillaires qui sont parfois observées dans d'autres démences dégénératives ne sont pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer. C'est leur association chez un même patient qui est caractéristique de cette maladie éminemment complexe et spécifiquement humaine pour laquelle il n'existe pas de modèle animal qui reproduise complètement la pathologie humaine. Cette affection survient tardivement dans la vie, à l'exception de rares cas d'apparition précoce dus à la présence de mutations génétiques familiales. Bien des inconnues demeurent mais quelques points scientifiquement établis font l'objet d'un consensus dans la communauté des chercheurs (*voir encadré ci-dessus*).

Le reste n'est qu'affaire d'hypothèses qui sont l'objet de multiples débats. Le polymorphisme génétique et des facteurs comme le stress oxydatif et la réaction inflammatoire, semblent participer au développement de cette pathologie.

FACTEURS GÉNÉTIQUES, FACTEURS DE L'ENVIRONNEMENT

La maladie d'Alzheimer est une affection polyfactorielle qui résulte de l'interaction entre un terrain génétique et des facteurs de l'environnement. L'implication des gènes dans la maladie d'Alzheimer est double : d'une part, il existe des formes monogéniques exceptionnelles, caractérisées par un début précoce (inférieur à 60 ans) et par l'atteinte d'un sujet sur deux à chaque génération (formes autosomiques dominantes) ; d'autre part, dans les formes, de loin les plus courantes, dites sporadiques de la maladie, sont impliqués des facteurs de risque génétique (polymorphismes de l'ADN) qui constituent simplement un terrain génétique.

Principales équipes impliquées dans la recherche génétique

A. Brice - Paris
D. Campion - Rouen
M-C. Chartier-Harlin - Lille
J-C. Lambert - Lille
J. Mallet - Paris
B. Sablonnière - Lille

Les formes monogéniques à transmission mendélienne autosomique dominante

Il s'agit de formes à début précoce, avant 65 ans, pour lesquelles des mutations ont été caractérisées. Entre 1991 et 1995, trois gènes responsables des formes familiales de la maladie d'Alzheimer ont été identifiés par clonage positionnel (criblage par des marqueurs génétiques répartis sur l'ensemble du génome pour repérer des régions liées à la maladie puis clonage du gène) et par la recherche de gène candidat (recherche de mutations dans des gènes codant des protéines impliquées dans la maladie). Il s'agit du gène APP sur le chromosome 21 dont les mutations concernent 15% (un peu plus désormais, depuis la mise en évidence en 2006 par l'équipe de Dominique Campion, d'un lien entre la duplication du locus APP et l'apparition précoce de la maladie avec angiopathie dans 5 familles françaises) de l'ensemble des formes monogéniques, des gènes préséniline 1 (PS1 sur le chromosome 14) et préséniline 2 (PS2 sur le chromosome 1) qui représentent 20 à 60 % des formes monogéniques. Les mutations sont à pénétrance complète, ce qui signifie que les porteurs développent inexorablement la maladie autour de 55 ans en moyenne.

Le gène APP

C'est en 1987 que Peter St George-Hyslop étudiant quatre familles à début précoce avance l'hypothèse selon laquelle le gène responsable est porté par le chromosome 21 arguant du fait que les sujets trisomiques 21 présentent dès l'âge de 40 ans les lésions histopathologiques. A la même époque, la protéine précurseur de l'amyloïde ou APP était caractérisée et localisée. Le gène de l'APP était un bon candidat puisque le peptide A β résulte de la protéolyse de l'APP. Cette protéine transmembranaire auquel un travail très récent vient d'attribuer pour la première fois une fonction biologique (voir encadré page 10), subit une protéolyse selon deux voies. L'une est dite amyloïdogène car elle conduit à la formation du peptide A β ; l'autre est non amyloïdogène car elle prévient la formation du peptide A β .

Dans la première voie, le précurseur APP est d'abord clivé du côté N-terminal extracellulaire par la β -sécrétase ou BACE1, ce qui produit un fragment C-terminal contenant la totalité du peptide A β . Ce fragment subit un deuxième clivage par une autre protéase, la γ -sécrétase, qui est un complexe de protéines parmi lesquelles se trouve la préséniline dont la mutation du gène est à l'origine de certaines formes familiales de la maladie. Ce double clivage libère le peptide amyloïde dans le milieu extracellulaire.

Quelle est la fonction physiologique de la protéine amyloïde et de son précurseur APP ?

Si le rôle pathogène du peptide A β dans la maladie d'Alzheimer est clairement établi, le rôle physiologique de ce peptide et de sa protéine précurseur APP demeure incompris. Selon les travaux récents de chercheurs allemands, ces peptides régulent le métabolisme du cholestérol et des sphingomyélines par un processus impliquant le clivage de l'APP. Des souris n'exprimant pas les gènes des présénilines ne produisent pas de peptides amyloïdes et ont des taux accrus de cholestérol et de sphingomyéline. Un traitement de ces cellules avec des peptides A β normalise le taux de ces mêmes lipides. L'étude révèle que le peptide A β 42 active directement les sphingomyélinases et diminue les taux de sphingomyéline alors que le peptide court A β 40 diminue la synthèse *de novo* de cholestérol par inhibition de l'HMGR (hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase). Ces activités dépendent strictement de l'activité γ -sécrétase par clivage de l'APP. Chez les souris porteuses des mutations dans les gènes de présénilines, le rapport A β 40/ A β 42 est diminué et il est observé en toute logique une augmentation du taux de cholestérol et une baisse du taux de sphingomyéline.

Ainsi est mis en évidence un cycle de régulation en feed-back qui maintient un équilibre entre lipides et la production d'APP et de peptide A β . La compréhension du rôle biologique du peptide A β ouvre des perspectives en matière de prévention et de traitement.

L'hypercholestérolémie qui accroît le risque de développer la maladie d'Alzheimer dérégulerait ce cycle et provoquerait un accroissement de la production du peptide A β . Ces travaux pourraient expliquer que le traitement par des hypocholestérolémifiants, comme les statines, conduit à une baisse de la prévalence de la maladie d'Alzheimer. Les statines agiraient par inhibition de l'activité de l'enzyme de biosynthèse du cholestérol, ce qui induit une baisse de la production.

En matière de traitement, il est souhaitable de diminuer la production du peptide A β 42 et au contraire d'augmenter le peptide A β 40 qui régule négativement la synthèse du cholestérol. Ces chercheurs suggèrent d'évaluer l'intérêt de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène qui précisément ont cette double capacité. Cependant ces travaux suggèrent que la déplétion complète ou même la diminution substantielle du peptide A β monomère pourrait avoir des effets délétères.

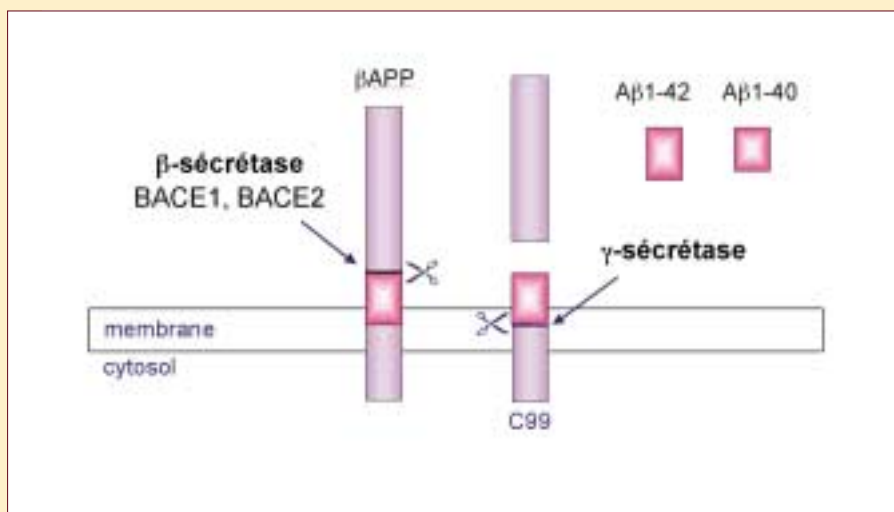
Références : Grimm MO, Grimm HS, Patzold AJ, Zinser EG, Halonen R, Duering M, Tschape JA, Strooper BD, Muller U, Shen J, Hartmann T. Regulation of cholesterol and sphingomyelin metabolism by amyloid-beta and presenilin. *Nature Cell Biology*, Published online: 9 October 2005 ; doi:10.1038/ncb1313

Dans la seconde voie, le clivage par l' α -sécrétase de l'APP a lieu au sein même du peptide A β et empêche de ce fait la formation du peptide amyloïde. Ce clivage produit un peptide aux propriétés neurotrophiques, le sAPP, dont le récepteur reste encore à découvrir (*Voir schéma ci-dessous*).

Les gènes de préséniline

Les mutations du gène de l'APP n'expliquaient pas tout et les approches de clonage positionnel ont été poursuivies. Elles ont conduit à la découverte des protéines transmembranaires PS1 et PS2 localisées essentiellement au niveau du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Ces protéines pourraient jouer un rôle dans le trafic intracellulaire mais leur fonction précise est encore inconnue.

Une liaison avec des marqueurs du bras long du chromosome 14 fut mise en évidence dans des familles à début très précoce. Le gène cloné, *PS1* (plus de 50 mutations identifiées dans 92 familles) code une protéine membranaire de 467 AA, la préséniline 1. Cette protéine fait partie du complexe de la γ -sécrétase elle-même, enzyme qui clive la protéine APP dans son domaine transmembranaire. En effet, il a été montré que la production du peptide A β est inhibée à 80% dans des neurones de souris transgéniques n'exprimant pas PS1 et l'inhibition est liée à une absence de clivage de l'APP par la γ -sécrétase. La mutation de ce gène est incriminée dans 70% des patients atteints de forme familiale à début très précoce (moyenne d'âge 45 ans). Le gène PS2 qui a une forte homologie de séquence avec PS1 est localisé sur le chromosome 1 mais sa contribution semble mineure.



Origine du peptide amyloïde A β

Le peptide amyloïde est produit à partir d'une protéine transmembranaire appelée β APP par l'action combinée de deux enzymes appelées β - et γ -sécrétases. La β -sécrétase libère le produit C99 qui subit une coupure par la γ -sécrétase. C'est la nature de la coupure engendrée par la γ -sécrétase qui conditionne la nature du peptide amyloïde produit, A β 1-40 qui est physiologique ou A β 1-42 qui lui est toxique.

© F. Checler, Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS, Valbonne Sophia-Antipolis.

Les mutations de PS1 et PS2 altèrent le clivage de l'APP et induisent une surproduction du peptide A β dans sa forme longue (42 aa) qui s'agrègeant plus facilement que la forme courte est la première à se déposer dans le cerveau de patients. Il existe cependant des familles à début précoce à transmission autosomique dominante sans mutation des gènes de l'APP ou des présénilines, ce qui suggère l'implication d'autres gènes qui restent à découvrir.

Plusieurs travaux convergent vers l'idée que les présénilines jouent un rôle dans la voie de signalisation de Notch, une famille de récepteurs transmembranaires qui, chez les vertébrés et les invertébrés, contrôlent la différenciation de nombreux types cellulaires au cours du développement. Les présénilines seraient impliquées dans le clivage intramembranaire du récepteur Notch. Ce récepteur subit, après liaison du ligand extracellulaire, un double clivage qui est très similaire à celui de l'APP. L'implication des présénilines dans le clivage de plusieurs protéines transmembranaires de type I comme APP, Notch et probablement une protéine tyrosine kinase (ErbB4) n'est pas sans influence sur les stratégies thérapeutiques qui visent à moduler la production du peptide A β par inhibition de la γ -sécrétase (voir le chapitre sur les traitements).

Les formes sporadiques

Elles représentent 99 % des cas et sont associées à des facteurs de risque dont plusieurs ont été reconnus. L'âge est le principal facteur de risque avec une incidence qui double par tranche d'âge de 5 ans au-delà de 65 ans. L'allèle ϵ 4 de l'apolipoprotéine E, sur-représenté chez les sujets malades, est un facteur génétique de susceptibilité majeur. Les facteurs vasculaires comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, les accidents vasculaires cérébraux et le diabète sont associés à un risque accru de démence. Les femmes et les personnes ayant des antécédents familiaux de démence courent un risque plus élevé. En revanche, un haut niveau d'études, une consommation modérée d'alcool (vin ou bière) une consommation régulière de poissons, fruits et légumes pourraient avoir un effet protecteur vis à vis du risque de démence.

Comment expliquer le rôle de l'apolipoprotéine E ?

Le gène de l'apolipoprotéine E (ApoE) localisé sur le chromosome 19 présente dans la population générale trois allèles majeurs ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4. Ces gènes codent trois protéines isoformes E2, E3 et E4, qui sont des transporteurs des lipides sanguins avec des caractéristiques différentes. L'ApoE3 est la plus fréquente (78% dans les populations caucasiennes) ; ApoE4 (15 %) est associée à une élévation de la concentration plasmatique du LDL-cholestérol (athérogène) et donc du risque cardio-vasculaire (infarctus du myocarde) ; ApoE2 (7 %) est associée à l'inverse à une diminution du LDL cholestérol et du risque cardio-vasculaire.

De nombreux travaux (plus de 400 études) ont mis en évidence une forte association entre l'allèle ϵ 4 et la maladie d'Alzheimer. Le risque de développer cette affection est plus élevé entre 60 et 80 ans et augmente avec le nombre d'allèles ϵ 4 présents : de trois à cinq fois pour les porteurs d'au moins un allèle et de 10 à 12 fois pour les porteurs de deux allèles. Ce facteur génétique n'est qu'un facteur de risque, cela revient à dire qu'il n'est ni nécessaire ni suffisant pour développer la maladie d'Alzheimer.

Il est possible que l'ApoE soit impliquée dans la cascade amyloïdogène. Cette protéine exercerait un rôle de molécule chaperonne et conduirait, après sa fixation sur le peptide A β , à sa modification en une forme insoluble ayant la propriété de s'agréger sous forme amyloïde au sein des plaques séniles. Plusieurs observations suggèrent un lien entre pathologie vasculaire et maladie d'Alzheimer. L'allèle ϵ 4 augmente le risque d'AVC et les patients porteurs de cet allèle sont atteints plus souvent de maladie

coronaire. Cet allèle a également été associé à d'autres affections neurodégénératives comme les démences vasculaires, les démences à corps de Lewy et la maladie de Creutzfeld-Jakob. En revanche, un effet protecteur de l'allèle $\epsilon 2$ a été trouvé dans plusieurs études. Une fréquence plus élevée de l'allèle $\epsilon 2$ par rapport à l'allèle $\epsilon 4$ a été observée dans les populations de centenaires.

Aucune mutation des gènes de l'APP ou des présénilines n'a été observée dans les cas de maladie d'Alzheimer à début tardif (après 60 ans). L'analyse moléculaire permet de confirmer le diagnostic dans les formes précoces mais concerne un nombre infime de patients. Le diagnostic présymptomatique chez des personnes à risque pose des problèmes éthiques et le génotypage de l'ApoE à des fins diagnostiques n'est pas justifiée puisqu'aucune attitude thérapeutique ne peut être proposée aux sujets porteurs de l'allèle $\epsilon 4$. En revanche, ce génotypage est utile dans les essais thérapeutiques et en recherche.

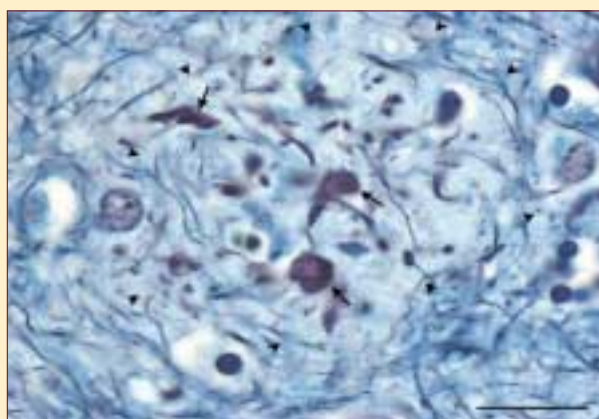
La création d'une banque de tissus neurologiques

Les études clinico-pathologiques prospectives effectuées au niveau national impliquent la collecte de prélèvements destinés à la recherche. Ces prélèvements humains, précieux, doivent être conditionnés de façon adéquate, diagnostiqués par le neuropathologiste et enfin mis à la disposition du plus grand nombre possible d'équipes de recherche compétentes. Ce travail de collecte doit être réalisé à l'échelon national pour être efficace. C'est le but de la « Banque de tissus neurologiques », un centre de ressources biologiques (CRB) en cours de constitution sous l'égide de France Alzheimer et de France Parkinson, avec la coopération de l'IFRAD et une participation au financement de la Fédération de Recherche sur le Cerveau à partir de fonds collectés par le Rotary. Cette banque implique un grand nombre de laboratoires français de Neuropathologie.

BIOLOGIE CELLULAIRE ET NEUROPATHOLOGIE

L'examen neuropathologique permet de reconnaître quatre types de cellules : neurone, astrocyte, oligodendrocyte et microglie (macrophage résidant du cerveau). L'espace qui sépare les corps cellulaires, occupé par des prolongements neuronaux et gliaux, est appelé le « neuropile ».

La plaque sénile est une lésion extracellulaire composite constituée dans son centre d'un dépôt de peptide A β (forme longue 42) et en couronne de prolongements (issus principalement des neurones) chargés en protéines tau [Voir illustrations ci-dessous] Cette lésion est aussi appelée plaque neuritique

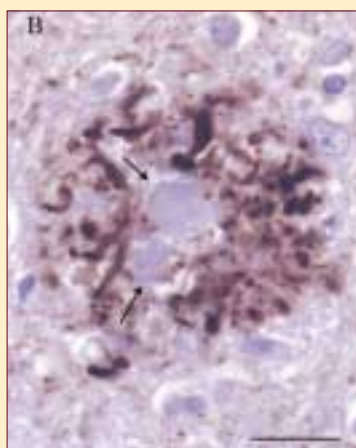
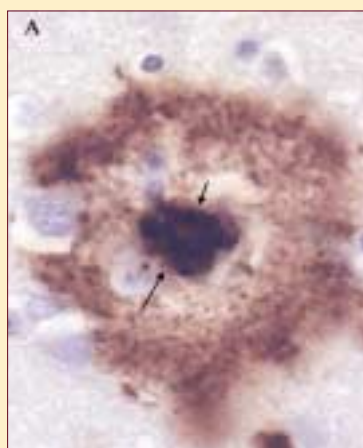


Plaque sénile

La préparation a été mise en contact avec des ions argent, puis avec un révélateur photographique. Cette technique révèle les axones.

La plaque sénile est délimitée par des têtes de flèche. Les flèches indiquent des axones dégénérés dans la couronne de la plaque sénile.

Barre = 20 μ m.



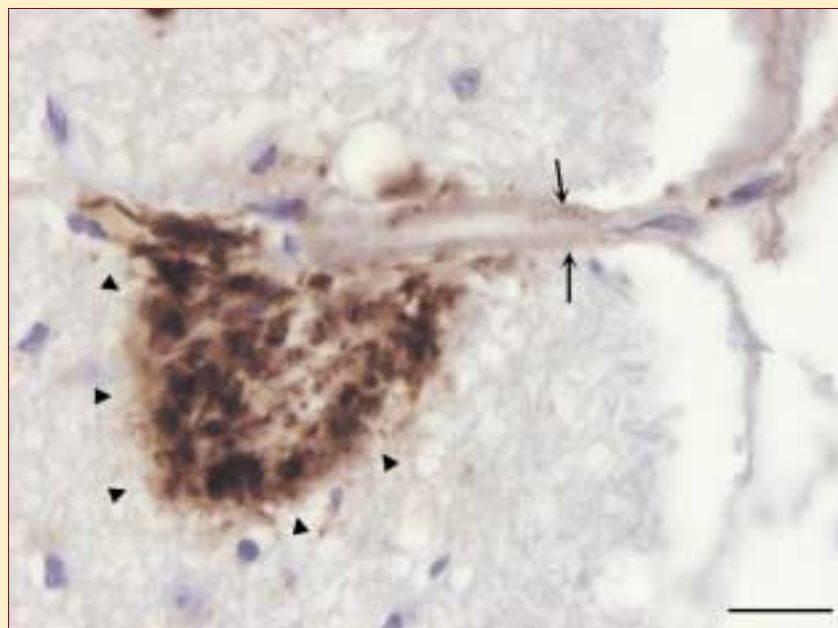
Plaque sénile avec ses 2 principaux composants

A : Un échantillon de cortex cérébral provenant d'un patient affecté par la maladie d'Alzheimer a été mis en contact avec un anticorps, révélé en marron et dirigé contre le peptide A β . Les flèches indiquent le cœur amyloïde de la plaque sénile.

B : Dans le même échantillon, un anticorps anti-tau met en évidence la couronne de la plaque sénile constituée d'axones dégénérés (cf image du haut). Le cœur amyloïde n'est pas marqué par l'anticorps (flèches) et apparaît en bleu.

Barre = 20 μ m.

© Charles Duyckaerts. Laboratoire de Neuropathologie Escourolle, La Salpêtrière, 2006.



Angiopathie amyloïde. Cortex cérébral
Patient atteint de la maladie d'Alzheimer

Un anticorps dirigé contre le peptide Aβ a été appliqué sur la coupe et est révélé en marron. Un vaisseau sanguin est indiqué par les flèches. Accolé à ce vaisseau, on distingue un dépôt de peptide Aβ (têtes de flèche) qui semble issu du vaisseau d'où le terme d'angiopathie dyshorique (dys = trouble, horique = de la perméabilité) appliqué à cette lésion fréquemment rencontrée. Barre = 20 μm.

© Charles Duyckaerts. Laboratoire de Neuropathologie Escourolle, La Salpêtrière, 2006.

par opposition à la plaque diffuse constituée uniquement de dépôts Aβ. De très nombreux composés comme l'ApoE et d'autres témoins d'une réaction inflammatoire ont été décrits au sein ou à proximité de la plaque sénile. Des plaques séniles comportent également des cellules microgliales (qui pourraient phagocyter la substance amyloïde) et les astrocytes.

Le dépôt de peptide Aβ

Ce dépôt est présent au centre de la plaque sénile et le peptide se dépose aussi dans les parois des artérioles et des capillaires formant l'angiopathie amyloïde (*Voir illustration ci-dessus*), des méninges ou du tissu cérébral. On appelle amyloïdes des dépôts protéiques insolubles ayant une affinité pour certains colorants (rouge Congo) et qui présentent en microscopie électronique un enchevêtrement de filaments peptidiques. La diffraction aux rayons

Principales équipes impliquées dans la biologie cellulaire et la biochimie

- B. Allinquant** - Paris
- N. Baumann** - Paris
- F. Checler** - Nice
- A. Delacourte/L. Buée/**
- N. Sergeant** - Lille
- J. Epelbaum** - Paris
- R. Liblau** - Toulouse
- J-P. Loeffler** - Strasbourg
- J. Mariani** - Paris
- C. Néri** - Paris
- T. Pillot** - Nancy
- R. Sadoul** - Grenoble

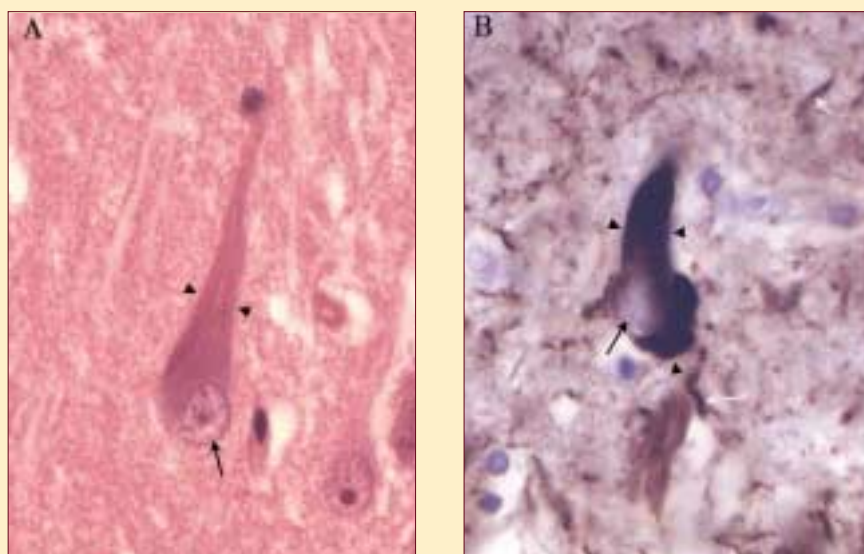
X montre que toutes les substances amyloïdes sont caractérisées par la richesse de la molécule en feuillets β -plissés. Il existe en réalité une famille de peptides $A\beta$ avec des longueurs différentes sur l'une des extrémités du peptide : 40, 42 ou même 43 acides aminés. En revanche, l'autre extrémité du peptide peut être raccourcie (espèces « n-tronquées »). Les dépôts de peptide $A\beta$ sont plus abondants chez les patients porteurs d'un ou deux allèles $\epsilon 4$ sur le gène de l'ApoE.

Principales équipes impliquées dans la neuropathologie

M-B. Delisle - Toulouse
C. Duyckaerts, J-J. Hauw - Paris
A. Laquerrière - Rouen
C-A. Maurage - Lille
J-F. Pellissier - Marseille

La pathologie neurofibrillaire

Elle comprend trois types de lésions : les dégénérescences neurofibrillaires dans le corps cellulaire des neurones, les fibres tortueuses (*neuropil threads*) qui sont des prolongements nerveux courts (majoritairement des dendrites mais aussi des axones) présents dans le neuropile et la couronne des plaques séniles (*Voir illustrations ci-dessous*). L'observation au microscope électronique de ces lésions fait apparaître le même aspect : elles sont constituées par l'accumulation de paires de filaments disposés en hélice (*paired helical Filaments ou PHF*) et composés de protéine tau anormalement phosphorylée.



Dégénérescence neurofibrillaire (DNF)

A : Coloration d'un échantillon d'hippocampe provenant d'un patient atteint de maladie d'Alzheimer. Coloration par l'hématéine éosine. La DNF apparaît en bleu dans le corps cellulaire du neurone (têtes de flèche) dont le noyau est indiqué par une flèche.

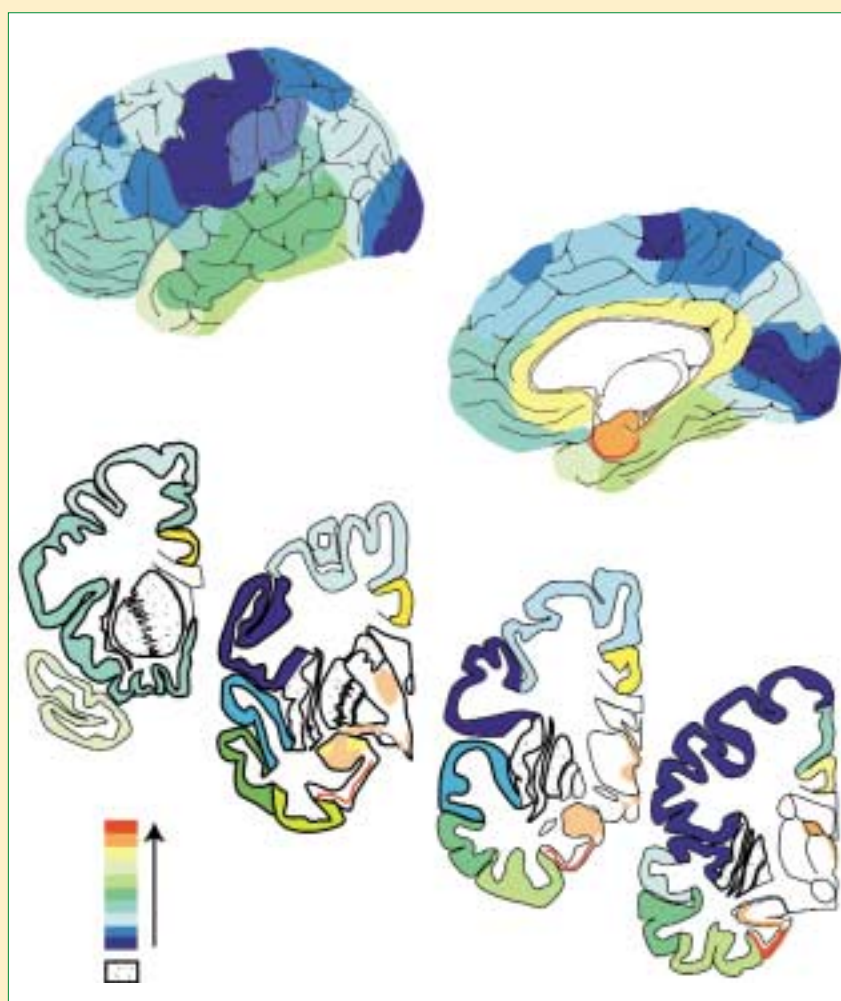
B : Un anticorps dirigé contre la protéine tau a été appliqué sur le même échantillon. Il est révélé en marron. Les têtes de flèche indiquent une dégénérescence neurofibrillaire dans un neurone dont le noyau est indiqué par une flèche.

Les flèches blanches indiquent des fibres tortueuses (accumulation de protéine tau dans les dendrites).

Barre = 20 μ m.

© Charles Duyckaerts. Laboratoire de Neuropathologie Escourolle, La Salpêtrière, 2006.

Les dégénérescences neurofibrillaires ou DNF s'installent progressivement dans les différentes aires cérébrales d'une manière séquentielle et hiérarchisée. L'envahissement du tissu cérébral s'effectue selon la séquence : région hippocampique (aires transensorhinale, entorhinale, hippocampiques) qui est la plus vulnérable du cerveau, puis extension dans le cortex temporal (pôle temporal, cortex temporal inférieur puis temporal moyen). A ce stade le processus dégénératif est encore infraclinique et peut le demeurer plusieurs dizaines d'années (*Voir illustration ci-dessous*).



Localisation de la pathologie neurofibrillaire

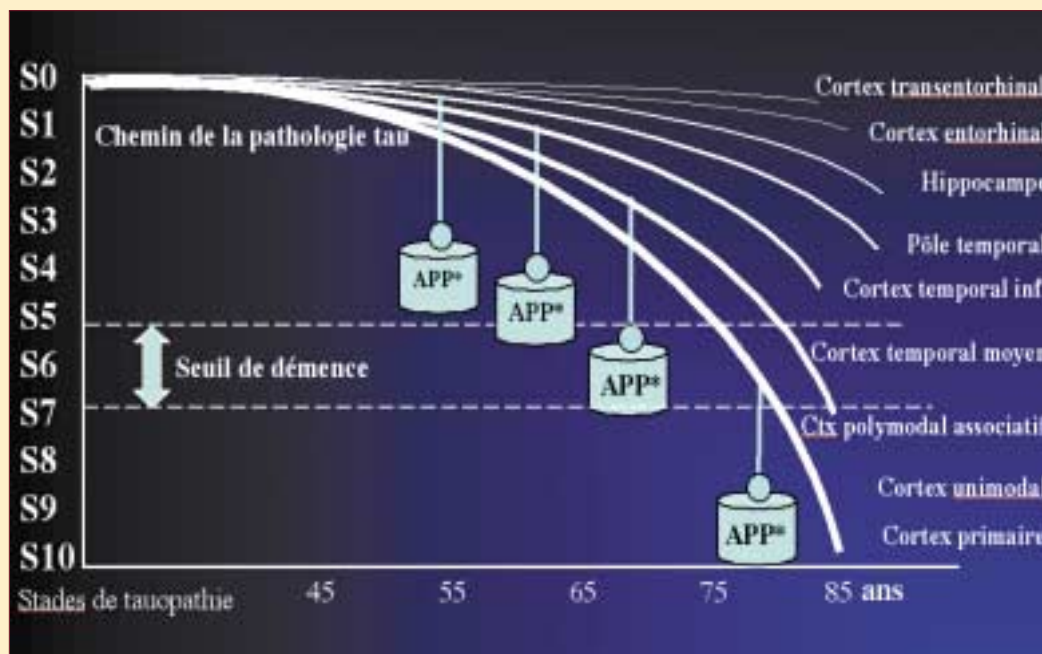
L'échelle de couleurs représente la sévérité croissante des lésions.

En haut : face externe (gauche) et interne (droite) de l'hémisphère cérébral.

En bas : quatre coupes vertico-frontales de l'hémisphère cérébral. La coupe la plus antérieure est à gauche jusqu'à la coupe la plus postérieure à droite.

On voit que l'atteinte la plus marquée est localisée dans le lobe temporal et particulièrement la région transensorhinale (trait rouge, face interne du cerveau) et dans le cortex entorhinal (orange). Les zones bleu sombre qui correspondent aux cortex primaires sont les moins atteintes. Les zones pointillées sont mal documentées dans la littérature.

© Charles Duyckaerts. Laboratoire de Neuropathologie Escourolle, La Salpêtrière, 2006.



Vieillesse et maladie d'Alzheimer

Le cerveau humain possède deux types de vulnérabilités qui se manifestent au cours du vieillissement par deux types processus dégénératifs : d'une part, la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) qui frappe d'une manière privilégiée la région entorhinal puis hippocampique et d'autre part, la formation des plaques séniles résultant du dépôt de substance amyloïde constituée de l'agrégation du peptide A β 1-42. Ce peptide est issu de la coupure par une enzyme d'une protéine précurseur de grande taille appelée APP.

La DNF résulte de l'agrégation de protéine tau sous forme de filaments anormaux : les PHFs (paires hélicoïdales de filaments). L'agrégation de protéine tau, nommé « taupathie », est un signe pathologique lié à la dégénérescence neuronale. Au cours de la maladie d'Alzheimer, la pathologie tau tend à envahir d'autres régions cérébrales en remontant les connections cortico-corticales. On pourra la retrouver jusque dans le cortex temporal, d'abord antérieur, puis inférieur, médian et enfin supérieur.

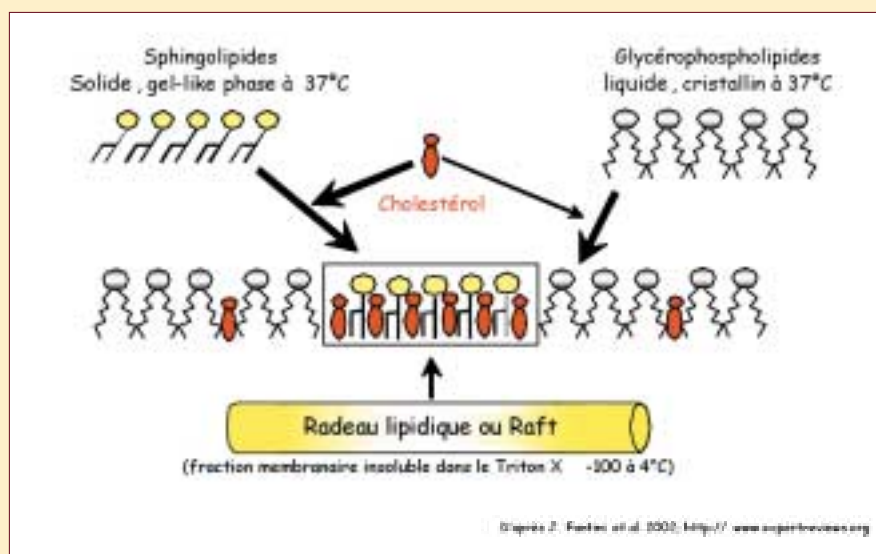
La charge qui pousse la pathologie tau vers les régions associatives résulte de la neurotoxicité du peptide A β et/ou d'une perte de fonction de la protéine APP, protéine ayant normalement de nombreuses propriétés neurotrophiques potentielles.

Le processus dégénératif va monter en puissance et « consommer » au fur et à mesure les réseaux neuronaux impliqués dans la mémoire récente (hippocampe) puis la mémoire sémantique (temporal), le langage (frontal), les praxies et les gnosies (pariétal). La perte des fonctions des neurones sera compensée pendant un certain temps par la plasticité des neurones non encore atteints. La démence apparaîtra lorsque ces forces de compensation seront débordées par l'ampleur de la destruction du réseau de communication.

La phase clinique avec apparition des symptômes apparaît avec l'atteinte des régions corticales associatives (temporal supérieur, cortex préfrontal et cortex pariétal). En fin d'évolution, les lésions envahissent l'ensemble du cortex et de nombreux noyaux sous-corticaux. L'extension progressive des DNF induit une perte neuronale et une atteinte des systèmes de neurotransmetteurs observée dans plusieurs noyaux sous-corticaux. C'est le cas en premier lieu du noyau basal de Meynert (baisse de l'acétylcholine) à l'origine de l'innervation cholinergique du cortex cérébral. La déplétion en ce neuromédiateur a été à l'origine de « l'hypothèse cholinergique », hypothèse qui fonde le traitement par des inhibiteurs centraux de l'acétylcholinestérase. D'autres noyaux comme le *locus coeruleus* (noradrénaline), les noyaux du raphé (sérotonine) et à un moindre degré la *substantia nigra* (dopamine) sont atteints par les DNF. La topographie des DNF est un indice de l'évolution de la pathologie de la région hippocampique vers les régions néo-corticales. Au niveau neuropathologique, ont été décrits six stades d'évolution (Braak et Braak, 1991), stades qui correspondent à une progression de la pathologie au travers des différentes régions cérébrales.

Quel rapport chronologique entre les lésions amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire ?

La réponse ne saurait être simple d'autant que la grande majorité des souris transgéniques ont l'inconvénient de ne pas posséder de plaques neuritiques (prolongements nerveux contenant de la protéine tau). D'après les études *post mortem*, la séquence pourrait être la suivante : les premières lésions à apparaître sont les DNF de la région hippocampique. Des dépôts diffus de peptide Aβ sont ensuite observés dans le néocortex. Ils deviennent amyloïdes et provoquent une réaction microgliale et l'apparition des fibres tortueuses, de la plaque neuritique et des DNF. Lorsque les mécanismes de compensation liés à la plasticité neuronale sont débordés, apparaissent les signes cliniques. Ces données montrent que les pathologies Aβ et tau agissent en synergie. Les dépôts diffus de peptide Aβ ne provoquent pas à eux seuls de détérioration intellectuelle alors qu'il existe un lien entre DNF et déficit cognitif (Voir illustration page 18).



Formation des radeaux lipidiques selon l'état thermodynamique de la membrane plasmique

Source : Nadège Girardot, boursière de l'Association France Alzheimer, thèse soutenue le 14 décembre 2005, Laboratoire Neuropathologie, Hôpital de la Salpêtrière, Paris

Quelle relation moléculaire existe entre les dépôts extracellulaires de peptide Aβ et l'accumulation intracellulaire de protéine tau ?

Elle est encore inconnue et très mal comprise. La membrane plasmique se situe entre le milieu extracellulaire dans lequel s'accumule le peptide Aβ et le cytoplasme dans lequel se trouve la protéine tau. C'est à son niveau que sont localisées nombre de protéines impliquées dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Depuis quelques années, de nombreuses études suggèrent que certains microdomaines membranaires qualifiés de radeaux lipidiques ou « rafts » tiendraient une place importante dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer. Constitués d'agrégats ou "clusters" de cholestérol et de sphingolipides (lipides à acides gras saturés notamment ganglioside GM1), ces radeaux lipidiques semblent impliqués dans le contrôle de la transduction du signal et le trafic membranaire (Voir illustration page 19). Cette hypothèse est confortée par leur composition en protéines. C'est à leur niveau que sont concentrés des récepteurs de facteurs de croissance et de neurotransmetteurs, des molécules d'adhésion, la protéine prion mais aussi l'APP, le peptide Aβ et la protéine PS1.

L'apport de la génomique et de la protéomique

Dans les années qui viennent, l'étude des corrélations génotype-phénotype jouera de plus en plus un rôle important. Les analyses intéresseront non seulement les mutations causales (par exemple celles concernant le précurseur de la protéine amyloïde ou les présénilines) mais aussi les variations interindividuelles ou polymorphismes susceptibles de modifier les symptômes et d'influer sur l'évolution de la pathologie.

■ ■ ■ ■ ■ DIAGNOSTIC

Un des enjeux majeurs de la recherche sur la maladie d'Alzheimer concerne la découverte de marqueurs prédictifs fiables permettant de faire le diagnostic le plus précoce possible, avant la perte d'autonomie, qui définit le stade de démence. Une simulation a démontré que si l'on arrive à repousser, ne serait-ce que de cinq ans, le début de la maladie, le nombre de patients atteints pourrait

Principales équipes impliquées dans les aspects cliniques et la prise en charge

- B. Dubois** - Paris
- F. Forette et A-S. Rigaud** - Paris
- D. Hannequin** - Rouen
- R. Gil** - Poitiers
- B. Laurent** - Saint-Etienne
- F. Pasquier** - Lille
- M. Poncet** - Marseille
- P. Robert** - Nice
- C. Thomas-Anterion** - Saint-Etienne
- J. Touchon** - Montpellier
- B. Vellas** - Toulouse
- M. Verny** - Paris

être réduit de 50 %. Or, si les traitements actuels sont encore purement symptomatiques, des stratégies visant à retarder le développement du processus pathologique sont à l'étude. L'immunothérapie par injection de peptide amyloïde permet d'espérer que l'on puisse retarder, voire stopper, le processus pathologique dans les années qui viennent. Ces perspectives rendent nécessaires que les cliniciens soient capables de reconnaître cette affection au stade le plus précoce possible pour pouvoir traiter les patients en tout début d'évolution. Il n'existe pas encore de marqueur biologique *pre mortem* qui permette un diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer, seulement apporté par l'examen neuropathologique *post-mortem*. Le diagnostic neuropathologique s'appuie sur la reconnaissance des lésions élémentaires.

Le diagnostic est d'abord clinique

Le diagnostic est porté à l'aide d'un ensemble de critères qui font l'objet d'un consensus international : NINCDS-ADRDA qui distingue la maladie probable et possible et pour la démence, les critères du DSM-IV (1995). Ces critères sont identifiés à l'issue d'une démarche diagnostique qui s'appuie sur un entretien, un examen clinique et neuropsychologique (bilan neurologique, cognitif et comportemental). Eventuellement, l'imagerie permet d'évaluer l'atrophie hippocampique ou globale du cerveau et surtout d'éliminer les autres causes de démence.

L'altération de la mémoire, le déclin d'au moins une autre fonction cognitive et un retentissement sur la vie sociale sont les critères cliniques internationalement reconnus pour porter le diagnostic de démence. Un consensus s'est établi pour distinguer :

- les sujets présentant un déclin physiologique normal lié à l'âge mais sans risque d'évolution vers une démence ;
- les patients déments ;
- les sujets présentant un déclin cognitif léger ou Mild Cognitive Impairment (MCI), déclin cependant pathologique qui risque d'évoluer vers une démence. Certains voient dans le MCI la phase très précoce de la MA et ont proposé des critères permettant d'identifier des patients au stade pré-démontiel. Une plainte mnésique légère reconnue par le patient et ses proches, un déficit mnésique objectivé avec un fonctionnement cognitif globalement normal, le maintien des activités quotidiennes et donc l'absence de critères de démence permettent ensemble de définir le MCI. Le fait qu'une démence apparaisse chez 12 % des sujets au bout d'un an et que 80 % des sujets soient atteints après six ans d'évolution fonde dans une grande mesure la validité de ce concept. Il devient urgent de parvenir à un consensus international sur les critères définissant le MCI, consensus indispensable pour la recherche diagnostique et thérapeutique. De très nombreux travaux combinant la neuropsychologie, la neuroimagerie et la recherche de biomarqueurs se développent afin de déterminer sur des critères objectifs le risque de progression vers la maladie d'Alzheimer. Le déclin cognitif léger est encore objet de recherche et rien, à ce jour, ne justifie son dépistage précoce.

La recherche de marqueurs biologiques

Un marqueur biologique est un constituant détectable ou quantifiable dans les liquides biologiques, comme le sang ou le liquide céphalorachidien (LCR), ou un tissu périphérique et dont la présence est spécifique d'une pathologie. Un marqueur est spécifique si, et seulement si, il n'est pas observé chez des sujets normaux ou atteints d'une affection voisine. Le problème est cependant plus complexe qu'il n'y paraît dans la mesure où il existe un recouvrement non négligeable entre population normale et population Alzheimer. Ceci explique que, jusqu'à présent, en dépit de différences significatives entre groupes, il n'existe pas encore de marqueur « idéal » de la maladie d'Alzheimer qui soit exploitable à l'échelle de l'individu. Un tel marqueur constituerait un apport considérable à divers titres. Il constituerait un indice important du processus pathologique ; il permettrait de porter un diagnostic de certitude à un stade précoce, de suivre la réponse au traitement et serait un outil précieux pour les études épidémiologiques et la recherche thérapeutique. De nombreux chercheurs poursuivent cette quête d'un marqueur biologique de la maladie d'Alzheimer, marqueur qui idéalement devrait avoir plusieurs propriétés (*voir encadré page 22*).

Face à la complexité de la maladie d'Alzheimer, il est difficile d'imaginer qu'un seul marqueur suffise à poser le diagnostic de certitude. La recherche s'oriente vers la détection du peptide amyloïde A β 42 et des protéines tau dont la relation avec respectivement, la plaque sénile et la dégénérescence neurofi-

Propriétés d'un marqueur biologique « idéal »

- Avoir une sensibilité* au moins égale à 80 %
- Avoir une spécificité* au moins égale à 80 %
- Avoir une valeur prédictive positive* proche de 90 %
- Etre validé sur le plan de la neuropathologie
- Permettre une détection précoce de la maladie
- Etre fiable, non invasif et peu onéreux
- Etre le reflet de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer
- Permettre de différencier la maladie d'Alzheimer des autres démences

* La sensibilité et la spécificité sont des indicateurs de la performance d'un test diagnostic. La **sensibilité** représente le taux de vrais positifs, c'est-à-dire le pourcentage des sujets malades qui sont classés comme tels par le test. La **spécificité** correspond au taux de vrais négatifs, c'est-à-dire le pourcentage des sujets non malades qui sont classés comme tels par le test. La **valeur prédictive positive** d'un test diagnostic représente le pourcentage de sujets ayant un test positif parmi les malades.

brillaire en fait des marqueurs potentiels. Dans les formes sporadiques, il a été observé, à l'aide d'anticorps spécifiques du peptide A β 42, une diminution de A β 42 dans le LCR de patients par rapport à des témoins sans maladie neurologique. La sensibilité était proche de 100 % et la spécificité de 65 %. La diminution, qui pourrait résulter de la séquestration du peptide A β 42 dans les plaques séniles, est encore plus importante lorsque les patients sont porteurs de l'allèle ϵ 4. De nombreuses études ont dans un premier temps porté sur l'intérêt du dosage des isoformes de la protéine tau dans le LCR. Ces études convergentes font état d'une augmentation significative de la concentration totale des protéines tau dans le LCR de patients souffrant d'Alzheimer. De plus, l'augmentation de la protéine tau dans le LCR apparaît très précocement en particulier chez les sujets porteurs de l'allèle ϵ 4. Cependant cette élévation n'est pas spécifique de la maladie et les recherches s'orientent actuellement vers le dosage de la protéine tau hyperphosphorylée (tau-P) qui est la forme pathologique. Différents sites de phosphorylation de la protéine tau sont à l'étude et les premiers résultats confirment l'intérêt de ce marqueur pour le diagnostic. Cependant, le dosage dans le LCR impose une ponction lombaire qui n'est pas un acte anodin et qui est difficile à mettre en œuvre en pratique courante.

Les lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer apparaissant en grande quantité bien avant les symptômes cliniques, il est probable que des antigènes issus de ces lésions sont présents de manière précoce dans les liquides biologiques plus accessibles comme le sang ou les urines des patients. Reste à mettre au point les méthodes immunochimiques sensibles et spécifiques pour leur détection. Les pistes de recherche sont nombreuses et parmi bien d'autres, l'une d'elles concerne la diminution importante dans la maladie d'Alzheimer, de lipides cérébraux sulfatés, les sulfatides, qui normalement sont abondants dans les membranes des neurones et des cellules du SNC. L'idée, mais la relation reste à démontrer, serait de mettre au point un test urinaire rapide pour le diagnostic précoce de la maladie.

■ ■ ■ ■ ■ NEUROPSYCHOLOGIE ET TROUBLES DU COMPORTEMENT

La neuropsychologie joue un rôle majeur dans le diagnostic au moins de probabilité de la maladie d'Alzheimer et permet de préciser chez un sujet les perturbations spécifiques mais aussi les capacités préservées. L'examen neuropsychologique qui s'appuie sur plusieurs méthodes a pour but de vérifier le déclin cognitif et de caractériser les troubles.

■ Les outils psychométriques : ils permettent de détecter une perte globale des performances intellectuelles. Ils font appel à des tests standardisés et plus récemment à des épreuves permettant d'évaluer en un minimum de temps un ensemble de fonctions cognitives, comme le MMS (*Mini Mental Status*) qui est simple, rapide et universel. Les résultats sont corrélés à des batteries d'évaluation plus lourdes l'échelle de Mattis, l'ADAS (*Alzheimer disease Assessment Scale*) ou encore la batterie d'évaluation cognitive (BEC96).

■ Les approches cognitives : elles permettent d'explorer de façon détaillée les fonctions cognitives préservées ou au contraire altérées chez des patients en début de syndrome démentiel. Elles font appel à des épreuves développées à partir de modèles cognitifs de traitement de l'information. Elles apportent des informations sur la nature du dysfonctionnement et la localisation des déficits, informations qui contribuent au diagnostic. Ces approches concernent en premier la mémoire dont l'évaluation clinique constitue une étape cruciale du diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Les troubles de la mémoire sont souvent associés à des perturbations de l'orientation temporelle et spatiale.

En matière de troubles de la mémoire, les recherches portent essentiellement sur les perturbations de la mémoire épisodique qui concerne l'aptitude à enregistrer et à se rappeler des informations spécifiques à partir d'indices spatial et temporel liés à l'acquisition. Cette composante de la mémoire fait le plus souvent l'objet de plaintes des patients ou de leur entourage au stade pré-démentiel. Les troubles de cette forme de mémoire sont les premiers à apparaître et surviennent à un stade où les lésions neuropathologiques sont à bas bruit, ce qui en facilite l'analyse. Ces perturbations qui s'inscrivent dans le cadre d'un modèle anatomo-fonctionnel cohérent et bien défini, celui de l'atrophie des structures temporales internes et frontales, pourraient être à la base d'un marqueur diagnostique très précoce. Le test de Grober et Buschke (1987) est classiquement utilisé pour évaluer la mémoire épisodique. Il consiste à mémoriser 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes. Il permet d'évaluer les performances du sujet en rappel libre, en rappel facilité par la présentation d'indices (rappel indicé) et en reconnaissance d'un mot encodé antérieurement. Cette épreuve permet de distinguer les troubles liés à l'encodage (apprentissage) de ceux liés au stockage ou à la récupération. De plus certaines perturbations constituent des indices qui permettent de faire la distinction entre maladie d'Alzheimer et vieillissement normal ou autres affections neurodégénératives. Différentes épreuves permettent d'explorer d'autres formes de la mémoire comme la mémoire sémantique, la mémoire autobiographique et la mémoire de travail.

Principales équipes impliquées dans la neuropsychologie et la psychiatrie

J-F. Dartigues et H. Amieva
(U593 INSERM) - CMRR Aquitaine
B. Dubois - Paris
F. Eustache - Caen
Th. Gallarda - Paris
R. Garcia - Nice-Sophia Antipolis
B. Laurent - Saint Etienne
H. Loo - Paris
F. Pasquier, F. Lebert - Lille
M. Poncet - Marseille
P. Robert - Nice

Les taupathies

Les protéines tau (*tubulin assembly units*) sont des protéines associées aux microtubules et ont pour rôle de réguler l'assemblage des sous-unités de tubuline en microtubules (MT). Faisant partie des protéines associées aux MT (protéines MAP), elles contiennent des domaines d'interaction avec la tubuline. Elles subissent normalement une phosphorylation post-traductionnelle. Les protéines tau phosphorylées induisent la dépolymérisation des MT alors que les protéines tau déphosphorylées les stabilisent ; six isoformes issues d'un gène situé sur le chromosome 17 ont été isolées. Dans la maladie d'Alzheimer, la DNF résulte de l'agrégation intraneuronale de protéines tau anormalement phosphorylées sous la forme de filaments appariés en hélice (PHF), constitués de trois variants majeurs tau 60, 64 et 69.

La pathologie tau apparaît être le processus dégénératif le plus répandu parmi les pathologies démentielles et neurodégénératives. Elle est observée non seulement dans la maladie d'Alzheimer, mais également dans les dégénérescences fronto-temporales, la maladie de Steinert, de nombreux syndromes parkinsoniens et la trisomie 21. Toute atteinte du métabolisme de la protéine tau, quelle que soit la nature de ce dysfonctionnement induit un processus dégénératif dans le système nerveux central. De ces observations est né le concept de taupathies. Outre une hyperphosphorylation, les protéines tau peuvent connaître plusieurs modifications pathologiques comme des mutations du gène, des anomalies directes et indirectes de l'épissage du gène tau, des modifications de l'expression...

La mémoire n'est pas le seul trouble cognitif observé au cours de la maladie d'Alzheimer. Au début de la maladie, les troubles du langage écrit et oral sont parfois suffisamment marqués pour contribuer de manière utile au diagnostic. Les troubles des fonctions exécutives qui concernent la planification, la pensée abstraite, le jugement apparaissent de manière précoce mais ne sont pas présents de manière systématique. L'évaluation de ces fonctions exécutives est importante dans la mesure où elles ont un impact majeur sur l'autonomie du sujet et sa capacité à effectuer les actes de la vie quotidienne. Les apraxies, c'est à dire la perte de capacité à utiliser des objets et à effectuer des gestes, surviennent généralement après les troubles de la mémoire et du langage.

La progression des déficits cognitifs est corrélée aux anomalies morphologiques et métaboliques mises en évidence par la neuro-imagerie. Il est prévisible que les progrès de la neuro-imagerie, en particulier l'imagerie métabolique et fonctionnelle, permettront d'associer des déficits cognitifs et des réseaux fonctionnels de neurones (*voir ci-après*).

Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)

Les symptômes comportementaux et psychologiques sont une des manifestations majeures de la maladie d'Alzheimer. Associés aux troubles cognitifs, ils sont retrouvés tout au long de l'évolution de la maladie et contribuent à la perte d'autonomie du patient. Ces symptômes regroupent l'apathie (manque de motivation, d'intérêt et d'émotions), la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil et de l'identification, l'agitation, les délires et les hallucinations (expériences sensorielles sans perception). Le suivi de la cohorte française PHRC-REAL portant sur plus de 500 sujets souffrant de maladie d'Alzheimer a permis de les retrouver chez 84 % des sujets ayant une maladie à un stade léger à modéré et chez 92,5 % des patients avec une maladie à un stade sévère. Ces fréquences ont été retrouvées dans d'autres cohortes étudiées en Europe et aux Etats-Unis.

Les symptômes comportementaux sont aussi fréquents dans les tout débuts de la maladie d'Alzheimer à un stade pré-démontiel. Il faut en particulier citer l'apathie et la dépression observées dans plus de 30 % des sujets présentant un trouble cognitif léger (MCI). Les SCPD sont les premiers symptômes des démences fronto-temporales (DFT). Les hallucinations visuelles sont courantes dans la démence à corps de Lewy (DCL).

L'étude de la cohorte PHRC-REAL permet aussi de souligner l'importance de ces troubles dans les modifications des habitudes de vie et de parcours de soins. Après un an d'évolution, 54 des 499 patients ont été institutionnalisés dans des maisons de retraite ou services de long séjour. Comparativement aux sujets non institutionnalisés, ces patients présentaient des troubles à type d'agitation beaucoup plus importants. De plus, le fardeau de l'aidant, c'est-à-dire la difficulté de la prise en charge pour l'aidant familial, est beaucoup plus important pour ce sous-groupe de patients. La présence de délires et d'hallucinations présage-t-elle d'une évolution vers un déclin cognitif et fonctionnel ? Le débat vient d'être tranché par l'étude internationale pilotée par N. Scarmeas, étude qui a inclus 456 patients à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer issus de cinq centres aux Etats-Unis et du Centre de la Salpêtrière (Paris). Après un suivi des patients sur quatorze ans, cette étude révèle que les délires et les hallucinations, qui sont des signes très courants, sont prédictifs d'un risque accru d'un déclin cognitif et fonctionnel. De plus, la présence d'hallucinations est associée à une mise en institution et à une plus grande mortalité.

■ ■ ■ ■ ■ NEURO-IMAGERIE

En montrant les atrophies et les dysfonctionnement cérébraux qui sont caractéristiques des démences dégénératives, l'imagerie contribue de plus en plus au diagnostic positif de ces pathologies. Récemment sont apparues de nouvelles techniques à l'aide de radiotraceurs et en IRM à très haut champ qui permettent d'espérer mettre en évidence les plaques séniles caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Après avoir étudié les stades tardifs de la pathologie, l'imagerie se tourne de plus en plus vers l'étude des stades débutants et même présymptomatiques de la maladie. Les données accumulées à ce jour suggèrent que l'imagerie pourrait détecter des anomalies morphologiques ou fonctionnelles très précocement. De plus, l'imagerie permet de corréler les performances neuropsychologiques aux données de la neuro-imagerie. Ce rapprochement est très précieux pour l'étude des bases neuronales des dysfonctions cognitives. Par ailleurs, la problématique du diagnostic précoce bénéficie de la combinaison des données de la neuropsychologie et de l'imagerie dans la mesure où ces deux approches sont complémentaires et offrent des marqueurs précoces pré-symptomatiques de la pathologie.

Le diagnostic précoce permet d'inscrire les patients dans une filière de prise en charge adaptée et de proposer un traitement. L'imagerie apparaît comme un acteur essentiel de ce diagnostic, conjointement avec l'examen clinique. De même, elle fournit des marqueurs objectifs de la sévérité et de l'étendue de l'atteinte cérébrale qui permettent de suivre l'évolution de la maladie et le bénéfice éventuel d'un traitement.

La neuro-imagerie fonctionnelle fait appel à des techniques utilisant des traceurs radioactifs comme la tomographie par émission de positons (TEP ou *en anglais* PET) et la tomographie de simple photon (TEMP ou *en anglais* SPECT), et de plus en plus à l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf).

Les techniques radioactives permettent l'évaluation du métabolisme cérébral du glucose (TEP au FDG), l'analyse de la perfusion cérébrale et la réalisation d'études pharmacologiques. Il serait du plus grand intérêt de pouvoir mettre en évidence des altérations de l'activité cérébrale (métabolisme du glucose ou perfusion cérébrale) ou encore des modifications de la substance blanche à un stade précoce du processus pathologique, comme le suggèrent les études qui ont été menées jusqu'à présent.

D'autres voies de recherche en cours à l'aide de la TEP visent à mettre au point des marqueurs de plaques amyloïdes pour leur détection précoce par imagerie *in vivo*. L'ambition est de produire des molécules ayant une affinité suffisante pour se lier aux plaques amyloïdes et de visualiser *in vivo* cette interaction. Plusieurs projets concernent la synthèse de radiotraceurs des molécules marquées soit à l'iode, soit au fluor-18. Une étude récente a mis en évidence pour la première fois chez l'homme qu'un nouveau radiotraceur, le Composé-B de Pittsburgh marqué au fluor-18, se fixe de manière spécifique sur les plaques amyloïdes et permet d'analyser sur un plan quantitatif l'évolution des lésions chez les patients. Cependant la barrière hémato-encéphalique limite le passage dans le cerveau de tels composés. C'est pourquoi, la compréhension, encore insuffisante, des mécanismes de transport est essentielle pour orienter la synthèse de composés capables de franchir cette barrière.

La TEP et la TEMP permettent aussi d'étudier les différents systèmes de neurotransmission atteints au cours de la maladie d'Alzheimer. La diminution du nombre de transporteurs vésiculaires de l'acétyl-

choline (VACHT) et celle du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR) constituent des cibles pour une imagerie moléculaire *in vivo* à l'aide de radiotraceurs. Ces approches relèvent encore de la recherche mais sont précieuses pour comprendre le rôle des anomalies des systèmes de neurotransmission et proposer un diagnostic précoce.

L'IRM fonctionnelle reste aussi du domaine de la recherche. Elle permet l'étude du fonctionnement cérébral normal et pathologique. Elle montre un dysfonctionnement des structures temporales médianes dans la maladie d'Alzheimer et des phénomènes de compensation au début de la maladie et chez les sujets à risque, en particulier dans les lobes frontaux.

L'IRM anatomique permet de localiser et de quantifier avec précision l'atrophie cérébrale observée

Principales équipes impliquées dans la neuro-imagerie

J-C. Baron - Cambridge

J-C. Barthélémy, C. Thomas-Antérion - Saint-Etienne

H. Chabriat - Paris

B. Croisile, B. Laurent - Lyon

B. Dubois, S. Lehericy, L. Garnero - Paris

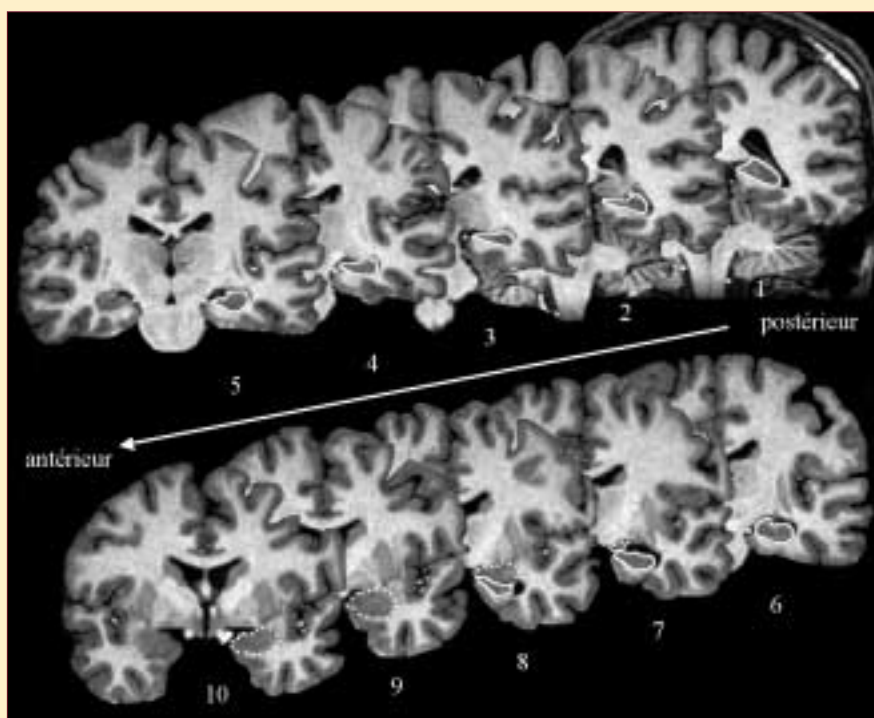
F. Eustache, B. Desgranges - Caen

J-F. Meder, C. Oppenheim - Paris

F. Pasquier, D. Leys, J-P. Pruvo - Lille

M. Poncet, M. Ceccaldi, P. Cozzone - Marseille

P. Robert, J. Darcourt - Nice



Contours de l'hippocampe et de l'amygdale

La région de l'hippocampe (entourée d'un trait plein blanc) est impliquée dans la mémoire récente. C'est l'une des premières zones cérébrales affectées par la maladie d'Alzheimer. La méthode de segmentation automatique qui définit les contours de l'hippocampe permet de diagnostiquer la pathologie à un stade précoce. L'amygdale est entourée d'un trait blanc pointillé.

© S. Lehéricy, Service de Neuroradiologie, Hôpital de la Salpêtrière, 2002
 Figure publiée dans le livre "Les nouveaux défis de la maladie d'Alzheimer", chapitre Neuro-imagerie morphologique, Stéphane Lehéricy et Claude Marsault, p 130, éditions Médigone.

dans les démences dégénératives. L'atrophie qui est un indice de perte cellulaire est présente dans des régions variables selon le type de démence, ce qui contribue au diagnostic différentiel des démences. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, l'atrophie siège de manière précoce dans la région temporale médiane et touche en particulier l'hippocampe, une structure du système limbique impliquée dans la mémoire et la représentation spatiale (*Voir illustration ci-dessus*). Cette partie du cerveau joue également un rôle important dans le traitement et le stockage de la mémoire à long terme. Chez des sujets à risque génétique mais sans signe clinique, la rapidité d'évolution de l'atrophie corticale dans cette région est un indice prédictif d'évolution effective vers la maladie (*Voir illustration page 28*). La combinaison de cet examen à une évaluation neuropsychologique permet de porter le diagnostic de démence d'Alzheimer avec une bonne sensibilité et spécificité. Les appareils à très haut champ (≥ 7 teslas) disponibles dans le futur centre Neurospin du CEA devraient permettre de visualiser directement les plaques séniles.



Progression de l'atrophie hippocampique chez un patient atteint de maladie d'Alzheimer

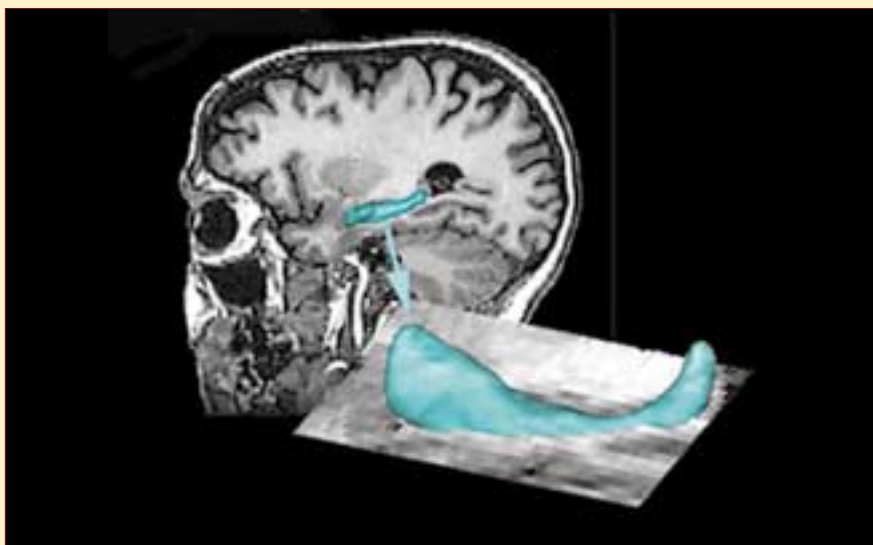
De gauche à droite, l'examen annuel par IRM du patient montre l'augmentation de l'atrophie hippocampique (flèche en jaune) et parahippocampique (tête de flèche en jaune) accompagnée d'un élargissement ventriculaire (étoile en jaune) et des sillons corticaux (double flèche en jaune).

© S. Lehéricy, Service de Neuroradiologie, Hôpital de la Salpêtrière.

Pour identifier les régions touchées par les lésions dégénératives et leur chronologie, les anomalies structurales peuvent être mises en évidence en IRM à l'aide d'une méthode de traitement des images qui permet de détecter des différences neuroanatomiques subtiles. Plusieurs logiciels d'analyse d'image ont été développés, en particulier, la méthode dite de morphométrie « voxel-par-voxel » (*voxel-based morphometry* ou *VBM*) développée par l'équipe de Richard Frackowiak (UCL, London) permet la comparaison, dans chaque point de l'image, des intensités du signal IRM entre deux populations différentes, en l'occurrence des cerveaux malades et des cerveaux sains. Cette approche devrait permettre à terme d'identifier le profil d'évolution, lente ou rapide, de la pathologie chez un patient et peut-être de contribuer au diagnostic et au dépistage des sujets à risque.

L'observation de l'hippocampe, région clé du cerveau pour la mémoire, vers laquelle convergent toutes les informations qui seront mises en mémoire, est très délicate d'autant qu'elle est atrophiée par les lésions. Grâce à un logiciel de segmentation automatique de l'hippocampe mis au point par l'équipe de Bernard Renault et Line Garnero au CNRS UPR640, il est possible de délimiter en quelques minutes les contours de l'hippocampe (*Voir illustration page 29*). Outre la détection précoce de la maladie, la mesure des volumes des zones touchées par les lésions constitue un nouvel outil d'évaluation (autre que la seule évolution des symptômes) de l'efficacité d'un médicament. C'est l'objectif du premier essai clinique auquel vont participer les principaux centres français de neurologie. Cet essai qui constitue une première au niveau mondial est programmé pour 2006 et inclut 250 patients suivis par 3 examens en IRM par an.

De nombreux travaux portent sur d'autres séquences IRM, en particulier l'IRM de diffusion pour l'étude des mouvements aléatoires des molécules d'eau dans les tissus. L'IRM de diffusion permet ainsi une exploration à l'échelle microscopique de l'intégrité de la structure des tissus (neurones et cellules gliales). Des variations des paramètres de diffusion peuvent être observées au cours de processus normaux ou pathologiques. Si dans le liquide céphalo-rachidien, la diffusion de l'eau est isotrope



Segmentation de l'hippocampe

La segmentation automatique (extraction des limites de l'hippocampe dans l'IRM du sujet) est effectuée à l'aide d'un logiciel développé en 2002/2004 par Marie Chupin dans le laboratoire CNRS UPR 640 dirigée par Line Garnero. L'hippocampe est représenté en bleu sur une vue sagittale (de profil) du cerveau. L'encart en bas à droite montre sa forme en trois dimensions.

© L. Garnero, UPR640 CNRS, 2004.

(semblable dans toutes les directions de l'espace), il n'en est pas de même dans la substance blanche cérébrale dans laquelle elle est anisotrope (la diffusion est alors orientée préférentiellement dans le sens des faisceaux de fibres). L'anisotropie peut être mesurée grâce au « tenseur de diffusion » (en anglais DTI pour *Diffusion Tensor Imaging*). En mesurant l'orientation de la diffusion, il est possible d'estimer la direction des fibres de substance blanche. Des logiciels de tractographie permettent alors de reconstruire les faisceaux de fibres en « suivant » la direction de la diffusion d'un voxel à l'autre de l'image. L'imagerie du tenseur de diffusion permet ainsi de détecter avec une sensibilité accrue les altérations de la microstructure de la substance blanche par la mesure de l'importance et de la direction (anisotropie) de la diffusion de l'eau. Elle ouvre des perspectives très intéressantes sur la connaissance de la connectivité anatomique entre les différentes parties du cerveau, à l'échelle de l'individu. Les sujets souffrant d'un trouble cognitif léger (MCI) présentent-ils des modifications même subtiles des fibres blanches ? Quelques travaux récents à l'aide de l'imagerie du tenseur de diffusion permettent de mettre en évidence des anomalies de diffusion dans les régions cérébrales postérieures chez des sujets MCI mais aussi des patients Alzheimer.

MODÈLES ANIMAUX

Les modèles animaux, qui seuls sont accessibles à l'expérimentation, sont essentiels pour la recherche fondamentale et thérapeutique. La génétique moléculaire a permis de développer des modèles chez la souris, la mouche drosophile, le nématode *Caenorhabditis elegans*, et la levure. Il existe de très nombreux modèles de souris transgéniques dans lesquelles ont été introduits des gènes sauvages ou mutés codant des protéines impliquées dans la maladie d'Alzheimer.

Dans certains modèles, un seul transgène est introduit : APP, PS1, PS2, tau, ApoE4. Par croisement des lignées, on peut obtenir des souris ayant intégré deux transgènes. Ainsi dans les souris APP-PS1, les dépôts apparaissent précocement et dans les souris APP-PS1-tau muté, la pathologie neurofibrillaire contribue à la constitution des plaques, ce qui suggère une interaction entre l'accumulation du peptide A β et celle de la protéine tau. Un modèle murin accumulant une triple mutation *app x ps1 x tau* se rapproche le plus des lésions de la maladie humaine. En effet, on observe chez ces souris à la fois des plaques séniles, des dégénérescences neurofibrillaires ainsi qu'un déficit synaptique.

Des DNF ont été produites expérimentalement dans des animaux transgéniques surexprimant des protéines tau présentant des mutations du gène tau identifiées dans des formes familiales de démence fronto-temporales avec syndrome parkinsonien, FTDP-17 (*frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17*). Plus de 34 mutations ont été caractérisées et induisent chacune un schéma clinique et neuropathologique spécifique. Le nématode *Caenorhabditis elegans* possède des molécules homologues des présénilines humaines (SPE-4, SEL-12 et HOP-1) et la drosophile, des homologues des protéines APP, tau et Préséniline.

Outre les animaux transgéniques, des lignées cellulaires exprimant différents gènes, en particulier celui de l'APP humain sauvage ont été mises au point. D'autres lignées cellulaires transfectées avec les gènes de BACE ou encore de PS1 sauvage et muté sont des outils précieux pour l'étude du fonctionnement des β et γ -sécrétases.

Ces modèles explorent d'une manière sélective le rôle d'altérations précises au niveau du génome. Cependant, le rôle de facteurs environnementaux a été suspecté dans le sens soit d'une protection, soit d'une vulnérabilité vis-à-vis de l'apparition de troubles démentiels chez l'Homme. Ainsi, le rôle délétère des hormones de stress sur des cellules dans des régions critiques pour la mémoire comme l'hippocampe a été démontré tout comme le rôle protecteur de conditions de vie « enrichies » (culture, stimulations cérébrales, nutrition équilibrée). Pour mieux comprendre les mécanismes en cause, les modèles animaux observés dans

Principales équipes impliquées dans les modèles animaux

M. Dhenain, B. Delatour - Orsay
C. Duyckaerts, D. Langui - Paris
M. Le Moal - Bordeaux
J. Mallet - Paris
L. Pradier - Paris
J-M. Verdier - Montpellier

les conditions naturelles sont utiles. Des observations robustes effectuées d'une manière longitudinale ont montré que dans toutes les espèces (primates et rongeurs), certains sujets ont un vieillissement quasi normal sans perturbation fonctionnelle invalidante alors que d'autres développent progressivement des troubles cognitifs. De nombreux laboratoires tentent de comprendre l'origine de ces différences individuelles, les mécanismes neurobiologiques ou endocriniens en cause et le rôle des conditions de vie. Ces recherches permettent aussi d'aborder les relations entre génome et environnement.

■ ■ ■ ■ ■ TRAITEMENT

Il n'existe pas encore de traitement ciblé sur les mécanismes cellulaires de la maladie d'Alzheimer, à savoir la production du peptide amyloïde par protéolyse du précurseur APP et les protéines tau pathologiques. Les traitements actuels sont uniquement symptomatiques.

Le premier traitement de la maladie d'Alzheimer est constitué par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Le premier médicament, la tacrine apparu en 1994, a contribué à changer l'image de la maladie qui devenait traitable à défaut d'être curable. Son usage est limité en raison de sa toxicité hépatique et depuis ont été développés des médicaments de 2^{ème} génération (donépézil, rivastigmine puis galantamine) bien mieux tolérés. Ces médicaments inhibent la dégradation de l'acétylcholine et s'opposent au déficit cholinergique associé à la détérioration cognitive. Plusieurs études contre placebo ont montré un bénéfice sur les troubles de la mémoire et les fonctions cognitives et sur les troubles du comportement, ce qui permet de ralentir la perte d'autonomie du sujet et de reculer à terme la prise en charge par une institution spécialisée. Ce traitement indiqué dans les démences légères et modérément sévères peut être poursuivi tant qu'un bénéfice pour le patient est démontré. L'autre traitement disponible, plus indiqué dans les formes modérées à sévères, fait appel aux antagonistes des récepteurs NMDA du glutamate, le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central (mémantine, 2002). Ces traitements retardent la perte des fonctions cognitives et peuvent même les améliorer. Ils ont un effet positif sur les activités quotidiennes et les troubles du comportement des patients.

Les perspectives en matière de traitement reposent sur la prévention des facteurs de risque et une intervention sur les mécanismes physiopathologiques de cette maladie, et notamment la cascade amyloïde.

Les traitements préventifs

■ **Facteurs vasculaires** : Plusieurs études suggèrent que les facteurs vasculaires constituent un facteur de risque vis à vis des démences survenant chez les personnes âgées. Preuve en est que les personnes diabétiques et les sujets victimes d'un accident vasculaire cérébral courent un risque accru (multiplié par 1,9 pour les premiers) de développer une démence. Il est bien connu que l'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur des démences vasculaires. Selon l'étude Syst-Eur, une étude européenne randomisée contrôlée en double aveugle, le traitement de l'hypertension par des inhibiteurs calciques chez des sujets de plus de 60 ans réduit de 60 % l'incidence globale des démences. Un autre essai randomisé incluant un grand nombre de patients (plus de 6 000) ayant des antécédents d'AVC révèle que le traitement antihypertenseur (diurétique associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion) conduit à une baisse significative des récurrences d'AVC et de survenue des

Principales équipes impliquées dans la recherche clinique et thérapeutique

O. Blin
F. Checler - Sophia Antipolis (Nice)
F. Dartigues- J-M.Orgogozo
 (U 593 INSERM) - CMRR Aquitaine
B. Dubois - Paris
F. Forette - Paris
L. Lacomblez - Paris
F. Pasquier - Lille
L. Perret
L. Pradier - Paris
P. Robert, M. Benoit - Nice
J. Touchon - Montpellier
B. Vellas - Toulouse

démences. Ces travaux et d'autres justifient la poursuite des études prospectives randomisées évaluant le bénéfice d'un traitement antihypertenseur et aussi d'un traitement hypolipidémiant sur l'incidence des démences chez la personne âgée.

■ **Le processus inflammatoire** : l'existence d'une réaction inflammatoire au cours de la maladie d'Alzheimer est suggérée par plusieurs observations comme la production de cytokines inflammatoires et la présence de cellules gliales activées autour de la plaque sénile. Il a également été observé que des patients rhumatisants ayant consommé des quantités importantes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) présenteraient un risque moindre de développer une maladie d'Alzheimer mais il s'agit de données rétrospectives qui n'ont pas été confirmées par des études prospectives.

■ **Les facteurs nutritionnels** : il est établi que les acides gras polyinsaturés oméga-3 sont impliqués dans la physiologie du cerveau qui est exceptionnellement riche en cet acide gras. Plusieurs études épidémiologiques ont montré que de trop faibles concentrations plasmatiques en oméga-3 constituent un facteur de risque vis à vis de plusieurs types de démences dont celle d'Alzheimer. Cause ou conséquence, la répartition des acides gras poly-insaturés au sein des phospholipides cérébraux est perturbée au cours de la maladie d'Alzheimer. Ces observations attirent l'attention sur l'importance d'un apport nutritionnel suffisant en acides gras oméga-3, en particulier en acide α -linoléique (ALA) et le potentiel de protection de ces lipides, présumés capables de moduler l'inflammation cérébrale, dans la prévention des démences. L'étude prospective « Alois de Montauban » (2006-2011) vise, entre autres objectifs, à étudier l'impact d'une supplémentation quotidienne en oméga 3 (série DHA, acide docosahexaénoïque) sur l'incidence des cas d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives.

■ **Le stress oxydant** : les radicaux libres produits par le métabolisme cellulaire pourraient être impliqués dans la neurotoxicité de la protéine amyloïde, la formation des DNF et la mort cellulaire. Le recours à des substances ayant des vertus anti-oxydantes pour protéger le cerveau et ralentir le processus pathologique au cours de la maladie d'Alzheimer est une piste en cours d'exploration.

Mis à part la prise en charge de l'hypertension artérielle, aucun traitement préventif n'a fait encore la preuve de son efficacité. Quelques essais en cours portent sur l'intérêt des omégas-3, du Ginkgobiloba et de l'association Vitamine E et sélénium.

Les perspectives de traitement

■ **Le peptide β -amyloïde** est présumé jouer un rôle crucial et précoce dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Dès lors, la stratégie visant à prévenir la formation du peptide amyloïde A β 42 constitue l'approche thérapeutique la plus logique puisque cette action préviendrait le déclenchement du processus pathologique. Parmi les approches envisageables, de loin la plus explorée est celle visant à inhiber la voie amyloïdogène qui implique la β -sécrétase puis la γ -sécrétase. Cependant il s'est révélé plus difficile que prévu de mettre au point des inhibiteurs capables de franchir la barrière hémato-méningée. Plus encore, la complexité de la biologie de la γ -sécrétase incite à la plus grande prudence du fait que l'inhibition de cette activité pourrait également interférer avec les voies de transduction essentielles comme celles de Notch et de récepteurs à tyrosine kinase (RTK) comme Erb4B qui contrôlent le destin, la différenciation et la prolifération cellulaires. Ces craintes ont été confirmées par des études montrant que des inhibiteurs de la γ -sécrétase ont des effets délétères sur l'hématopoïèse et le développement des thymocytes. Ces obstacles pourraient être contournés en recourant à une approche de thérapie génique fondée sur l'ARN interférence. Elle supposerait cependant que les lésions aient une diffusion relativement limitée.

Les autres démences

Les démences frontotemporales

Ces démences ne désignent pas une maladie mais un syndrome clinique qui témoigne de lésions dégénératives de la région antérieure du cortex cérébral, lésions qui ont des causes multiples. Des mutations de la protéine tau sont responsables de certaines présentations cliniques regroupées sous le nom de FTDP-17 transmis de façon dominante. Il s'agit de démences frontotemporales avec syndrome parkinsonien liées au chromosome 17. Ces divers syndromes ont en commun un déficit des fonctions exécutives, des troubles du comportement, et des troubles extrapyramidaux. Toutes ces pathologies sont des taupathies (*voir encadré page 24*) caractérisées par la présence d'agrégats pathologiques de protéines tau dans les neurones et dans les cellules gliales. Ces affections démontrent qu'une altération isolée de la protéine tau peut à elle seule être à l'origine d'une démence. Cinquante familles ont été identifiées dans le monde.

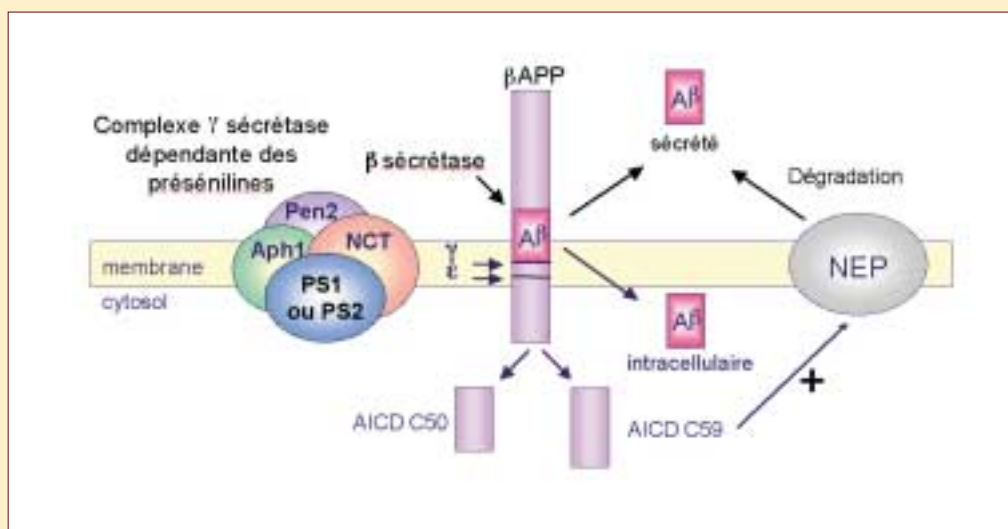
La démence avec corps de Lewy est la deuxième cause de démence neurodégénérative chez les personnes âgées. Il s'agit d'un syndrome démentiel caractérisé par la présence de lésions neuronales, les corps de Lewy, dans les régions corticales. La pathologie est liée à l'agrégation anormale d'une protéine synaptique, l' α -synucléine. Cette affection présente de nombreuses caractéristiques cliniques et pathologiques proches de la démence au cours de la maladie de Parkinson. Les inhibiteurs de la cholinestérase permettent une amélioration substantielle des symptômes cognitifs et neuropsychiatriques.

Les démences vasculaires

Il s'agit ici d'un syndrome étiologique : on regroupe sous ce terme l'ensemble des démences ayant une cause vasculaire. On distingue schématiquement les démences par infarctus (ou hémorragies) de grande taille et les démences dues à des lésions de plus petite taille ou à des atteintes diffuses du cerveau, notamment de la substance blanche, qui sont plus facilement confondues avec la démence d'Alzheimer. Les troubles cognitifs légers d'origine vasculaire qui précèdent la démence sont actuellement très étudiés car une prévention efficace mise en œuvre dès ce stade éviterait l'aggravation de la maladie. Les démences mixtes, où des lésions vasculaires sont associées à une maladie d'Alzheimer et conduisent à l'apparition plus rapide de la démence sont très fréquentes chez les personnes âgées. La détection précoce des facteurs de risque vasculaire et leur traitement seraient susceptibles de retarder notablement les démences mixtes.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob

La plus fréquente des maladies humaines à prions est bien plus rare que la maladie d'Alzheimer, avec laquelle elle peut être confondue. Son mécanisme est tout à fait différent de celui de la maladie d'Alzheimer. Les dépôts amyloïdes composés de PrP, la protéine des prions sont susceptibles de transmettre la maladie, contrairement aux dépôts amyloïdes composés de peptide A bêta de la maladie d'Alzheimer. Il existe, cependant de rares formes de maladies à prions dont le mécanisme comporte une taupathie, comme la maladie d'Alzheimer. La maladie de Creutzfeldt-Jakob fait l'objet de mesures de détection systématique et de multiples recherches en raison des risques iatrogènes qu'elle fait courir.



Régulation de la dégradation du peptide amyloïde

La majorité de la γ -secrétase correspond à un complexe de quatre protéines, les présénilines (PS1 ou PS2), la nicastrine (NCT), Aph-1 et Pen-2. Ce complexe enzymatique engendre non seulement le peptide amyloïde A β , mais aussi deux autres fragments, les AICD qui augmentent l'activité de la néprilysine (NEP), l'enzyme qui dégrade le peptide amyloïde. La production et la dégradation du peptide amyloïde sont donc contrôlées par la γ -secrétase.

© F. Checler, Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS, Valbonne Sophia-Antipolis.

■ **Une deuxième approche** a priori intéressante serait de stimuler la dégradation du peptide amyloïde par des protéases (*Voir schéma ci-dessus*). Puisque les mécanismes de dégradation et de régulation de la dégradation sont connus et l'implication de la néprilysine (NEP) confirmée, l'exploration de cette piste semble justifiée. La surexpression de protéases dégradant le peptide A β , comme l'IDE (*Insulin Degrading Enzyme*) ou la néprilysine dans des souris transgéniques, permet de réduire de manière significative les taux du peptide A β , de ralentir, voire de prévenir, la formation des plaques. D'autres approches consistent à inhiber par des petites molécules l'agrégation du peptide A β ou à stimuler la voie non amyloïdogène qui, jusqu'à présent, a été peu étudiée. Outre le fait qu'elle prévient la formation du peptide A β , cette voie présente un autre avantage, à savoir la libération du facteur sAPP α , qui est neurotrophique et neuroprotecteur.

■ **Une troisième approche** vise à prévenir l'agrégation de la protéine tau dans les neurones. Les modèles murins avec la protéine tau mutée développent une DNF. Ils sont des outils indispensables pour découvrir des molécules capables de modifier l'état de phosphorylation de la protéine tau. Plusieurs molécules comme des kinases (GSK3 β), des modulateurs de kinases (cdk5) et des modulateurs de phosphatases (pin1) sont en cours d'évaluation sur ces modèles murins.

Le vaccin par immunisation contre le peptide amyloïde A β 42 est une perspective prometteuse. Plusieurs travaux expérimentaux ont montré que des anticorps anti-peptide A β 42 injectés à des modèles murins transgéniques préviennent la formation et l'accumulation des plaques séniles dans le cerveau [Schenk D. et al., Nature 1999]. Ces résultats expérimentaux sont à la base du premier essai

La recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer

Les Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique ou PHRC ont permis de structurer en France la recherche clinique dans laquelle sont fortement impliqués les 21 Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR). C'est le cas de plusieurs programmes comme « Filières de soins et facteurs prédictifs d'hospitalisation chez des patients atteints de démence de type Alzheimer étude multicentrique en réseau », coordonné par Bruno Vellas (Toulouse) et ses déclinaisons : REAL.FR = Etude de l'Impact Réel des Anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer ; PLASA = Plan de Soins et d'Aide dans la maladie d'Alzheimer: étude d'impact sur l'évolution de la maladie et les modalités de prise en charge ; ALFINE = Fin de vie et maladie d'Alzheimer. La recherche clinique sensibilise les cliniciens aux nouveaux outils diagnostiques et de suivi. C'est typiquement le cas du PHRC « PRE-AL » = Sujets à risque de déclin cognitif : mise au point et validation de marqueurs diagnostiques de la maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel coordonné par B. Dubois (Paris).

Les CMRR sont maintenant regroupés en Fédération Nationale, ce qui constitue un atout majeur pour optimiser la recherche clinique. Ce regroupement devrait favoriser la circulation des projets et le recrutement des patients sur une large base. L'évaluation des pratiques de soins (de la maladie elle-même ou des co-morbidités chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer ou apparentées), devrait contribuer à l'élaboration des recommandations par la Haute Autorité de Santé. Les CMRR participent aux essais pharmacologiques proposés par l'industrie pharmaceutiques mais peuvent mettre sur pied des essais indépendamment des laboratoires. Ils apportent aux équipes de recherche fondamentale leur expertise clinique et, par exemple, contribuent à évaluer les nouveaux biomarqueurs dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

clinique d'immunisation active contre la maladie d'Alzheimer (essai AN-1792). Un premier essai chez l'Homme ayant montré la bonne tolérance de l'immunothérapie, une phase 2 internationale a été mise en place en Europe (dont 10 centres en France) et aux Etats-Unis et a concerné au total 375 patients. Cet essai a été suspendu en 2002 en raison de la survenue de cas d'encéphalites d'origine autoimmune.

L'impact de la vaccination sur les patients, publié en 2005 dans la revue *Neurology* révèle une amélioration statistique de certaines fonctions cognitives. Pour la première fois, les marqueurs biologiques caractéristiques de la maladie ont reculé chez l'homme, certains patients décédés à ce jour avaient une réduction des dépôts amyloïdes dans leur cerveau et les chercheurs ont observé une diminution de la protéine tau, dont les dépôts dans le cerveau marquent la progression de la maladie, dans le liquide céphalo-rachidien des malades vaccinés (Gilman et al. *Neurology*.2005; 64: 1553-1562). Ce premier essai clinique

de vaccination a tourné court mais ses résultats sont néanmoins très intéressants. Selon Jean-Marc Orgogozo, co-auteur de cette étude, « *Le concept thérapeutique de la vaccination est validé car les effets observés chez les malades sont proportionnels à leur quantité d'anticorps contre le peptide Aβ* ».

Des chercheurs canadiens ont montré que l'immunisation par seulement un fragment de peptide Aβ42 pouvait être aussi efficace et mieux tolérée. Par ailleurs, un nouvel essai d'immunisation passive par administration d'anticorps monoclonaux anti-β est prévu en 2006 et devrait inclure quelques centaines de personnes dans des centres européens dont plusieurs en France.

RÉFÉRENCES GÉNÉRALES

- « La prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées », Cécile Gallez, rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, juillet 2005
- « Démences », ouvrage collectif coordinateurs, C. Duyckaerts et F. Pasquier, Ed. Doin, 2002
- « Les nouveaux défis de la Maladie d'Alzheimer - Bilans et perspectives », Coordinateur : B Dubois, Ed. Médigone
- « La maladie d'Alzheimer ». Dominique Campion et Didier Hannequin, Dominos, Flammarion 2002

SITES INTERNET

- Site de l'Association France Alzheimer : www.francealzheimer.org
- Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer disponibles sur le site de l'ANAES : www.anaes.fr
- Plan maladie d'Alzheimer et maladies apparentées 2004-2007 : www.sante.gouv.fr/htm/actu/alzheimerpresse/planalzheimer.pdf
- L'actualité sur la recherche scientifique et médicale : <http://www.alzheimer-adna.com/Recherche.html>

L'inventaire des forces et besoins en onze synthèses

Recenser les forces vives de la recherche sur la maladie d'Alzheimer a constitué le primum movens de cet ouvrage. L'inventaire présenté ci-dessous s'appuie sur les réponses que nous avons reçues au questionnaire envoyé dans toute la France. Sans prétendre à l'exhaustivité, il permet de dresser, pour la première fois, le tableau actuel des équipes impliquées dans les divers aspects de la recherche sur la maladie d'Alzheimer. C'est à partir des éléments présents dans les questionnaires que les synthèses ont été rédigées par un spécialiste de chacun des onze domaines.

1. Génétique, *Dominique Campion*
2. Épidémiologie, *Claudine Berr*
3. Biologie cellulaire et protéomique, *Bernadette Allinquant*
4. Neuropathologie, *Charles Duyckaerts*
5. Modèles animaux, *Michel Le Moal*
6. Neuro-imagerie, *Stéphane Lehéricy*
7. Pharmacologie et démences, *Lucette Lacomblez, Hervé Allain, Danièle Bentué-Ferrer*
8. Neuro-psychologie, *Bruno Dubois*
9. Psychologie, *Joël Swendsen*
10. Psychiatrie, *Philippe Robert*
11. Aspects cliniques et prise en charge, *Florence Pasquier*

1. Synthèse Génétique

Dominique Champion, Faculté de Médecine, Rouen

L'identification des facteurs génétiques impliqués dans les démences dégénératives constitue un enjeu crucial. En effet, cette quête conditionne les recherches ultérieures sur les modèles cellulaires ou animaux dans la mesure où elle vise à caractériser les facteurs causaux qui seront ensuite les cibles de ces travaux. Elle a également une implication directe pour les patients, puisque, depuis près de dix ans, des examens génétiques à visée diagnostique sont pratiqués dans les formes monogéniques de la maladie. L'implication des gènes dans la maladie d'Alzheimer est double : d'une part, il existe des formes monogéniques, caractérisées par un début précoce (avant 60 ans) et par l'atteinte d'un sujet sur deux à chaque génération (formes autosomiques dominantes) ; d'autre part, dans les formes plus courantes de la maladie, il existe des facteurs de risque génétique (polymorphismes de l'ADN) qui combinent leurs effets pour provoquer la maladie.

ÉQUIPES IMPLIQUÉES

Philippe Amouyel, Jean-Charles Lambert, Florence Richard, Nicole Helbecque

Génétique et démence, INSERM U 744, Tél. 03 20 87 73 91, 03 20 87 78 94, jean-charles.lambert@pasteur-lille.fr

André Delacourte, Luc Buée (directeur),
Bernard Sablonnière

(responsable génétique), Maladies neurodégénératives et mort neuronale, Inserm U 815, Bâtiment G.Biserte Fac Médecine, 59045 Lille, tél. 03 20 62 20 74 delacourte@lille.inserm.fr, buee@lille.inserm.fr, sablonniere@lille.inserm.fr

Alain Destée

Génétique, clinique Neurologique, EA 2683 MENRT, CHU, 59037 Lille Cedex, tél. 03 20 44 67 52, adestee@chru-lille.fr

Thierry Frebourg, Dominique Champion, Didier Hannequin, Robert Lalonde

Génétique et démence, Inserm U 614, Faculté de médecine, 76183 Rouen, tél. 02 35 14 82 80 et 02 32 88 87 40, Dominique.Campion@univ-rouen.fr Didier.Hannequin@ch-rouen.fr

Etienne Hirsch, Charles Duyckaerts, Alexis Brice

Neurogénétique, Inserm U679 (anciennement U289), Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47 bd de l'Hôpital, 75013 Paris, tél. 01 42 16 22 02, u679@ccr.jussieu.fr

Jacques Mallet

CNRS UMR 7091, Laboratoire de Génétique Moléculaire de la Neurotransmission et des Processus Neurodégénératifs, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Bât. CERVI, 83 bd de l'Hôpital, 75013 Paris, Tél. 01 42 17 75 32 mallet@infobiogen.fr

Les recherches sur les formes monogéniques et les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer nécessitent des stratégies différentes. Dans un cas, il s'agit d'identifier un petit nombre de familles très informatives et de procéder à une caractérisation extensive de la pathologie, notamment grâce à des données anatomo-pathologiques (banque de cerveaux), avant de mener des études moléculaires très complètes.

Dans l'autre cas, il convient de réunir des cohortes très importantes (plus de 1000 sujets) de patients et de témoins, inclus selon des critères standardisés, afin de tester l'association entre des polymorphismes de l'ADN et la maladie.

Cependant, quel que soit le cas envisagé, ces études nécessitent :

- des interfaces constantes avec des réseaux de cliniciens pour l'inclusion des patients dans les études multicentriques ;
- une bonne caractérisation des phénotypes, en insistant sur l'importance de l'anatomo-pathologie, de la neuropsychologie et de l'imagerie ;
- une infrastructure « logistique » importante : banque d'ADN et immortalisation de lignées cellulaires ;
- l'accès à des plates-formes de génotypage ou de séquençage à haut débit et des moyens importants en biostatistiques ;
- la mise en œuvre d'approches complémentaires visant à caractériser l'effet de ces variations génétiques dans des organismes modèles (souris, drosophile) ou dans des cultures cellulaires.

Historiquement, l'activité de recherche sur la génétique de la maladie d'Alzheimer et autres démences dégénératives a bénéficié d'un soutien majeur de l'INSERM. Il s'est concrétisé dans l'organisation d'un réseau de recherche clinique INSERM qui a fonctionné de 1993 à 1999 puis a été poursuivi par un réseau sur les démences fronto-temporales (seconde grande cause de démence dégénérative). Outre plusieurs laboratoires qui ont contribué à cette thématique de façon plus ponctuelle, les quatre groupes qui ont une activité régulière et structurante dans ce champ sont l'INSERM U 614 (T. Frebourg, D. Campion, Rouen), l'INSERM U 679 (A. Brice, Paris), l'INSERM U 508, devenu en 2006 U 744 (P. Amouyel, J-C. Lambert, Lille), l'INSERM U 535 (F. Clerget-Darpoux, Bicêtre).

2. Synthèse Epidémiologie

Claudine Berr, Hôpital de la Colombière, Montpellier.

Plusieurs équipes de recherche INSERM ont centré leur activité sur la recherche en épidémiologie et santé publique dans la maladie d'Alzheimer et le vieillissement cérébral. Il s'agit des équipes suivantes :

- INSERM U593 (Epidémiologie et neuropsychologie du vieillissement cérébral, J.F. Dartigues & C. Fabrigoule, Bordeaux)
- INSERM U708 (Neuroépidémiologie, C. Tzourio, Paris)
- INSERM U 508 (Santé publique et épidémiologie moléculaire des maladies liées au vieillissement, P. Amouyel, Lille)
- INSERM E361 (Epidémiologie et clinique des maladies neurodégénératives, J. Touchon & C. Berr, Montpellier)
- INSERM U558 (Epidémiologie et sociologie du vieillissement, A. Grand, Toulouse)

Les quatre premières équipes citées travaillent ensemble autour d'un projet de recherche coordonnée, la « cohorte des Trois Cités ». Les voies de recherche actuelle se définissent autour des thèmes suivants :

Travaux sur l'incidence et la prévalence de la maladie d'Alzheimer

Cette approche descriptive est indispensable pour les prévisions en terme de prise en charge.

Recherche de facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer

Dans le domaine des facteurs de risque vasculaire, des données d'imagerie cérébrale sur de grands échantillons en population générale vont permettre de mieux comprendre la place des facteurs de risque vasculaire dans la maladie d'Alzheimer mais aussi d'étudier l'atrophie cérébrale ; l'analyse des facteurs de susceptibilité génétique au risque vasculaire bénéficie du développement de nouveaux outils apportés par la transcriptomique et la bioinformatique ; les facteurs de risques liés à la nutrition sont au centre des travaux de plusieurs équipes et pourraient fournir aussi des pistes pour une intervention ; une étude pilote est menée pour évaluer le rôle d'expositions professionnelles à long terme sur la cognition du sujet âgé.

Travaux sur le déclin cognitif léger ou Mild Cognitive Impairment (MCI)

Epidémiologie du MCI et analyse des facteurs associés à la conversion du MCI vers la démence.

Prise en charge de la maladie d'Alzheimer

Etude de la prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse des patients avec mise en place et évaluation d'un plan de soins. Soutien technologique, familial et professionnel aux malades atteints de démence.

Parmi les directions générales des recherches à développer dans un proche avenir, on peut citer le développement de nouveaux concepts de classification pouvant déboucher sur des approches originales de prévention, la prise en charge familiale de la maladie : développement d'outils permettant de

mieux apprécier la charge pour les aidants, la mise en place de stratégies de prévention et d'essais d'intervention : intervention de prévention primaire ou secondaire de la maladie d'Alzheimer, intervention médico-économique pour améliorer l'accès aux soins, interventions sur la prise en charge familiale de la maladie, intervention de stimulation cognitive dans le MCI et la maladie d'Alzheimer.

Ces différents programmes sont menés à partir de bases de données multidisciplinaires recueillies à partir de grandes cohortes en population générale ou à partir de populations recrutées en clinique, souvent en multicentrique au niveau national ou européen.

Les besoins en épidémiologie et santé publique sont centrés autour du soutien de ces grandes cohortes : besoins en personnels pour la gestion de ces cohortes et l'analyse des données : ingénieurs d'étude ou de recherche en épidémiologie et statistique et pour la neuro-imagerie ; financement de bourses doctorales et post-doctorales et aide au retour des post-doctorants ; besoins de plate-forme informatique pour la gestion des bases de données ; fonds de fonctionnement pour les travaux de laboratoire sur les facteurs biologiques génétiques ou liés à la nutrition.

ÉQUIPES IMPLIQUÉES

Philippe Amouyel, Jean-Charles Lambert

Santé publique et épidémiologie moléculaire des maladies liées au vieillissement, INSERM U508, Institut Pasteur de Lille, 1 rue Calmette, 59019 Lille cedex, tél. 03 20 87 77 10, fax : 03 20 87 78 94, philippe.amouyel@pasteur-lille.fr

Jean-François Dartigues, Colette Fabrigoule

Epidémiologie et Neuropsychologie du Vieillissement cérébral, INSERM U 593, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, tél. 05 57 57 15 96, fax : 05 57 57 14 86, jean-francois.dartigues@isped.u-bordeaux2.fr, colette.fabrigoule@isped.u-bordeaux2.fr

Alain Grand

Epidémiologie et Sociologie du vieillissement, INSERM Unité 558, Département de Santé Publique, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31073 Toulouse Cédex, tél. 05 61 14 59 51, fax : 05 62 26 42 40, grand@cict.fr

Karen Ritchie, Claudine Berr, Jacques Touchon

Epidémiologie et clinique des maladies neurodégénératives, Inserm E361, 39 avenue Charles Flahault, BP 34493, PAV 42 Calixte Cavalier, Hôpital la Colombière, 34092 Montpellier Cedex 5, tél. 04 99 61 45 60 (ou 04 99 61 45 61), fax : 04 99 61 45 79, moreno@montp.inserm.fr

Christophe Tzourio

Neuroépidémiologie – Unité 708, INSERM, Hôpital La Salpêtrière, 75651 Paris Cédex 13, tél. 01 42 16 25 40, fax : 01 42 16 25 41, u360@chups.jussieu.fr

3. Synthèse Biologie cellulaire et protéomique

Bernadette Allinquant, Centre Broca, Paris.

Vingt-deux laboratoires abordant la maladie d'Alzheimer (MA) par des approches de biologie cellulaire et de biochimie ont répondu à l'appel de France Alzheimer. Pour quatre d'entre eux, la maladie d'Alzheimer est leur thématique essentielle sinon exclusive (A. Delacourte/L. Buée, B. Allinquant, F. Chécler, T. Pillot).

Les thématiques sont principalement articulées autour des deux marqueurs neuropathologiques de cette maladie, les dépôts de peptide amyloïde à l'origine d'une partie de la toxicité neuronale, et l'hyperphosphorylation de la protéine tau. Comprendre les mécanismes de dérégulation menant aux dépôts amyloïdes et à l'hyperphosphorylation de tau permettrait d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques et peut-être préventives. Du fait de la reconnaissance de l'hypercholestérolémie comme facteur de risque de la maladie, certaines thématiques un peu délaissées comme celle des lipides connaissent un regain d'intérêt. D'autres travaux portent sur la recherche de molécules neuroprotectrices qui pourraient constituer des cibles thérapeutiques. Enfin, la découverte d'un marqueur biologique de la maladie demeure un objectif majeur.

Principales thématiques

L'APP, sa fonction, ses clivages

La fonction physiologique neuronale du Précurseur du Peptide Amyloïde (APP) est mal connue. L'étude des interactions avec ses partenaires à tous les stades de la vie neuronale et plus particulièrement au cours de la synaptogenèse est essentielle pour comprendre comment leur dérégulation peut conduire à la pathologie (Allinquant, Hémar). L'APP peut être aussi assimilé à un récepteur et les voies de signalisation impliquées sont étudiées (Loeffler). Les travaux sur les relations entre le trafic endosomal, la plasticité synaptique et la mort neuronale devraient apporter des informations sur l'APP (Sadoul). L'APP peut être clivé de façon non amyloïdogénique et relarguer un facteur soluble, le sAPP, qui a des propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices. Le récepteur du sAPP et les mécanismes impliqués ne sont pas bien connus (Allinquant). Il en est de même du complexe protéique renfermant les présénilines, impliqué dans le clivage en peptide amyloïde (Checler).

Neurotoxicité du peptide amyloïde, neuroinflammation et facteurs modulant le clivage et la neurotoxicité

D'autres équipes travaillent sur la toxicité du peptide amyloïde en relation avec le cytosquelette, la croissance neuritique et la perte de la connexion synaptique (Pillot, Mariani, Buisson). Une atteinte mitochondriale est également étudiée (Rossignol). Plusieurs équipes s'intéressent à des stratégies neuroprotectrices (Pillot, Mariani). D'autres facteurs issus des systèmes somatostatinerigiques, glutamatergiques peuvent influencer le métabolisme de l'APP et la MA (Epelbaum, Buisson). De même, des facteurs liés au vieillissement, comme les modifications de la composition lipidique et protéique des radeaux lipidiques ou *rafts*, structures impliquées dans le clivage de l'APP en peptide amyloïde, pourraient avoir une influence sur ce clivage et sur la réponse aux facteurs trophiques (Allinquant). Inversement, la noradrénaline pourrait protéger les neurones cholinergiques du cerveau basal (Michel). La signalisation de l'APP peut aussi conduire dans certains cas à la mort neuronale et au développement de marqueurs de la neuroinflammation (Loeffler).

Clairance du peptide amyloïde par immunothérapie

La clairance du peptide amyloïde par immunothérapie demeure mal comprise. Le groupe de Roland Liblau (Toulouse) tente de comprendre les processus à l'origine des encéphalites survenues lors du premier essai clinique chez l'homme. Le recours à des anticorps issus d'autres espèces (cannélidés) est également à l'étude (Lafaye).

La protéine tau

La phosphorylation et les mécanismes de l'agrégation de la protéine tau sont abordés par diverses approches (Delacourte/Buée, Lippens). Dans un contexte plus général, des travaux portent sur l'influence des facteurs de stress sur les modulations de l'expression cdk5/p35 à l'origine d'une hyperphosphorylation de tau (Mezger). Les recherches sur d'autres pathologies neurodégénératives comme la maladie de Huntington ou les maladies à prions contribuent à une meilleure compréhension de la phosphorylation de tau et des voies de signalisation impliquées (Neri, Mourton-Gilles).

Etudes lipidiques

Deux équipes poursuivent des recherches sur ce thème : l'une étudie les anomalies du métabolisme des lipides au cours de la maladie d'Alzheimer (Baumann) et l'autre, l'évaluation des transporteurs ABC en relation avec l'homéostasie cérébrale des stérols (Chimini).

Toutes les équipes sont désireuses de s'investir davantage dans la recherche sur la MA si elles en ont les moyens. Des bourses de chercheurs post-doctorales et doctorales associées à des crédits de fonctionnement sont indispensables. Certaines équipes expriment des besoins en équipements lourds.

EQUIPES IMPLIQUÉES

Bernadette Allinquant

Signalisation du précurseur du peptide amyloïde et peptidases, INSERM, 2 ter rue d'Alésia, 75014 Paris, tél. 01 40 78 92 41, bernadette.allinquant@broca.inserm.fr

Nicole Baumann

Neurochimie, Université Paris 6 (UMPC) et INSERM, Hôpital de la Salpêtrière, 47 bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex, tél. 01 42 16 21 55, baumann@ccr.jussieu.fr

Alain Buisson

Neurodégénérescence : modèles et stratégies thérapeutiques, équipe pathologie de la neurotransmission, Université de Caen, CNRS, Centre Cycéron, boulevard Becquerel, 14000 Caen, tél. 02 31 56 60 30, abuisson@neuro.unicaen.fr

Frédéric Checler

CNRS/UNSA, 660 route des Lucioles, 06560 Valbonne Sophia Antipolis, tél. 04 93 95 77 77, checler@jpmc.cnrs.fr

Giovanna Chimini

CNRS Inserm Université, CIML, Parc scientifique de Luminy, 13000 Marseille, tél. 04 91 26 94 04, chimini@ciml.univ-mrs.fr

André Delacourte

VCDN (Vieillessement cérébral et dégénérescence neuronale), INSERM, 1 place de Verdun, 59045, Lille Cedex, tél. 03 20 62 20 74, delacourte@lille.inserm.fr

Salah El Mestikawy

Etude des neurones glutamatergiques dans le système nerveux central, INSERM U513, faculté de médecine, 8 rue du Général Sarrail, 94010 Créteil Cedex, tél. 01 49 81 36 06, salah.elmestikawy@im3.inserm.fr

Jacques Epelbaum

Neurobiologie de la Croissance et de la Sénescence, INSERM Paris 5,
UMR 549, 2 ter rue d'Alésia, 75014 Paris, tél. 01 40 78 92 32, jacques.epelbaum@broca.inserm.fr

Agnès Hémar

Trafic intracellulaire et synaptogenèse, CNRS, Université Bordeaux 2, UMR 5091, Institut François Magendie,
rue Camille Saint Saëns, 33077 Bordeaux Cedex, tél. 05 57 57 40 89, ahemar@pcf.u-bordeaux2.fr

Jean-Louis Kraus

Laboratoire de chimie biomoléculaire, INSERM U263, Campus de Luminy,
13288 Marseille Cedex, tél. 04 91 82 91 41, kraus@luminy.univ-mrs.fr

Pierre Lafaye

Unité de génétique et biochimie du développement, Institut Pasteur,
28 rue du Docteur Roux, 75015 Paris, tél. 01 40 61 39 20, plafaye@pasteur.fr

Jean-Michel Lassalle

Bases neurobiologiques et neurogénétiques de la Cognition spatiale et contextuelle, UPS/CNRS, UMRS 5169, CRCA,
Bât. IVR3b3, Université Paul Sabatier, 11 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex 4, tél. 05 61 55 61 70

Thierry Letellier

INSERM U688, Université Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignaz, 33076 Bordeaux, tél. 05 57 57 13 79,
secretariat-phys-mito@phys-mito.u-bordeaux2.fr, R. Rossignol, rossig@u-bordeaux2.fr

Roland Liblau

INSERM-UPS, Hôpital Purpan, 31000 Toulouse, tél. 05 62 74 45 15, rolandliblau@hotmail.com

Guy Lippens,

UMR 8525, CNRS Lille 2, 1 rue du Professeur Calmette, 59000 Lille, tél. 03 20 87 12 29, fax : 03 20 87 12 33

Jean-Philippe Loeffler

Laboratoire SMN, ULP EA3433, INSERM U692, Faculté de Médecine,
11 rue Humann, 67085 Strasbourg, tél. 03 90 24 30 81

Jean Mariani

DVSN, DMN, UPMC, CNRS, 9 quai Saint Bernard, 75005 Paris, tél. 01 44 27 32 40, jean.mariani@snv.jussieu.fr

Valérie Mezger

Equipe Michel Morange, CNRS UMR 8541, Ecole normale supérieure,
46 rue d'Ulm, 75005 Paris, mezger@wotan.ens.fr

Patrick Michel

Equipe 3, INSERM 679, tél. 01 42 16 22 17, ppmichel@ccr.jussieu.fr
Hôpital Salpêtrière-Bâtiment Pharmacie, 47 bd de l'Hôpital 75013 Paris,

Chantal Mourton-Gilles

Diagnostic des pathologies neurodégénératives, CNRS/BioRad, CNRS UMR 5160, Faculté de Pharmacie,
15 avenue Charles Flahault, 34093 Montpellier, tél. 04 67 14 93 88, 04 67 14 93 73

Christian Néri

Laboratoire de Biologie Génomique, INSERM, Centre Paul Broca,
2 ter rue d'Alésia, 75014 Paris, tél. 01 40 78 86 52, neri@broca.inserm.fr

Thierry Pillot

Laboratoire MTM, 15 rue du Bois de la Champelle, 54500 Vandoeuvre, tél. 03 83 67 82 18,
pillot@mtm.nancy.inserm.fr

Rémy Sadoul

Neurodégénérescence et plasticité, INSERM, Université Joseph Fourier, Pavillon
de neurologie, Hôpital A. Michallon, CHU, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, remy.sadoul@ujf-grenoble.fr

Nicole Sarda

INSERM U480, 8 avenue Patujiller, 69373 Lyon, tél. 04 78 77 70 33, fax 04 78 77 71 72, sarda@sante.univ-lyon1.fr

Faraj Terro

EA3842, Faculté de Médecine, 2 rue du Docteur Marcland, 87025 Limoges, tél. 05 55 43 58 32, faraj.terro@unilim.fr

4. Synthèse Neuropathologie

Charles Duyckaerts, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Tous les laboratoires de neuropathologie peuvent être amenés à porter le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer et contribuer aux recherches d'autres disciplines. Nous avons recensé six d'entre eux, en France métropolitaine, qui sont plus directement impliqués dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer et les démences apparentées (CHU d'Angers, Lille, Marseille II, Paris La Salpêtrière, Rouen, Toulouse). Comme le démontre ce recensement, la neuropathologie ne se limite plus à la description des lésions : elle s'intègre dans des équipes multidisciplinaires de cliniciens, de généticiens et de biochimistes, qui ont pour but d'élucider le mécanisme des lésions afin de rendre ces dernières accessibles aux traitements.

Les activités

Les activités de ces centres peuvent être divisées en cinq grands chapitres.

1. Les corrélations clinico-pathologiques : elles visent à identifier de nouvelles affections ou de nouvelles formes cliniques d'affections connues. Cette recherche consiste, en collaboration avec les cliniciens, à décrire les symptômes présentés par les patients, à analyser les lésions découvertes *post-mortem* et à chercher les rapports qui les unissent. Les différents types de démence sont définis par l'association de symptômes et de lésions caractéristiques : de nouveaux symptômes, des lésions jusqu'alors inconnues sont régulièrement identifiées grâce à cette surveillance qui ne peut être réalisée que dans les centres où des autopsies sont encore effectuées. Comme cette activité est nécessaire à la classification des maladies, elle est indispensable à toute recherche effectuée ensuite sur du tissu humain. Les six centres cités sont impliqués dans cette recherche appliquée. Citons, comme exemple de cette recherche, l'identification de corps de Lewy dans la rétine (Lille), l'isolement d'une nouvelle forme de démence sporadique à inclusions faites de neurofilaments – NIFID- (Paris), la description de la progression des lésions et de la contribution des facteurs vasculaires dans la maladie d'Alzheimer et les démences mixtes (Paris). Ces études peuvent être planifiées : elles sont coûteuses, longues mais très riches d'informations. Seul un petit nombre de ces études prospectives ont été réalisées en France, par exemple, l'étude Charles Foix, fruit d'une collaboration entre l'hôpital de La Salpêtrière et Charles Foix d'Ivry.

2. Les corrélations génotype-phénotype : elles permettent de décrire les lésions associées à des mutations connues ou récemment isolées, responsables de démence héréditaire. Les laboratoires français ont contribué à l'étude de la mutation de la neuroserpine (Paris), de VCP (Rouen), de la ferritine (Toulouse). Le laboratoire de Toulouse a participé à l'exploration neuropathologique des mutations de la protéine tau.

3. Les corrélations protéome-génotype : il s'agit d'analyser la composition protéique des lésions. Cette recherche a permis de conclure que nombre de démences sont provoquées par -ou associées à- des accumulations anormales de protéine. En est issue la classification « protéique » des processus démentiels (« taupathie », « synucléinopathie », etc.). Le centre de Lille, spécialisé dans l'étude de la protéine tau, a joué un rôle moteur grâce en particulier à l'activité neuropathologique de collecte et de contrôle diagnostique des prélèvements sur laquelle nous reviendrons.

ÉQUIPES IMPLIQUÉES

Marie-Bernadette Delisle

Service d'anatomie et de cytologie pathologiques,
CHU Toulouse-Rangueil, Avenue du professeur J. Poulhès, 31403 Toulouse, Cedex 4
Tél 05 61 32 28 61, delisle.b@chu-toulouse.fr

Charles Duyckaerts

Laboratoire de Neuropathologie, INSERM U106, Hôpital Pitié-Salpêtrière,
Paris, tél. 01 42 16 18 81,
charles.duyckaerts@psl.ap-hop-paris.fr

Annie Laquerrière

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Charles Nicolle, Bd Gambetta,
Pavillon Jacques Delarue, 76031 Rouen Cedex, tél 02 32 88 82 12, Annie.Laquerriere@chu-rouen.fr

Claude-Alain Maurage

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Pôle Biologie-Pathologie, Parc EURASANTE CHR-U,
avenue Oscar Lambret, 59037 Lille Cedex, tél 0320446192, CA-Maurage@chru-lille.fr

Jean-François Pellissier

Service d'Anatomie Pathologique et de Neuropathologie, Hôpital de la Timone,
Rue Saint Pierre, 13385 Marseille, Cedex 05
Tél 04 91 38 55 29, Jean-Francois.Pellissier@medecine.univ-mrs.fr

4. La recherche de marqueurs diagnostiques : la connaissance neuropathologique des lésions permet de suggérer le développement de dosages effectués dans le sang ou le LCR, avec l'espoir de trouver un « marqueur » de la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences. Les centres de Lille et d'Angers sont impliqués dans ce type de recherche.

5. Etude des mécanismes responsables des démences : développement de modèles animaux et cellulaires pour la recherche thérapeutique. La mutation d'un gène, à l'origine d'une démence, peut être reproduite chez l'animal par transgénèse, ou dans des cultures cellulaires par transfection. Celle-ci permet-elle de reproduire les lésions ? C'est la question qui est posée aux neuropathologistes, comme celle consistant à déterminer l'efficacité d'un traitement expérimental. Ce travail est souvent réalisé en collaboration avec des laboratoires pharmaceutiques : les centres de Lille et Paris, par exemple, sont impliqués dans ce type d'étude.

Les perspectives

Les modifications de la loi de bioéthique, la pratique médicale, les nécessités d'une recherche clinique mieux documentée ont profondément modifié les pratiques neuropathologiques. Toute recherche faite sur l'homme nécessite un consentement de l'individu concerné. Il est donc indispensable de mettre sur pied des **campagnes d'information du public et des registres de consentement**. Les

études doivent non seulement porter sur les sujets malades mais aussi sur des « témoins », référence obligée pour affirmer le caractère pathologique d'une altération.

Les prélèvements humains, précieux, doivent être conditionnés de façon adéquate, diagnostiqués par le neuropathologiste et enfin mis à la disposition du plus grand nombre possible d'équipes de recherche compétentes. Ce travail de collecte doit être réalisé à l'échelon national pour être efficace. C'est le but de la « **Fédération de Banques Tissulaires** » un **centre de ressources biologique (CRB)** mis actuellement sur pied avec l'aide de France Alzheimer, et d'un financement de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau. Elle implique un grand nombre de laboratoires de Neuropathologies Français.

La **corrélation génotype-phénotype** deviendra routinière dans les années qui viennent grâce aux capacités d'analyse du génome. Elle portera non seulement sur des mutations causales (par exemple celles concernant le précurseur de la protéine amyloïde) mais aussi sur des variation génétiques multiples susceptibles de modifier les symptômes et l'évolution de la maladie.

L'étude des protéines impliquera de nouvelles stratégies de conditionnement des prélèvements et une collaboration avec les **plates-formes de protéomique** qui sont en train d'être mises en place dans les différents CHU.

L'étude des modèles animaux et cellulaires en collaboration avec les laboratoires de recherche, publics ou privés, doit s'intensifier à l'avenir du fait des moyens des criblages à haut débit.

Les besoins

1. La mise sur pied d'**études clinico-pathologiques prospectives nationales** est une nécessité. Elle repose en partie sur l'aide logistique et financière des associations.

2. Ces études doivent aboutir à la collection de prélèvements destinés à la recherche : ceux-ci ne seront correctement conditionnés que dans un **Centre de Ressource Biologique**. Les Associations ont aussi un rôle important à jouer dans la mise en place du CRB.

3. les neuropathologistes interrogés ont tous conscience de devoir face à des missions trop nombreuses. Ils assurent, le plus souvent seuls, non seulement les tâches que nous venons d'énumérer mais aussi les diagnostics de pathologie musculaire, nerveuse, tumorale et toutes les autopsies des malades neurologiques. Le plus souvent, le neuropathologiste se spécialise et fait face aux nécessités les plus impérieuses dans les domaines qui ne relèvent pas de sa spécialisation. Le centre de Bordeaux, par exemple, qui ne comprend qu'un neuropathologiste spécialisé dans le nerf périphérique, n'effectue pas de recherche sur la maladie d'Alzheimer mais réalise et conditionne les prélèvements, et porte les diagnostics au prix, évidemment, d'un allongement des journées de travail bien au-delà des limites légales. **Pour rendre plus efficace la recherche sur les démences, il faudrait augmenter le nombre de neuropathologistes.**

4. Les besoins en matériel sont également nombreux. Les techniques classiques sont presque toutes remplacées aujourd'hui par l'immunohistochimie, une méthode qui consiste à faire réagir des anticorps sur une coupe. Il s'agit d'un procédé délicat qui a grandement bénéficié de l'automatisation. Les robots sont chers à l'emploi comme le sont les anticorps utilisés. Une action visant à rationaliser, uniformiser et financer ce matériel pourrait être particulièrement fructueuse.

5. Synthèse Modèles animaux

Michel Le Moal, Institut François Magendie, Bordeaux

Comme pour une très large part des maladies et syndromes neuropsychiatriques, les démences de type Alzheimer (DTA) sont le dramatique apanage des évolutions de nos sociétés humaines, aggravé par l'allongement de l'espérance de vie. Les caractéristiques cliniques et la description des troubles cognitifs, psychologiques et comportementaux, aussi objectives qu'elles soient, doivent être complétées par les déterminants personnels, relationnels et sociaux qui révéleront les premiers symptômes et orienteront l'évolution de la maladie. Ces caractéristiques, essentiellement humaines, peuvent rendre surprenant de proposer des modèles animaux.

A quelques rares exceptions près, il n'existe pas en milieu naturel, ni au cours du vieillissement de l'animal de syndromes démentiels, et pour cause. Cependant des similarités symptomatiques et biologiques ont été décrites en captivité ou en élevage chez des primates, chiens, ours, etc. ; toutefois l'exploitation scientifique en est restée limitée. Une autre perspective, quoique indirecte, a permis d'obtenir des résultats intéressants : l'étude longitudinale du vieillissement chez l'animal de laboratoire, en général le rongeur. Ce modèle n'est pas *stricto sensu* un modèle de DTA, mais il permet de comparer (comportement, capacités cognitives, neurochimie, anatomopathologie...) les sujets déficitaires et les sujets dits « normaux ». La littérature abonde d'études montrant que dans des conditions d'élevage rigoureusement contrôlées, non seulement les durées de vie varient considérablement entre les sujets (souches non inbred) mais des troubles cognitifs (de mémoire spatiale, des mécanismes de contrôle et d'inhibition) apparaissent et s'aggravent progressivement chez certains sujets alors que d'autres conservent leurs capacités jusqu'à un âge avancé.

Ce modèle, dit naturaliste, a permis, à partir de comparaisons longitudinales et/ou transversales, - de préciser les bases neurobiologiques des troubles fonctionnels et cognitifs observés : les régions de l'hippocampe et cortico-frontales sont particulièrement atteintes ainsi que les neurotransmetteurs acétylcholine, noradrénaline, certains neurostéroïdes, les aminoacides excitateurs, - de mettre en place sur ces bases physiopathologiques des stratégies thérapeutiques ou correctrices par des actions sélectives sur les transmissions atteintes, - de tester les facteurs environnementaux ou nutritionnels qui provoquent, aggravent ou réduisent ces déficits cognitifs et les rôles délétères du stress et des hormones corticostéroïdes ont été démontrés, en particulier au niveau de l'hippocampe. Ce modèle et ces travaux ont induit des hypothèses sur l'origine des différences inter-individuelles et des facteurs de vulnérabilité.

Les modèles fondés sur les recherches en génétique et en génétique moléculaire dominent les approches fondamentales dans les DTA. Les préparations vont de la souris, la plus utilisée, à la mouche drosophile, au nématode, la levure et bien évidemment aux préparations *ex vivo* et aux lignées cellulaires. Ces modèles sont au plus près des hypothèses moléculaires et génétiques (tau, peptide A- β) et selon les auteurs quelques orientations générales peuvent être repérées : étiologique, afin d'évaluer une hypothèse causale, physiopathologique ou pathogénique afin de mieux comprendre les processus qui conduisent à la maladie, tant au niveau cellulaire que structural, thérapeutique, avec des interventions au niveau des transductions ou des modulateurs, et en conséquence symptomatique dans la mesure où les manipulations feront apparaître les déficits fonctionnels attendus. Le nombre des gènes candidats s'est accru aux cours des années et en conséquence le nombre des souris transgéniques dans

lesquelles ont été introduits des gènes mutés codant pour des protéines impliquées dans la physiopathologie des DTA. Un seul gène peut être introduit, ou plusieurs et le croisement des lignées a permis de multiplier les combinaisons moléculaires au point d'obtenir chez certains modèles les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles. L'intérêt est que ces modèles permettent les analyses de neuropsychologie expérimentale et donc l'établissement de corrélations anatomo-cliniques. Ces modèles, très onéreux, nécessitent la longue durée pour leur mise en œuvre et des approches pluridisciplinaires.

Le modèle animal est au cœur de la médecine expérimentale. Il ne fait aucun doute qu'il contribuera peu à peu à mieux comprendre cette maladie et les mécanismes physiopathologiques sur lesquels se fonderont des traitements réellement efficaces.

ÉQUIPES IMPLIQUÉES

Béatrice Alescio-Lautier

CNRS, UMR 6149, Neurobiologie intégrative et adaptative, Université de Provence (Aix-Marseille I), 52 faculté des sciences de Saint-Jérôme, 13397 Marseille Cedex 20, tél. 04 91 28 84 60, alescio@newsup.univ-mrs.fr

Serge Laroche

CNRS UMR 8620, Neurobiologie de l'apprentissage, de la mémoire et de la communication, NAMC, CNRS UMR, 8620, université Paris Sud, bât. 446, 91405 Orsay, tél. 01 69 15 62 17, serge.laroche@ibaic.u-psud.fr

Stefania Maccari

Université Lille 1, Stress périnatal, UPRES JE 2365, SN4, 59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, tél. 03 20 43 40 82, stress-perinatal@univ-lille1.fr

Willy Mayo et Nora Abrous

INSERM U 588, Institut François Magendie, 1, rue Camille Saint-Saëns, 33077 Bordeaux Cedex, tél. 05 57 57 36 60, lemoal@bordeaux.inserm.fr

Jean-Michel Verdier

Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives, INSERM U710, Université Montpellier II, 34095 Montpellier Cedex 05, tél. 04 67 14 32 91, verdier@univ-montp2.fr

Bruno Will

CNRS UMR 7521, Laboratoire de Neurosciences comportementales et cognitives (LN2C), Université Louis Pasteur (Strasbourg 1), 12 rue Goethe, 67000 Strasbourg, tél. 03 90 24 19 06, bruno.will@psycho-ulp.u-strasbg.fr

6. Synthèse Neuro-imagerie

Le diagnostic précoce : les marqueurs de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Stéphane Lehericy, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

L'**IRM** permet d'obtenir des renseignements sur l'organisation structurale, fonctionnelle et moléculaire du cerveau.

L'**imagerie structurale ou imagerie anatomique** (IRMa) permet de localiser et quantifier précisément l'atrophie cérébrale observée dans les démences dégénératives. L'atrophie est un indice de perte cellulaire. Le siège de l'atrophie est variable en fonction du type de démence, ce qui contribue au diagnostic différentiel des démences. L'IRMa est la technique qui a fait l'objet du plus grand nombre d'études. Elle a montré son intérêt au stade précoce et même pré-démontiel de la maladie d'Alzheimer, pour l'étude des corrélations neuroanatomiques et de la physiopathologie.

L'**imagerie ultrastructurale à très haut champ** (> 7 teslas) devrait permettre de voir les plaques séniles qui sont les marqueurs histologiques de la maladie d'Alzheimer.

L'**imagerie du tenseur de diffusion** montre les propriétés de diffusion de l'eau dans les tissus (importance et orientation). Elle est un reflet de l'intégrité fonctionnelle des tissus. Elle présente un intérêt particulier dans l'étude de la substance blanche cérébrale et des démences vasculaires. Elle est anormale dans la maladie d'Alzheimer et les démences vasculaires.

L'**imagerie fonctionnelle** (IRMf) permet d'étudier le dysfonctionnement cérébral et les mécanismes de compensation des déficits.

L'**imagerie métabolique**, ou spectroscopie, permet l'analyse quantitative de métabolites spécifiques de types cellulaires particuliers. La baisse des métabolites neuronaux (N-acétyl-aspartate ou NAA) est un indice de dysfonctionnement ou de perte neuronale. Comme pour l'imagerie structurale, la spectroscopie a montré son intérêt au stade précoce de la maladie d'Alzheimer, pour l'étude des corrélations neuroanatomiques et de la physiopathologie.

L'enjeu du diagnostic se situe au stade débutant de la démence, de troubles cognitifs légers (mild cognitive impairment = MCI). Le diagnostic précoce permettra d'inscrire les patients dans une filière de prise en charge adaptée, de débiter le plus tôt possible un traitement et d'anticiper les futurs enjeux thérapeutiques. L'imagerie apparaît donc comme un acteur essentiel de ce diagnostic, conjointement avec l'examen clinique. De même, elle fournit des marqueurs objectifs de la sévérité et de l'étendue de l'atteinte cérébrale qui permettent de suivre l'évolutivité de la maladie et l'effet d'une thérapeutique. Elle permet également de quantifier l'importance respective des lésions de type vasculaire et de type dégénératif qui sont fréquemment associées.

Cependant, la plupart de ces méthodes sont peu exploitables pour le diagnostic individuel de routine en raison soit de la longueur des procédures manuelles de quantification soit de l'absence d'outil permettant des mesures automatiques exploitables à l'échelle de l'individu. D'autre part, les travaux ont en grande majorité comparé les patients aux sujets âgés sains. La comparaison des différents types de démences, de même que les liens entre démence dégénérative et vasculaire, ont été moins étudiés. Enfin, la plupart des études ont porté sur de petits nombres de sujets alors que seul l'examen de grandes séries de patients permettrait d'établir la valeur diagnostique de l'IRM.

(suite p. 52)

ÉQUIPES IMPLIQUÉES

Mathieu Ceccaldi

Clinique de Neurologie, C.H.U. La Timone, 13385 Marseille Cedex 5
Tél. 04 91 38 59 28, ceccaldi@arles.timone.univ-mrs.fr

Hugues Chabriat

Service de neurologie, Hôpital Lariboisière, Université Paris VII, IF5 49, tél. 01 49 95 25 95,
hugues.chabriat@lrb.ap-hop-paris.fr

Patrick J. Cozzone

Centre de résonance magnétique biologique et médicale (CRMBM),
UMR CNRS 6612, Faculté de médecine, 27 boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05, tél. 04 91
32 44 69, patrick.cozzone@medecine.univ-mrs.fr

Bernard Croisile

Laboratoire de Neuropsychologie, Hôpital Neurologique
59, boulevard Pinel, 69003 Lyon, tél : 04 72 35 70 44

Site d'accueil du DEA de neurosciences

(Jussieu), IFR 77 Broca Sainte-Anne, 1 rue Cabanis, 75674 Paris Cedex 14

Francis Eustache

EMI E0218, Neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine,
INSERM, Université de Caen, EPHE, Laboratoire de Neuropsychologie, CHU, avenue de la Côte de Nacre,
14033 Caen Cedex 1, tél. 02 31 06 51 97, neuropsych@chu-caen.fr ; GIP Cycéron, boulevard Henri
Becquerel, 14074 Caen Cedex, tél. 02 31 47 02 80

Line Garnero

MMICSt/UPR 640, CNRS, Hôpital La Salpêtrière, 75014 Paris, tél. 01 42 16 11 75,
line.garnero@chups.jussieu.fr

Bernard Laurent

Service de Neurologie, Hôpital Bellevue, 42055 Saint-Etienne Cedex 02
tél. 04 77 82 80 00, Bernard.Laurent@univ-st-etienne.fr

Stéphane Lehericy

Service de Neuroradiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47 bd de l'Hôpital 75013 Paris,
Tél. 01 42 16 35 20, stephane.lehericy@psl.ap-hop-paris.fr

Jean-François Meder

Service de Neuroradiologie, Centre Hospitalier Saint-Anne, 1 Rue Cabanis 75674 Paris Cedex
Tel 01 45 65 89 28, jf.meder@ch-saint-anne.fr

Florence Pasquier, Didier Leys

Université de Lille 2, EA 2691, Troubles cognitifs
dégénératifs et vasculaires, clinique neurologique, 59037 Lille, tél. 03 20 44 57 85, pasquier@chru-lille.fr

Michel Poncet

Laboratoire de Neuropsychologie, Service de Neurologie, CHU La Timone
13385 MARSEILLE CEDEX 5, tél. :04 91 38 59 29, poncet@arles.timone.univ-mrs.fr

Jean-Pierre Pruvo

Service de Neuroradiologie, CHRU Lille, Service de Neuroradiologie,
59037 Lille, tél. 03 20 44 64 68, jppruvo@chru-lille.fr

Le point des recherches sur la neuro-imagerie en France

En France, plusieurs équipes de recherche effectuent des travaux de qualité dans le domaine de l'imagerie des démences. Ces centres regroupent en particulier les services cliniques et de recherche des universités et unités de recherche de Caen (EMI E0208 Francis Eustache, Béatrice Desgranges, CHU Côte de Nacre), Lille (CHRU Lille, Florence Pasquier, Didier Leys, Jean-Pierre Pruvo), Lyon-Saint Etienne (CERMEP ; Bernard Laurent, CHU Saint Etienne ; Bernard Croisile, Hôpital Neurologique Lyon), Marseille (Michel Poncet, Mathieu Ceccaldi, CHU Timone ; Patrick Cozzone, CRMBM-CNRS) et Paris (Service de Neurologie, Hugues Chabriat, CHU Lariboisière ; INSERM U610, Bruno Dubois, CNRS-UPR640 Line Garnero, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière ; Jean-François Meder, Hôpital Sainte Anne).

Les voies de recherche actuelles se définissent autour des thèmes suivants :

1. Le développement de l'imagerie cérébrale comme outil de diagnostic précoce et différentiel de la maladie d'Alzheimer. Dans cette optique s'inscrivent le suivi et le dépistage des sujets caractérisés par des troubles cognitifs modérés relatifs à la mémoire à risque d'évolution vers une démence. La validation des outils d'imagerie pour le diagnostic à ce stade de la maladie est indispensable pour pouvoir anticiper les futurs enjeux thérapeutiques.

2. L'étude de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés à l'aide de différentes techniques d'imagerie cérébrale et la recherche des facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie.

3. L'évaluation de nouvelles thérapeutiques de façon couplée à la neuropsychologie. Cette approche nécessite de développer des techniques fiables de suivi longitudinal.

4. L'étude des démences vasculaires et de la dégénérescence post-ischémique avec plusieurs voies de recherche : le démantèlement du groupe des leucoencéphalopathies artériolaires responsables de démence ; l'implication des phénomènes dégénératifs post-lésionnels (ischémie-hémorragie) dans la cognition ; la quantification de l'importance des lésions vasculaires ; l'évaluation des facteurs vasculaires intriqués avec les démences dégénératives et le traitement préventif des démences vasculaires.

Il apparaît important que l'approche des démences avec l'imagerie soit couplée à la clinique (neurologique, neuropsychologique, comportementale) et à la biologie. Un intérêt particulier sera porté aux démences non-Alzheimer dans le cadre du diagnostic différentiel (démences fronto-temporales, démences à corps de Lewy, démences vasculaires).

Les différentes techniques d'imagerie cérébrale (structurale, fonctionnelle et métabolique) seront évaluées séparément et conjointement en développant le caractère multimodal de l'IRM. De nouveaux logiciels de quantification automatique des anomalies observées dans les démences, en particulier l'atrophie, seront évalués.

Le point des besoins sur la neuro-imagerie en France

A l'heure actuelle, les besoins sont en termes de :

- nombre d'IRM et donc de créneaux disponibles pour examiner les patients dans le cadre de protocoles de recherche. Ce nombre est insuffisant ;
- personnel (chercheur et informaticien), affecté au développement des séquences d'imagerie, des logiciels d'analyse d'image et des outils diagnostiques automatisés ;
- personnel affecté à la gestion de cohorte de patients et aux études multicentriques ;
- financement du coût des examens IRM.

7. Synthèse Pharmacologie et démences

Lucette Lacomblez, Service de Pharmacologie, Fédération des Maladies du Système Nerveux, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris,

Hervé Allain, Danièle Bentué-Ferrer, Laboratoire de Pharmacologie, Université de Rennes 1.

La prise en charge thérapeutique de la maladie d'Alzheimer (MA) est récente (début des années 1990) mais a nettement progressé du fait des avancées de la recherche conjointe, clinique et fondamentale. Le traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer a, en théorie, plusieurs objectifs :

- agir sur les troubles cognitifs : soit en améliorant les troubles cognitifs eux-mêmes (traitement symptomatique), soit en retardant leur progression en agissant sur les mécanismes pathologiques de la maladie (traitement physiopathogénique) ;
- améliorer les manifestations psychocomportementales variées dans leur expression symptomatique qui sont associées ou qui découlent des déficits cognitifs.

Le premier grand progrès thérapeutique a vu le jour avec les stratégies thérapeutiques agissant sur le système cholinergique. Un déficit de la neurotransmission cholinergique a très tôt été mis en évidence dans la MA, avec le projet de restaurer ce déficit, soit en recourant aux agonistes des récepteurs muscariniques et nicotiques de l'acétylcholine (ACh), soit en bloquant l'enzyme de dégradation de l'ACh résiduelle ; ainsi les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont-ils démontré une efficacité dans cette maladie, permettant de proposer un traitement ayant une action sur les troubles cognitifs, jugés sur différentes échelles maintenant standardisées. L'hypothèse cholinergique a surtout eu le mérite de relancer la recherche clinique dans la maladie d'Alzheimer grâce à la multiplicité de grands essais thérapeutiques entrepris au niveau international avec les trois anti-AChE aujourd'hui sur le marché.

Même si la pathogénie de la maladie d'Alzheimer n'est pas complètement élucidée, certains mécanismes pathologiques ont été identifiés (dépôts de substance amyloïde, mécanismes inflammatoires et oxydatifs, apoptose neuronale...). Du fait de ces progrès en recherche fondamentale, de nombreuses pistes thérapeutiques ont été explorées ou sont en cours d'évaluation. Le but de ces thérapeutiques est de freiner l'évolution de la maladie d'Alzheimer, en agissant soit sur la formation de substance amyloïde ou la transformation des protéines Tau, soit sur les mécanismes de mort cellulaire.

Le concept de neuroprotection sous-tend le projet de s'opposer à la mort cellulaire et plus précisément à la mort neuronale. La connaissance tant des causes que des mécanismes sous-jacents à cette agression neuronale pourrait ainsi conduire à la mise au point de véritables médicaments étiopathogéniques des différentes affections considérées ; cette étape en est encore au stade de recherche préclinique. Parallèlement à cette démarche, il est logique de s'interroger sur l'éventuel effet neuroprotecteur de produits déjà disponibles, les hypothèses mécanistiques étant cette fois en grande part issues des travaux épidémiologiques (statines, anti-inflammatoires, oestrogènes...).

Le trait commun à toute pathologie neurodégénérative est la surproduction d'une protéine majoritaire et son agrégation conduisant à une réaction tissulaire et à une neurotoxicité agressive. Pour la maladie d'Alzheimer, la cause serait liée à la protéine précurseur, l'APP et à son peptide A β , neurotoxique ; la dégénérescence neurofibrillaire serait davantage liée à l'expression clinique de la maladie et son

EQUIPES IMPLIQUÉES

Yvette Akwa

INSERM UMR 788, "Stéroïdes, Neuroprotection et Neurorégénération",
80 rue du Général Leclerc, 94276 Le Kremlin Bicêtre cedex,
tél. 01 49 49 18 78 , yvette.Akwa@kb.inserm.fr

Hervé Allain

Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique. Pôle des Neurosciences de Rennes,
Faculté de Médecine, Université de Rennes I, 2 av. du Pr Léon Bernard 35043 Rennes,
tél. 02 23 23 47 13 , hervé.allain@univ-rennes1.fr

Régis Bordet

EA1046, Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Lille 2, Lille,
tél. 03 20 44 54 49, bordet@univ-lille2.fr

Frédéric Checler

UMR 6097, CNRS/UNSA, Nice-Sophia Antipolis,
tél. 04 93 95 77 60/42, checler@ipmc.cnrs.fr

André Delacourte

Inserm U 815, 1, Place de Verdun, 59045 Lille cedex France,
tél. 03 20 62 20 72, andre.delacourte@lille.inserm.fr

Lucette Lacomblez

Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, service de Pharmacologie, Paris, 75013 ; AP-HP,
Hopital de la Salpêtrière, fédération des Maladies du Système Nerveux, Paris 75013, France.
tél. 01 42 16 16 64, lucette.lacomblez@psl.ap-hop-paris.fr

André Nieoullon

IC2N-Institut de Biologie du Développement de Marseille-Luminy UMR 6286
CNRS, 31, chemin Joseph Aiguier, 13402 Marseille Cedex 20
tél. 04 91 16 41 28, andre.nieoullon@ibdml.univ-mrs.fr

Olivier Rascol

Département de Pharmacologie clinique, Centre d'Investigation Clinique, Institut des
Neurosciences, Faculté de Médecine, 37 Allées Jules Guesde, Toulouse 31073
tél. 05 61 14 59 62, rascol@cict.fr

évolution. Cependant, on ne sait pas quelle est la (ou quelles sont les) cellule(s) qui produit(sent) le peptide A β et le transforme(nt) en substance amyloïde (neuronale, gliale, endothéliale, musculaire lisse des vaisseaux cérébraux ?) et les mécanismes d'agrégation impliqués ; la relation avec l'amyloïde extraneuronale restent inconnue. Plus récemment l'accent a été mis sur le rôle délétère des oligomères solubles de la substance A β , qui très tôt dans l'évolution interfèrent avec les mécanismes de la mémoire et progressivement participeraient à l'agrégation protéique sus-mentionnée ; c'est, par exemple, le cas d'un dodécamère, l'A β *56, identifié chez des souris transgéniques. L'ensemble de ces éléments rend compte des orientations de la pharmacologie contemporaine vis-à-vis de la cascade toxique de la substance β -amyloïde et d'autres protéines telle la protéine Tau. Ces oligomères par exemple permettent enfin d'évoquer une cause neurochimique au *Mild Cognitive Impairment* (MCI).

Au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, d'autres facteurs vont intervenir progressivement et se surajouter à la pathologie APP + Tau, comme l'absence croissante de facteurs trophiques (NGF, BDNF...), les facteurs apoptotiques et de micro-inflammation, les réactions astrocytaire et micro-

gliale, le stress oxydatif, l'intervention d'un certain nombre de neuromédiateurs, de neurostéroïdes etc. Ici encore, il est important de souligner que les pistes médicamenteuses s'élargissent et demandent une sérieuse connaissance et une pratique des bases neurochimiques sous-tendant l'hypothèse. En termes pratiques et d'organisation de la recherche pharmacologique, la coopération de nombreuses équipes et leur dialogue continu apparaissent essentiels dans un champ hautement compétitif, sur le plan expérimental.

Un certain nombre d'autres facteurs modulent très vraisemblablement le seuil d'expression clinique et l'évolution de la maladie d'Alzheimer, tels que les pathologies associées (vasculaires en particulier) la réserve neuronale, les phénomènes de réparation, les facteurs environnementaux et génétiques, etc. C'est ici qu'interviennent les compétences cliniques et épidémiologiques.

L'application à la thérapeutique de toutes ces données moléculaires semble imminente (inhibiteurs de sécrétase, immunisation, facteurs trophiques, modulateurs de glutamate, antioxydants). D'autres pistes font l'objet de recherches très actives (inhibiteurs des caspases, molécules chaperons...). Pour le pharmacologue, la tâche est immense allant de la mise au point de modèles expérimentaux de la maladie à la manipulation raisonnée des animaux transgéniques jusqu'à la vérification des effets attendus sur les paradigmes les plus classiques de la pharmacologie expérimentale et de la toxicologie. Parallèlement, ces stratégies thérapeutiques émergentes appellent une réflexion sur de nouvelles méthodologies d'évaluation innovantes. C'est le cas, par exemple, de la neuroprotection qui, avec nos méthodes actuelles d'investigation, est difficilement identifiable au niveau clinique. Les techniques les plus récentes de neuroimagerie, certes atraumatiques et souvent mises en avant, n'apportent pas encore un niveau suffisant de preuve d'efficacité ; il en est de même des marqueurs biologiques de l'affection notamment au niveau du LCR.

La compréhension approfondie des mécanismes moléculaires, biologiques de la neurodégénérescence et la relation temporelle de ces mécanismes restent ainsi une préoccupation majeure dans l'identification des voies de recherche thérapeutique ; cette démarche « internationale » est appliquée en France au sein de quelques équipes.

Malgré l'avancée que représente l'arrivée des anticholinestérasiques, beaucoup reste à faire dans le traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer. Les efforts combinés de la recherche clinique et fondamentale devraient apporter, dans les prochaines années, des solutions thérapeutiques, qui agissent, en particulier, directement sur la pathogénie de la maladie. Ces progrès seront conditionnés par une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, mais aussi par la mise au point d'outils cliniques plus performants pour le diagnostic précoce, l'évaluation du pronostic, ainsi que pour la mesure de paramètres fonctionnels permettant le traitement au stade pré-démontiel et une meilleure évaluation de l'effet d'un médicament chez les patients déments.

Il semble important de mobiliser tous les partenaires impliqués dans cette recherche au stade fondamental, expérimental et clinique. La pharmacologie française reste très présente dans cette course « préoccupante » vis-à-vis tant de la cognition que des mécanismes de survie neuronale. Une fédération et un soutien cohérent de ces équipes apparaissent comme une dimension clé et critique de la lutte contre la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés. Très importante, la dimension industrielle est en première ligne qu'il s'agisse des *Big-Pharma* ou des *CRO*, impliquées en particulier dans les essais de phase 1 ou les *bridging studies*. L'inventaire des compétences techniques disséminées domine tout listing de matière grise disponible en France.

8. Synthèse Neuropsychologie

Neuropsychologie et imagerie fonctionnelle

Bruno Dubois, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Douze équipes ont répondu au questionnaire qui leur a été adressé. Il s'agit le plus souvent d'équipes rattachées à un EPST (5 équipes INSERM ; 4 équipes CNRS) et de trois équipes hospitalo-universitaires. Le nombre de chercheurs par équipe est variable, allant de 1 à 8. Aucune des unités de rattachement n'apparaît principalement (ou totalement) dédiée à la maladie d'Alzheimer (en dehors peut-être de celle de Francis Eustache). Toutes ces équipes, sauf une, ont une connexion formalisée ou explicite avec un service clinique. En conséquence, la recherche en neuropsychologie est principalement centrée sur la maladie d'Alzheimer ou autres démences, soit dans le but de l'amélioration des conditions du diagnostic, soit dans celui d'une meilleure connaissance des symptômes de la maladie ou de ses bases neurales. De plus, toutes ces équipes, sauf une, développent parallèlement recherche en neuropsychologie et recherche en neuro-imagerie. Il s'agit là d'une tendance forte, qui tend à rapprocher les groupes de neuropsychologie de ceux qui développent des méthodes nouvelles en neuro-imagerie (VBM, mesure d'atrophie, spectro-IRM, IRM fonctionnelle, imagerie moléculaire et PET, développement de radioligands permettant de visualiser des systèmes de neurotransmissions spécifiques en PET...).

Si l'on analyse maintenant les grands thèmes de recherche développés par ses équipes au niveau national, et sans prétendre à l'exhaustivité, il se dégage un certain nombre de lignes de force, qu'il est intéressant de souligner.

■ Si l'on se fie aux équipes qui ont répondu (il manque à l'évidence les réponses d'équipes de Psychologie Universitaires), il n'y a pas en France de recherches très cognitives sur la maladie d'Alzheimer. Par exemple, il n'y a pas d'équipe qui s'intéresse spécifiquement à la désorganisation des connaissances sémantiques, aux troubles du langage, de la reconnaissance... au cours de cette maladie, de façon systématique et approfondie. Cela n'est pas surprenant compte tenu de ce qui a été dit avant et du fait que la diffusion des lésions au cours de la maladie d'Alzheimer rend très aléatoire l'interprétation des perturbations qui peuvent être observées.

Les seules recherches cognitives portent essentiellement sur la mémoire épisodique et ce pour plusieurs raisons :

- il s'agit de manifestations probablement très précoces dans cette maladie, survenant à un stade où les lésions sont probablement moins diffuses, ce qui en facilite l'analyse ;
- elle s'inscrivent dans le cadre d'un modèle anatomo-fonctionnel cohérent et bien défini : celui de l'atteinte des structures temporales internes et frontales ;
- elles pourraient participer à la mise au point d'un marqueur diagnostique précoce, en corrélation avec l'atrophie des structures temporales internes.

■ Il existe une tendance forte à rapprocher les performances neuropsychologiques des données de la neuro-imagerie, dans une problématique d'étude des bases neuronales des dysfonctions cognitives. C'est notamment le cas des équipes de Caen, de Paris, de Marseille, de Bordeaux... Cette double

EQUIPES IMPLIQUÉES

Hugues Chabriat

Service de Neurologie, Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris
Tél : 01.49.95.25.95, hugues.chabriat@lrb.aphp.fr

Jean-François Dartigues

INSERM U 593, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex
Tél : 05.57.57.15.96, jean-francois.dartigues@isped.u-bordeaux.fr

Bruno Dubois

INSERM U 610, Pavillon Claude Bernard, Hôpital Salpêtrière, 47 bd de l'Hôpital, 75013 Paris
Tél : 01.42.16.00.59, bruno.dubois@psl.aphp.fr

Francis Eustache

Emi E0218, Laboratoire de Neuropsychologie, CHU de Caen
Côte de Nacre, 14033 Caen, tél : 02.31.06.51.97, neuropsych@chu-caen.fr

Line Garnero

Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Imagerie Cérébrale, LENA UPR 640-CNRS
Hopital La Salpêtrière, 47 bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13
Tél : 01 42 16 11 75, Line.Garnero@chups.jussieu.fr

Denis Guilloteau

INSERM U 619, CHU Bretonneau 2, tél : 02.47.47.86.51, guilloteau@univ-tours.fr

Lilianne Manning

CNRS / UMR 7521, Faculté de Psychologie, Université Louis Pasteur
12 rue Goethe, 67000 Strasbourg, tél : 03.90.24.19.27, lilianne.manning@psycho-ulp.u-strasbg.fr

Florence Pasquier

EA 2691, Clinique Neurologique, CHRU Roger Salengro, 59037 Lille cedex
Tél. : 03.20.44.57.85, pasquier@chru-lille.fr

Catherine Thomas-Anterion

Unité de Neuropsychologie, Sce de Neurologie, CHU Bellevue
25 bd Pasteur, 42055 St Etienne cedex 05, tél : 04.77.12.78.05, catherine.thomas@chu-st-etienne.fr

approche, neuropsychologique et imagerie, est présentée comme un moyen de progresser dans la problématique du diagnostic précoce.

■ La recherche en neuropsychologie s'inscrit parfois dans le cadre d'une démarche plus physiopathologique. C'est le cas en particulier lorsque les paramètres cognitifs sont considérés comme des marqueurs permettant d'évaluer des facteurs de risque dans le cadre d'études épidémiologiques, des marqueurs d'efficacité de traitement en cours d'expérimentation ou des indicateurs de phénomène de compensation (rôle de la stimulation cognitive) ou de décompensation (modèle post-lésionnel après accident vasculaire).

Au total, la recherche en neuropsychologie apparaît comme un moyen développé par les différentes équipes, de progresser dans les conditions de diagnostic, en particulier dans le cadre du diagnostic précoce, et dans la connaissance des bases neurales de la maladie d'Alzheimer par le biais des corrélations entre déficit et données de la neuro-imagerie. En d'autres termes, la neuropsychologie semble tout autant au service de la maladie d'Alzheimer, que la maladie d'Alzheimer est au service de la connaissance de fonctions cognitives (les différents systèmes de mémoire en particulier).

En ce qui concerne les besoins, la plupart des équipes expriment le souhait en besoins humains qu'il s'agisse :

- de poste de thèse, de financement de post-doctorant ou de vacances...pour permettre à des chercheurs ou à des collaborateurs de poursuivre les recherches initiées dans les différentes équipes ;
- d'ingénieur de recherche en imagerie ou en traitement statistique, pour développer des méthodes d'analyses dans le domaine de la neuro-imagerie ou pour exploiter des données acquises (par exemple, dans les équipes de recherche en épidémiologie).

Parallèlement, des besoins en termes de financement spécifique apparaissent : financement d'exams d'imagerie (IRM, SPECT) avec une demande de créneaux dédiés à la recherche ; indemnisation de sujets contrôles ; frais de déplacement, indemnisation des patients et des familles...

Quelques équipes ont souligné la nécessité de structurer une base de données dans le domaine de l'imagerie et de la neuropsychologie, avec un suivi longitudinal, ce qui permettrait de tester la validité de techniques et de procédures développées dans des centres de recherche.

9. Synthèse Psychologie

Joël Swendsen, Université Victor Segalen, Bordeaux 2.

La psychologie est une vaste discipline consacrée à l'étude des comportements et des processus mentaux. Les recherches en psychologie abordent des questions d'intérêts directs pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ainsi que pour leurs familles et pourraient se porter à la fois sur des populations malades ou en bonne santé. Le paragraphe suivant présente une brève synthèse des différents domaines de la psychologie avec une illustration des recherches consacrées à cette maladie.

De toutes les sous-spécialités, c'est la *psychologie cognitive* qui serait la plus active dans les recherches sur la maladie d'Alzheimer. Ses axes de recherche les plus fréquents concernent l'étude de la mémoire humaine (comment les informations sont encodées, stockées et rappelées) ainsi que divers autres processus mentaux allant de la perception sensorielle au sentiment de l'identité. Les observations et résultats des chercheurs dans ce domaine sont utiles, non seulement à la compréhension des processus cognitifs impliqués dans l'expression ou la progression de cette maladie, mais également parce qu'ils fournissent des cibles plus claires pour les recherches fondamentales en neurosciences et en médecine. La France compte de nombreux laboratoires de psychologie cognitive de haut niveau qui font des recherches reconnues internationalement sur diverses questions appartenant à la maladie d'Alzheimer.

La *psychologie de la santé* est une sous-spécialité qui examine la manière dont les patients et leurs familles font face à la maladie d'Alzheimer, quant aux niveaux des réactions émotionnelles, de perceptions et attitudes, ou des comportements. Ces chercheurs sont particulièrement actifs dans l'étude des réactions des patients et de leurs familles face à l'annonce du diagnostic ainsi que dans l'étude du fardeau que la maladie impose. Le fait que la psychologie de la santé a traditionnellement intégré des dimensions médicales, cognitives, sociales et contextuelles dans des modèles complexes, permet de comprendre cette spécialité comme une des plus pluridisciplinaires. Cependant, en comparaison avec la psychologie cognitive, la psychologie de la santé est relativement nouvelle en France et n'est pas systématiquement présente dans tous les départements universitaires.

L'étude et l'amélioration de la santé mentale des patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont le plus souvent associées à la psychologie clinique. Cette sous-spécialité a été longtemps limitée dans sa perspective théorique, mais des progrès considérables ont eu lieu ces dernières années dans la diversification des optiques et théories abordées par ces chercheurs. Des exemples de questions de recherche abordées par la *psychologie clinique* comprennent les représentations de la maladie pour le patient et son entourage, la souffrance psychologique qui accompagne souvent cette condition (anxiété ou dépression, par exemple), les dimensions comportementales, associées au handicap induit par cette maladie ou à la souffrance psychique qui l'accompagne, ou encore la prise en charge psychologique des patients et de leurs familles. Un domaine d'intérêt particulier, la *psychogérontologie*, est souvent associé à la psychologie clinique mais comprend un intérêt pour les processus normaux et pathologiques du vieillissement. De ce fait, les chercheurs tentent de comprendre les patients atteints de cette maladie par rapport aux changements sociaux, psychologiques et environnementaux fréquemment observés chez les personnes âgées. Si la psychogérontologie n'est pas une nouvelle discipline en France, les récents événements lors de la canicule de 2003 ont accéléré la prise de conscience relative à son importance.

Enfin, deux sous-disciplines supplémentaires, la *psychologie sociale* et la *psychologie du développement* ont

été traditionnellement moins impliquées dans l'étude des personnes âgées ou spécifiquement liées à la maladie d'Alzheimer. Certains aspects de ces domaines de recherche pourraient néanmoins contribuer à la recherche sur cette maladie, par rapport à l'étude des processus sociaux ou du développement général.

ÉQUIPES IMPLIQUÉES

Caroline Auffray, Annick Weil-Barais

Laboratoire Psychologie, Cognition et Métacognition, UPRES EA 2646, Université d'Angers, UFR LLSH, 11 bd Lavoisier, 49045 Angers cedex, tél. 02 41 35 21 45, www.univ-angers.fr, caroline.auffray@univ-angers.fr

Bruno Baracat, Jean-Marie Cellier

Laboratoire Travail et Cognition, UMR 5551, Université de Toulouse II Le Mirail, Maison de la Recherche, 5 allées Antonio Machado, 31058 Toulouse cedex 9, Centre de Recherche et de Formation Jean-François Champollion, Place Verdun, 81012 Albi cedex 9, tél. 05 61 50 35 35 / 05 63 48 19 96, bruno.baracat@univ-jfc.fr

Anna-Maria Berardi, Eric Brangier

Equipe Transdisciplinaire sur l'Interaction et la Cognition (ETIC), JE, Université de Metz, UFR SHA, Ile du Saulcy, 57045 Metz cedex 01, tél. 03 87 31 55 38, berardi@zeus.univ-metz.fr

Françoise Bonthoux, Christian Marendaz

Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition, UMR 5105, Université Pierre Mendès-France Grenoble II, BP 47, 38040 Grenoble cedex 9, tél. 04 76 82 78 06, <http://www.upmf-grenoble.fr/LPE/>, francoise.Bonthoux@upmf-grenoble.fr

Jean Bouisson, Joël Swendsen

Laboratoire de Psychologie clinique et Psychopathologie - JE 2358, Université Victor Segalen Bordeaux 2, UFR des Sciences de l'Homme, Bât H, 33076 Bordeaux cedex, tél. 05 57 57 19 64, jean.bouisson@psyger.u-bordeaux2.fr

Catherine Bungener, Serban Ionescu

Laboratoire de psychologie clinique et psychopathologie – EA, Université de Paris 5, 71 boulevard Edouard Vaillant, 92774 Boulogne Billancourt, tél. 01 55 20 58 93, cabunge@ext.jussieu.fr

François Durantou, Sylvain Rault

Centre d'Études et de Recherche sur le Médicament de Normandie, EA 2126, Université de Caen, C.E.R.M.N., 5 rue Vaubenard, 14032 Caen cedex, tél. 02 31 56 56 16, durantou@scvie.unicaen.fr

Anne-Marie Ergis, Serban Ionescu

Laboratoire de Psychologie Clinique et de Psychopathologie, EA 1512, Université René Descartes Paris 5, 71 av. Edouard Vaillant, 92100 Boulogne-Billancourt, tél. 01 55 20 58 83, ergis@psycho.univ-paris5.fr

Kamel Gana, Claude de Tychey

Laboratoire de Psychologie. Groupe d'Analyse Psychométrique des Conduites, EA, Université de Nancy 2, 3 place Godefroy de Bouillon, 54015 Nancy cedex, tél. 03 83 96 71 58, kamel.gana@univ-nancy2.fr

Jacques Gaucher

Laboratoire de psychologie de la Santé et du Développement, EA, Université Lumière Lyon 2, Institut de Psychologie, 5 avenue Pierre Mendès-France, 69676 Bron Cedex, tél. 04 78 77 44 58, jacques.gaucher@univ-lyon2.fr

Marie-Christine Gely-Nargeot, Denis Brouillet

Laboratoire « Mémoire et Cognition LaMéCo », EA 3021, Université Paul Valéry, Montpellier III, Route de Mende, 34199 Montpellier Cedex 5, tél. 04 67 14 58 04 marie-christine.gely-nargeot@univ-montp3.fr

Even Loarer

Laboratoire de Psychologie de l'Orientation (CNAM), EA 2365, 41 rue Gay-Lussac, 75005 Paris ;
Université de Paris X, 200 avenue de la République, 92001 Nanterre Cedex,
tél. 01 40 97 73 59 www.u-paris10.fr, even.loarer@u-paris10.fr

Stéphanie Mathey, Marilou Bruchon-Schweitzer

Laboratoire de Psychologie, EA 3662, Université de Bordeaux 2, Département de Psychologie,
3 ter place de la Victoire, 33076 Bordeaux Cedex, tél. 05 57 57 19 75 stephanie.mathey@u-bordeaux2.fr

Louis Ploton, Jacques Gaucher

Laboratoire de Psychologie de la Santé et du Développement, EA, Université Lumière Lyon 2, Institut
de Psychologie, 5 avenue Pierre Mendès-France, 69676 Bron Cedex, tél. 04 78 77 44 58,
louis.ploton@univ-lyon2.fr

Véronique Quaglino, Alain Lancry

Efficiences Cognitives dans les Conduites Humaines d'Apprentissage et de Travail (ECCHAT), EA 2092,
Université de Picardie Jules Verne, Faculté PSHS, Chemin du Thil, 80025 Amiens Cedex 1,
tél. 03 22 82 89 18 veronique.quaglino@u-picardie.fr

Guy Tiberghien, Yves Burnod

Institut des Sciences Cognitives, UMR 5015,
Université Pierre Mendès-France, 67 boulevard Pinel, 69675 Bron Cedex, tél. 04 37 91 12 59,
tiberghien@isc.cnrs.fr

Raphaël Trouillet, Denis Brouillet

Laboratoire Mémoire et Cognition, LaMéCo, EA 3021, Université Paul Valéry Montpellier III,
Route de Mende, 34199 Montpellier Cedex 5, tél. 04 67 14 58 20 raphael.trouillet@univ-montp3.fr

Jeanne Tyrrell, Catherine Blatier

Laboratoire de Psychologie Clinique, Université Pierre Mendès-France Grenoble II, UFR SHS, BSHM,
1251 avenue Centrale, 38040 Grenoble, tél. 04 76 82 78 12 jeanne.tyrrell@upmf-grenoble.fr

10. Synthèse Psychiatrie

Philippe Robert, Hôpital Pasteur, Nice.

Les symptômes psychologiques et comportementaux sont très importants dans la maladie d'Alzheimer pour plusieurs raisons : compte tenu de leur fréquence et de leur présence à tous les stades de la maladie et par le retentissement qu'ils ont sur l'adaptation des patients et sur l'entourage. Ces symptômes sont la cause la plus importante de souffrance de l'entourage et constituent le principal facteur conduisant à l'institutionnalisation du patient.

Les troubles psychologiques et comportementaux sont d'origine multiple : tout d'abord, ils sont l'expression directe du processus pathologique au niveau des régions cérébrales. Ils sont aussi déterminés par la personnalité du sujet et des facteurs relationnels et sociaux.

Ce n'est que très récemment que les équipes de psychiatrie française se sont intéressées aux symptômes psychologiques et comportementaux dans la maladie d'Alzheimer et dans les pathologies apparentées. Il y a plusieurs raisons complémentaires à cette situation :

- l'implication des équipes psychiatriques universitaires et non-universitaires dans d'autres pathologies majeures et un attrait limité pour les pathologies du sujet âgé ;
- la multiplicité des approches théoriques en psychiatrie sans véritable rapprochement autour des pathologies du sujet âgé ;
- le peu de reconnaissance officielle de la psychiatrie du sujet âgé en France comparativement à ce qui se passe dans d'autres pays.

La situation est actuellement en train de se modifier du fait :

- du rôle de quelques équipes déjà impliquées, avec des approches différentes, dans les pathologies du sujet âgé depuis de nombreuses années, et qui ont acquis une reconnaissance tant au niveau des soins que de la recherche clinique ;
- de l'insertion progressive des équipes de psychiatrie dans le champ des neurosciences. Ceci contribue à améliorer la valeur scientifique des recherches effectuées. Cela a aussi une implication plus clinique avec la redécouverte des liens existants entre neurologie et psychiatrie.
- d'une manière complémentaire, des équipes de psychiatrie continuent à travailler dans le champ psychologique et social. Ceci est particulièrement important compte tenu de la place de la relation au cœur de cette pathologie ;
- de la participation d'équipes françaises à des collaborations internationales, par exemple dans le cadre de l'*European Alzheimer Disease Consortium* (EADC) ou dans le cadre de l'IPA (*International Psychogeriatric Association*) ; de la reconnaissance des insuffisances de formations en psychiatrie du sujet âgé et de la mise en place d'un enseignement spécifique (DU, DIU, projet de DESC).

Dans ce contexte, les recherches qui doivent être développées et soutenues sont les suivantes :

- les recherches cliniques concernant la description et les inter-relations entre symptômes psychologiques et comportementaux, les cognitions, les activités de vie quotidienne et la qualité de vie du sujet ;
- les recherches destinées à évaluer l'importance et le caractère prédictif éventuel des symptômes psychologiques et comportementaux au début de la maladie et la précocité ;
- les corrélations entre les troubles psychologiques et comportementaux et les données neurochimiques et neuro-anatomiques (marqueurs biologiques, imagerie cérébrale) ;
- au plan thérapeutique, des recherches sont nécessaires pour mieux comprendre l'effet des traitements médicamenteux (de très nombreux psychotropes sont prescrits chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer, très probablement bien souvent à tort) ;
- il est aussi très important d'étudier précisément les effets des traitements non pharmacologiques (stimulation cognitive, entraînement, thérapie cognitivo-comportementale) qui sont très souvent utilisés, et dont l'expérience clinique souligne l'intérêt sans cependant qu'il existe de preuve d'efficacité selon les critères habituellement utilisés en neurosciences ;
- enfin, les multiples courants de la psychiatrie peuvent à la fois être considérés comme une faiblesse mais aussi comme un point fort permettant par exemple de renforcer la réflexion éthique sur la maladie.

ÉQUIPES IMPLIQUÉES

Vincent Camus

Clinique Psychiatrique Universitaire, Centre Hospitalier Régional Universitaire, 37044 TOURS Cedex 01
Tel: 02.47.47.91.30, v.camus@chu-tours.fr

Jean-Pierre Clément

SHU de psychiatrie 87.G.04 et de psychiatrie du sujet âgé 87.Z.01
Faculté de Médecine de Limoges, jean-pierre.clement@chello.fr

René Garcia

JE 441, INSERM, Laboratoire de Neurobiologie comportementale, Université de Nice-Sophia Antipolis, Parc Valrose, 06108 Nice cedex 2, tél. 04 92 07 60 60, rene.garcia@unice.fr

Florence Lebert

Consultation de la Mémoire, Centre des Monts de Flandre, Rue Neuve Eglise, 59270 BAILLEUL
tél. 03 28 43 47 33, flebert@nordnet.fr

Florence Pasquier

EA 2691, « Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires »,
Clinique Neurologique, 59037 Lille, tél. 03 20 44 57 85, pasquier@chru-lille.fr

Philippe H. Robert

Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, C.H.U. de Nice, Hôpital Pasteur, Bâtiment M, 30 avenue de la voie Romaine, BP 69, 06002 Nice Cedex 1, tél. 04 92 03 80 02 / 04 92 03 80 04,
fax : 04 92 03 83 26, massa.i@chu-nice.fr

11. Synthèse Aspects cliniques et prise en charge

Florence Pasquier, Clinique Neurologique, Lille.

Treize équipes ont répondu au questionnaire sur les aspects cliniques et la prise en charge de la maladie d'Alzheimer parmi les 21 Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) labellisés au moment de l'enquête. Quatre ont répondu sous d'autres rubriques (épidémiologie, neuropsychologie et imagerie, génétique). La majorité des CMRR dont la thématique de recherche est clinique s'appuie sur une équipe de recherche universitaire (EA 2691 Troubles cognitifs neurodégénératifs et vasculaires, Lille ; EA 3808 Groupe de recherche sur le vieillissement cérébral, Poitiers ; EA 3797 Santé Publique, Vieillesse et Troubles du Comportement et de la Cognition dans les pathologies du système nerveux central, Reims) ou collaborent à des équipes Inserm (Bases neurales du comportement et de ses troubles U610, Paris ; Epidémiologie et clinique des maladies neurodégénératives E361, Montpellier ; Epidémiologie et sociologie du vieillissement U558, Toulouse ; JE 441, Nice ; U619, Tours...).

La recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer s'est structurée à l'échelon national grâce aux Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC). Certains de ces programmes comme « Filières de soins et facteurs prédictifs d'hospitalisation chez des patients atteints de démence de type Alzheimer : étude multicentrique en réseau », coordonné par Bruno Vellas (Toulouse) et ses déclinaisons (REAL.FR = Etude de l'Impact Réel des Anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer ; PLASA = Plan de Soins et d'Aide dans la maladie d'Alzheimer : étude d'impact sur l'évolution de la maladie et les modalités de prise en charge ; ALFINE = Fin de vie et maladie d'Alzheimer) ont aussi impliqué des centres mémoire de proximité. La recherche clinique sensibilise les cliniciens aux nouveaux outils diagnostiques et de suivi (par exemple avec le PHRC « PRE-AL » = Sujets à risque de déclin cognitif : mise au point et validation de marqueurs diagnostiques de la maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel coordonné par B. Dubois).

A noter que cinq CMRR participent depuis 2001 au *European Alzheimer's Disease Consortium* (EADC) coordonné par B. Vellas (Toulouse) et B. Winblad (Stockholm) et financé par la Commission Européenne, qui regroupe 50 centres experts dans la maladie d'Alzheimer en Europe et collabore avec *l'Alzheimer's Disease Consortium* (ADCS) nord-américain.

La particularité des cliniciens français est leur finesse sémiologique qui donne une bonne fiabilité à leurs diagnostics cliniques. Cependant, rares sont les centres dont les diagnostics sont régulièrement confirmés par l'examen neuropathologique. L'information sur les possibilités de confirmation diagnostique à l'issue du décès par un examen autopsique est exceptionnellement apportée. Un PHRC issu du suivi des patients de PLASA coordonné par M.B. Delisle sur la confirmation neuropathologique du diagnostic clinique dans la maladie d'Alzheimer est cependant en cours.

Les CMRR sont maintenant regroupés en Fédération Nationale, dont l'un des objectifs est d'optimiser la recherche clinique. La circulation des projets permettra aux équipes spécialisées dans certains aspects* de recruter les patients sur une large base, le préalable des outils diagnostiques et de suivi communs étant acquis. Un autre aspect très important de la recherche clinique est l'éva-

luation des pratiques de soins (de la maladie elle-même ou des comorbidités chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer ou apparentées), qui aidera les travaux de la Haute Autorité de Santé à faire des recommandations.

Les CMRR participent aux essais pharmacologiques proposés par l'industrie pharmaceutique et sont prêts à mettre sur pied certains essais n'intéressant pas directement les laboratoires. Ces derniers apprécient la qualité du travail des investigateurs mais déplorent la lenteur des inclusions dans les essais, lenteur liée au manque de disponibilité des médecins.

Les CMRR travaillent également en collaboration avec les équipes de recherche fondamentale (prélèvements biologiques) et leur expertise clinique -liée à la recherche clinique- est le garant de résultats fiables en sciences fondamentales, comme la génétique et la biochimie. Ils contribuent d'ailleurs à évaluer les nouveaux biomarqueurs dans le sang et le liquide céphalorachidien.

Les limites de la recherche clinique sont clairement exprimées de façon unanime dans les questionnaires : d'une part, manque de temps médical et de coordination, et d'autre part, manque d'accessibilité à l'imagerie.

Le problème du manque de temps médical n'est pas sans solution. Les cliniciens sont confrontés à une demande de soins jamais assouvie (rappelons que seule la moitié des patients est diagnostiquée et un tiers traité, et les délais de consultations sont de plusieurs mois). Ils consacrent un temps considérable à l'information, au soutien, à la prise en charge médico-sociale, en plus du temps dévolu à la formation. Les CMRR, dont la recherche clinique et la coordination sont aussi les missions, pour-

LISTE DES CMRR*

Alsace	(F. Sellal)	Tél. : 03 88 11 53 66
Aquitaine	(J-F. Dartigues)	Tél. : 05 56 08 93 79
Basse-Normandie	(V. de la Sayette)	Tél. : 02 31 06 49 99
Bourgogne	(O. Rouaud)	Tél. : 03 20 29 37 53
Bretagne		
Brest	(A. Gentric)	Tél. : 02 98 34 71 91
Rennes	(H. Allain)	Tél. : 02 99 28 43 61
Centre	(C. Hommet)	Tél. : 02 47 47 37 23
Champagne-Ardenne	(S. Bakchine)	Tél. : 03 26 78 71 35
Franche-Comté	(J. Galmiche)	Tél. : 03 81 66 80 98
Haute-Normandie	(D. Hannequin)	Tél. : 02 32 88 87 40
Ile de France	(B. Dubois)	Tél. : 01 42 16 17 61
Languedoc	(J. Touchon)	Tél. : 04 67 33 60 29
Limousin	(T. Dantoine)	Tél. : 05 55 05 65 44
Lorraine	(F. Paille)	Tél. : 03 83 15 33 17
Midi-Pyrénées	(B. Vellas)	Tél. : 05 61 77 76 49
Nord - Pas-de-Calais	(F. Pasquier)	Tél. : 03 20 44 60 21
Pays de Loire		
Angers	(G. Berrut)	Tél. : 02 41 35 47 25
Nantes	(M. Vercelletto)	Tél. : 02 40 16 52 12
PACA		
Marseille	(M. Poncet)	Tél. : 04 91 38 59 29
Nice	(Ph. Robert)	Tél. : 04 92 03 80 02
Picardie	(O. Godefroy)	Tél. : 03 22 66 82 42
Poitou-Charentes	(R. Gil)	Tél. : 05 49 45 43 03
Rhône-Alpes		
Grenoble	(A. Franco)	Tél. : 04 76 76 55 41
Lyon	(B. Croisile)	Tél. : 0 820 0 820 69
Saint-Etienne	(C. Thomas-Antérion)	Tél. : 04 77 12 78 05

* Centres Mémoire de Ressources et Recherche

* comme les troubles cognitifs légers et les stades pré-démenciels, l'impact de la maladie cérébrovasculaire sur la maladie d'Alzheimer, les démences non-Alzheimer, l'histoire naturelle des maladies, le rôle de la nutrition, des co-morbidités, les facteurs étiologiques ou pronostiques que peuvent représenter des particularités cliniques neurologiques, neuropsychologiques, comportementales, biologiques ou d'imagerie...

raient dégager du temps médical avec la poursuite du développement des consultations mémoire de proximité et l'octroi de « *case managers* » ou « infirmiers coordonnateurs » comme le préconise le rapport de l'OPEPS. Les CHU devraient se voir attribuer des postes destinés à la recherche clinique. Enfin, les postes de techniciens ou d'attachés de recherche clinique sont quasi inexistant dans les CMRR.

Comme tous les secteurs passés en revue par ce Livre Vert, la recherche clinique manque de moyens et de financements, ce qui est paradoxal pour une maladie touchant actuellement 850 000 personnes qui, diagnostiquées ou non, dépensent de façon directe ou indirecte des ressources de santé considérables. Pourtant, les équipes sont prêtes, motivées, compétentes et coordonnées, ce qui est un atout majeur.

L'Association France Alzheimer

Créée en 1985 par des familles de malades et des professionnels du secteur sanitaire et social, l'Association France Alzheimer est une association nationale reconnue d'utilité publique. Elle est présente dans toute la France à travers ses 105 associations départementales et comités locaux. Elle compte 90 000 adhérents et donateurs.

Les missions de l'Association France Alzheimer sont les suivantes :

- Soutenir les familles de malades,
- Informer l'opinion et les pouvoirs publics,
- Contribuer à la recherche,
- Former les bénévoles et les professionnels de santé.

Depuis plus de vingt ans, ce sont 200 000 familles qui ont reçu l'aide de l'Association. Ce sont aussi 3,5 millions d'euros qui ont été consacrés à la recherche.

L'Association France Alzheimer soutient les familles de malades

Elle crée et anime des groupes d'entraide pour accueillir les familles et partager les expériences. Elle informe les familles (téléphone, fiches pratiques, brochures...) et leur propose une assistance sociale, juridique et psychologique. Elle organise des séjours de vacances pour les malades afin de soulager leurs familles.

L'Association France Alzheimer informe l'opinion et les pouvoirs publics

Elle organise des réunions locales d'information. Elle sensibilise les médias. Elle dialogue en permanence avec les pouvoirs publics et leur fait part de ses inquiétudes et propositions.

L'Association France Alzheimer contribue à la recherche

Elle attribue chaque année des bourses de recherche à des projets sur la maladie d'Alzheimer. Elle a élargi ses bourses de recherche médicale au champ des sciences sociales et humaines. Pour 2006, elle finance trois projets de 100 000 euros destinés à des équipes de recherche sur les thèmes suivants : Marqueurs du diagnostic précoce – La cascade pathologique de la mort neuronale – Neuro-protection et prévention.

Au travers de son Comité scientifique, elle informe l'opinion et les professionnels de santé sur les avancées scientifiques concernant la maladie.

L'Association France Alzheimer forme les bénévoles et les professionnels de santé

Elle forme les responsables locaux et les bénévoles qui sont au contact des malades mais aussi des familles (formations, documents d'information, cassettes vidéo). Elle forme et informe les professionnels de santé. Depuis 2002, environ 1 500 personnes ont été formées dans le cadre de la formation professionnelle.

LE BUREAU

Présidente

Madame Arlette MEYRIEUX

Secrétaire Général

Monsieur Jean PETITPRE

Vice-président délégué

Monsieur Guy LE ROCHAIS

Trésorier

Monsieur Christian KORDEK

Vice-présidente

Madame Dominique BEAUCHAMP

Trésorière adjointe

Mme Maryvonne BEVAN

LE COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr Françoise Forette, Présidente d'honneur

Pr Bruno Dubois, Président

Pr Jean-Jacques Hauw, Vice-Président

Pr Jacques Touchon, Vice-Président

Dr Bernadette Allinquant

Pr Jean-Claude Baron

Dr Nicole Baumann

Dr Luc Buée

Dr Dominique Campion

Dr Frédéric Checler

Pr Jean-François Dartigues

Dr Jacques Epelbaum

Dr Jean-Charles Lambert

Pr Michel Le Moal

Dr Jacques Mallet

Pr Jean-Noël Octave

Pr Florence Pasquier

Pr Michel Poncet

Pr Philippe Robert

Dr Joël Swendsen

Pr Bruno Vellas

Boursiers 2005

BOURSE « CHERCHEUR CONFIRMÉ »

Claire Sunyach, Complémentation de la fonction du fragment sAPP α par le peptide N1 correspondant au produit de la protéolyse de la PrP^c par l' α -sécrétase et implication de BACE 1 dans la coupure pathogène de la PrP^c

BOURSE « YVON LAMOUR »

Aline Stéphan, Modèle animal de neuroinflammation et maladie d'Alzheimer : approches électrophysiologiques *in vivo*

2^e BOURSE DE 25 000 €

Cyril Broccardo, Transporteurs ABCA1 et ABCA2 et maladie d'Alzheimer

BOURSE « JEUNES CHERCHEURS »

Ikbel Achour, Etude des maladies neurodégénératives par des anticorps homodimériques

Nassime Akbaraly, Etude épidémiologique des facteurs biologiques nutritionnels dans le vieillissement cérébral

Agnès Belly, Impact du peptide amyloïde A β sur le trafic de récepteurs synaptiques dans le système endosomal des neurones

Faiza Bensemmain, Recherche de gènes potentiellement impliqués dans les formes tardives de la maladie d'Alzheimer

Benoît Colsch, Sulfatides, marqueurs biologiques de la maladie d'Alzheimer ?

Frédéric Cortes, Données récentes sur l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer

Arnaud Cressant, Recherche de mécanismes à la base du basculement d'un trouble de mémoire spatiale léger vers un trouble cognitif plus grave : étude longitudinale chez la souris

Virginie Czernecki, Evaluation et taxonomie de l'apathie dans la maladie d'Alzheimer

Nacira Darghal, Etude du transport à travers la barrière hémato-encéphalique de molécules potentielles pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer

Benoît Funalot, Etude pilote : « système IGF-I et maladie d'Alzheimer »

Pascal Hot, Etude électrophysiologique et en neuroimagerie de la mémoire émotionnelle chez le sujet sain dans la maladie d'Alzheimer et la démence frontotemporale : analyse intégrative des signaux

Lionel Landré, Etude en IRMf de la compensation neuronale dans le cortex frontal au cours de l'encodage en mémoire épisodique chez les patients en début de DTA et chez des sujets MCI

Isabelle Le Ber, Aspects phénotypiques et génétiques des démences frontotemporales associées ou non à une sclérose latérale amyotrophique

Rodrigue Leuma Yona, Etude des interactions marqueurs-plaques amyloïdes : vers la mise au point de nouveaux marqueurs fluorés des plaques séniles pour la détection précoce par imagerie d'émission de positrons

Frédéric Léveillé, Etudes des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la neurotoxicité du glutamate au cours de la maladie d'Alzheimer

Alexandra Madeira, Mécanismes de la mort neuronale induite par le domaine cytoplasmique du précurseur du peptide amyloïde

Aurélie Moranis, Etude de l'action protectrice des acides gras polyinsaturés oméga 3 dans le développement des troubles cognitifs et de l'humeur associés à la maladie d'Alzheimer

Stéphanie Reix, Ré-évaluation du mécanisme de mort cellulaire programmée associée à la maladie d'Alzheimer

Jiao Pu Song, Apport de l'imagerie moléculaire pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer

Lydie Truchot, Apports diagnostiques du 18F-MPPF en tomographie par émission de positons dans la maladie d'Alzheimer

Valérie Vingtdeux, Etude fonctionnelle de la protéine APP, une protéine clé de la maladie d'Alzheimer

BOURSES « SCIENCES SOCIALES »

Géraldine Aïdan, Pour une phénoménologie juridique de la maladie d'Alzheimer

Fernanda Miranda da Cruz, Le langage dans le cas de la maladie d'Alzheimer : contribution aux études linguistiques de la relation entre le langage et la mémoire

Claire Scodellaro, Dépistage de la maladie d'Alzheimer par les médecins généralistes et accessibilité des consultations mémoire

Coordination de la fabrication : Christine Auberton, Sandrine Demaret,
Service Communication France Alzheimer

Fabrication : HDI/I. Huguenin/J-F. Prié. Impression Presses du Louvre

Paris, mai 2006

L'ASSOCIATION FRANCE ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées touchent à l'heure actuelle 860 000 personnes en France. L'Association France Alzheimer, seule association reconnue d'utilité publique dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, soutient les malades et leur famille, informe l'opinion et les pouvoirs publics, contribue à la recherche et forme les bénévoles et les professionnels de santé depuis 1985. Présente dans toute la France à travers ses 105 associations départementales, elle compte 90 000 adhérents et donateurs.



**ASSOCIATION
FRANCE ALZHEIMER**
www.francealzheimer.org

Un malade, c'est toute une famille qui a besoin d'aide

Association France Alzheimer
21, boulevard Montmartre - 75002 Paris
Tél : 01 42 97 52 41 - Fax : 01 42 96 04 70
www.francealzheimer.org

mémoire
souvenir
espérer
oublier



**ASSOCIATION
FRANCE ALZHEIMER**
www.francealzheimer.org

Un malade, c'est toute une famille qui a besoin d'aide

**France Alzheimer
et Maladies Apparentées**

Union Nationale des Associations Alzheimer
21, boulevard Montmartre - 75002 Paris
Tél. : 01 42 97 52 41