

Marc Paccalin, professeur au sein du pôle gériatrie du CHU de Poitiers, décrit les différents types de vieillissement et les grands axes de recherche concernant la maladie d'Alzheimer

Par Laëtitia Rouleau Photos Sébastien Laval et Marc Deneyer

Composer avec son déclin

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques (vieillissement intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels l'organisme est soumis au cours de la vie. Trois types de vieillissement sont actuellement définis. Le vieillissement est dit «réussi» lorsque les capacités fonctionnelles sont maintenues et qu'il n'existe pas chez la personne de pathologie invalidante. Selon les études, il concerne un large éventail de 12 % à 58 % de la population. Le vieillissement est «usuel», avec un syndrome de fragilité, lorsque différentes atteintes sont présentes, entraînant une réduction des capacités adaptatives, avec risque de déséquilibre et de dépendance en cas de survenue d'un événement aigu. Enfin, le vieillissement est dit «pathologique» avec l'apparition de différentes morbidités telles que dépression, dénutrition, démence, troubles neurosensoriels, troubles de la locomotion, affections cardio-vasculaires.

«La population âgée est en effet très hétérogène, avec des conséquences du vieillissement très importantes chez certaines personnes et minimales chez d'autres», précise Marc Paccalin, professeur au sein du pôle gériatrie du CHU de Poitiers. Deux concepts apparaissent alors importants. Le premier est l'espérance de vie sans incapacité ou le nombre d'années de vie sans handicap, le second est la vulnérabilité, c'est-à-dire la réduction des capacités de

l'organisme à s'adapter aux situations d'agression, de stress.» Le vieillissement est souvent perçu comme le déclin des capacités physiques et cognitives. A l'inverse, une bonne hygiène de vie, un maintien des performances physiques et cognitives sont considérés comme le reflet d'un vieillissement réussi. Mais celui-ci devrait en réalité être intégré dans un concept plus vaste de qualité de vie, impliquant la perception que l'individu a de sa santé, de la qualité des liens avec son entourage et de son rôle social. Il en résulte que le vieillissement réussi englobe plusieurs critères que sont la satisfaction de vie, la longévité, l'absence d'incapacité, l'engagement actif dans la vie, l'autonomie et l'indépendance ainsi que la capacité d'adaptation. «Des patients en maladie chronique peuvent par exemple se sentir en vieillissement réussi alors que d'autres, sans pathologie notable, perçoivent leur vieillissement de façon négative», ajoute le médecin. Le bonheur et la satisfaction apparaissent comme des déterminants clefs. Dans ce cadre, la notion d'adaptation a une importance capitale, car elle implique une capacité de composer avec son déclin, une possibilité d'optimisation sélective et de compensation, révélatrice de la plasticité du cerveau. Cette capacité d'adaptation, de résistance équivaut à la résilience et s'oppose ainsi à la fragilité. Elle permet de garder le contrôle de sa vie et de maintenir son bien-être. C'est ainsi que sont apparues les stratégies de "coping" : stratégies pour "faire face", pour gérer le stress.»

LE DÉCLIN INTELLECTUEL N'EST PAS INÉLUCTABLE

D'un point de vue physique, l'allongement de l'espérance de vie pose un problème de confort : banale



Sébastien Laval



usure des systèmes sensoriels (auditif, visuel, vestibulaire – de l'équilibre) et moteurs (arthrose, faiblesse musculaire). Un autre vieillissement physiologique pose de nombreux défis : le vieillissement cognitif qui affecte au quotidien les fonctions intellectuelles. Les fonctions cognitives permettent l'acquisition, le stockage et l'utilisation d'informations, la mise en action de schémas comportementaux dans le cadre de la mémoire, du langage, de l'attention, du raisonnement et de la maîtrise de l'espace. Il existe des différences individuelles naturelles dans la maîtrise de ces habiletés cognitives, liées au genre, à l'éducation, aux capacités innées ou au développement d'expertises spécialisées. *«Ce vieillissement cognitif se distingue des maladies neurodégénératives : le déclin intellectuel n'est pas inéluctable et est très variable d'un individu à l'autre, note Marc Paccalin. Le syndrome démentiel est caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives dont la mémoire, le langage, l'attention, les fonctions visuo-spatiales, les fonctions exécutives (c'est-à-dire les fonctions d'anticipation, d'initiation et de planification des tâches), la conscience de soi et de l'environnement, les praxies (capacités gestuelles) et les gnosies (capacités à reconnaître les êtres vivants et les objets), avec un retentissement significatif sur les activités sociales et professionnelles du malade.»*

Face à cet enjeu de santé publique, il apparaît primordial de développer la recherche. Le domaine crucial concerne les maladies neurodégénératives en général, la maladie d'Alzheimer en particulier. Cette dernière représente 36 % des causes de démence chez les 65-74 ans, 64 % chez les 75-84 ans et 96 % chez les patients âgés de 85 ans et plus. En France, on estime à 850 000 le nombre de cas diagnostiqués de

la maladie d'Alzheimer. A ce chiffre s'ajouteront, vu la démographie actuelle, 200 000 nouveaux cas par an. L'incidence de la maladie est plus élevée chez la femme après 75 ans. On estime à 15 millions le nombre de cas répertoriés dans le monde et 20 millions de personnes seront concernées d'ici 2010, dont 1,3 million en France.

ALOÏS ALZHEIMER DÉCRIT LA MALADIE

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative dont la pathologie est multifactorielle et conduit à la mort des cellules neuronales. Son évolution est le plus souvent progressive avec une aggravation des troubles cognitifs et, à un stade évolué, des troubles du comportement, une augmentation de la dépendance pour tous les actes de la vie et un comportement difficile à supporter pour toutes les familles. La première description des lésions histopathologiques de cette maladie a été faite par Aloïs Alzheimer en 1906.

Selon l'Insee, l'espérance de vie à la naissance est évaluée en France à 76,8 ans pour les hommes et 83,7 ans pour les femmes (données 2005). En Poitou-Charentes, ce chiffre est supérieur pour les femmes : 84,2 ans (en 1990 : 74,2 ans pour les hommes et 81,8 ans pour les femmes). L'espérance de vie «en bonne santé», c'est-à-dire sans incapacité majeure liée aux maladies chroniques ou aux séquelles des affections aiguës ou de traumatismes, était estimée à 64,3 ans pour les femmes et 62 ans pour les hommes. Ainsi, depuis l'an

2000, la population âgée de 85 ans et plus augmente de 100 000 personnes par an. On estime qu'en 2010, une femme de 60 ans pourra espérer vivre 27,1 ans et un homme 21,6 ans. Sachant que la maladie d'Alzheimer est la première cause de dépense de santé chez les Français âgés de plus de 75 ans, ces données font du vieillissement de la population un véritable enjeu de santé publique et s'accompagnent d'une prise de conscience collective face aux défis majeurs dans les domaines économiques et socioculturels.

Photographie de
Marc Deneyer :
Les Grands Ajoncs,
Saint-Julien-l'Ars,
Vienne.



Deux lésions spécifiques sont décrites : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Les premières correspondent à l'aggrégation de dépôts essentiellement constitués de substance amyloïde. Extérieurs au neurone, ils forment une plaque insoluble qui emprisonne celui-ci. La substance amyloïde est formée de filaments d'un polypeptide, le peptide A β , issu du clivage anormal d'une glycoprotéine de la membrane cellulaire : la protéine APP (Amyloid Precursor Protein). Quant aux dégénérescences neurofibrillaires, elles sont le résultat d'un enchevêtrement de neurofibrilles à l'intérieur du neurone. Celui-ci est secondaire à l'hyperphosphorylation de protéines physiologiques jouant un rôle dans la stabilisation du cytosquelette neuronal : les protéines Tau.

DES PROGRÈS DANS LE DIAGNOSTIC

Durant une période de cinquante ans, peu d'études ont été réalisées sur cette maladie. En revanche, depuis les années 1970, l'intérêt des chercheurs pour cette pathologie n'a cessé de croître.

Les deux grands axes de recherche concernent le diagnostic de la maladie d'une part et son traitement d'autre part. «*Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer repose sur un faisceau d'arguments*, explique le médecin. *L'histoire de la maladie et son évolution, l'examen*

clinique, l'examen neuropsychologique (avec une importance de la mémoire épisodique, celle qui porte sur les événements récents de la vie), l'imagerie cérébrale permettent d'éliminer les diagnostics différentiels et de retenir un diagnostic probable ou possible de maladie d'Alzheimer.» Des progrès conséquents sont actuellement réalisés sur le plan de la neuro-imagerie (IRM cérébrale, scintigraphie cérébrale, TEP-scan) avec pour objectif d'affiner le dépistage en décelant le plus précocement possible l'atrophie d'une région du cerveau appelée hippocampe et en visualisant les plaques amyloïdes.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Sur le plan biologique, il est désormais possible de doser le taux du peptide A β et de la protéine Tau dans le liquide céphalorachidien et bientôt dans le plasma. Ces techniques ne sont cependant pas encore réalisées en routine et ne sont pas suffisamment fiables pour retenir un diagnostic de maladie d'Alzheimer avec 100 % de sensibilité et de spécificité. Leur optimisation devrait à l'avenir faciliter le diagnostic et permettre d'évaluer l'efficacité des nouveaux traitements. De nombreuses études sont également menées au niveau moléculaire pour aider au diagnostic spécifique de la maladie, en particulier à Poitiers par le Grevic (Groupe de recher-



che sur le vieillissement cérébral) dont le professeur Bernard Fauconneau est responsable.

Sur le plan biochimique, l'altération de la transmission cholinergique et la perte de neurones cholinergiques (c'est-à-dire dont le neurotransmetteur est l'acétylcholine), constatées au cours de la maladie d'Alzheimer, ont conduit à la synthèse des traitements symptomatiques prescrits aux patients. Ils ont pour objectif de limiter la dégradation de l'acétylcholine grâce à l'inhibition d'une enzyme, l'acétylcholinestérase. Les traitements actuels permettent donc de freiner la cinétique de la maladie mais restent symptomatiques et n'agissent pas au niveau des lésions pathologiques neuronales elle-mêmes.

Marc Paccalin ajoute : *«C'est la meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie qui ouvre une nouvelle ère. Un essai par immunothérapie active a été conduit en 2000 chez l'homme (300 patients et 72 témoins) mais arrêté en raison de réactions inflammatoires sévères. De nouveaux essais thérapeutiques sur animaux, puis de phase II chez les hommes, ont permis de tester des molécules actives directement sur les lésions spécifiques : la plaque amyloïde et les dégénérescences neurofibrillaires.»*

Sur un plan global, on connaît aujourd'hui toute l'importance de la dimension humaine dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer et la nécessité, à

côté de la recherche fondamentale, d'améliorer le quotidien des patients et des aidants. En dehors de l'importance du diagnostic à un stade précoce et du suivi, il est primordial d'anticiper et d'optimiser cette prise en charge pour la sécurité et le confort du patient et de son entourage. *«La recherche doit ainsi s'orienter sur des infrastructures et des contextes architecturaux appropriés, affirme le professeur. Nécessaires, des progrès concernant la révélation diagnostique, l'aide aux aidants et la formation des patients doivent être réalisés. La chaîne constituée par les médecins traitants, les médecins spécialistes du Centre mémoire de ressources et de recherche, les biologistes, les pharmaciens, les associations, les réseaux, associée à l'implication des institutions, devrait permettre de répondre de mieux en mieux aux attentes des patients et de leurs proches.»* ■

FILIÈRE GÉRIATRIQUE AU CHU

Dans le dossier consacré au CHU de Poitiers (n° 80, avril 2008), *L'Actualité* présente les projets du pôle de gériatrie, notamment la construction du pavillon Maillol en 2010 sur le site de la Milétrie. Des actions expliquées par Renaud Bègue, directeur de la filière gériatrique, et Jean-Yves Poupet, médecin coordonnateur du pôle.

Photographie de Marc Deneyer : Bois de Gond, Saint-Julien-l'Ars, Vienne.