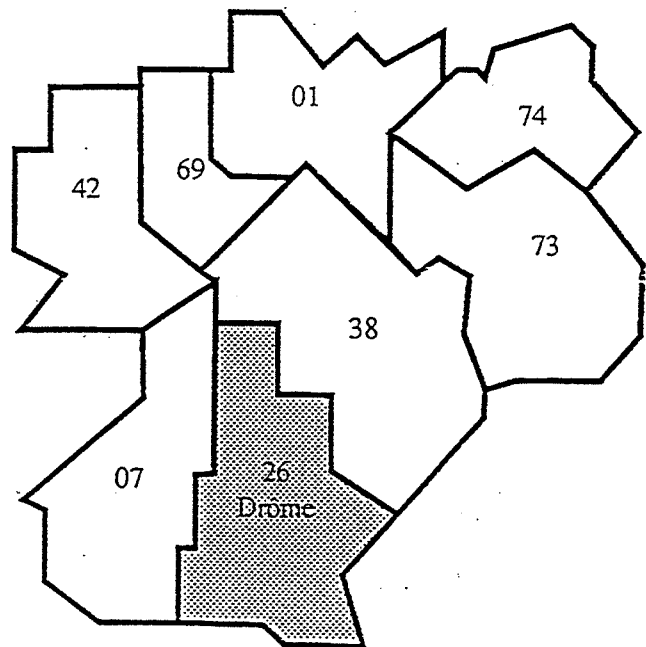


60^{ème}

JOURNEE REGIONALE DE GERONTOLOGIE

"ALZHEIMER 98"



Théâtre Bel Image

VALENCE

Jeudi 29 octobre 1998

Société Rhône-Alpes de Gérontologie

Siège social
UDIAGE 1 place de Metz
38000 GRENOBLE

60ème journée
régionale de gérontologie

"ALZHEIMER 1998"

JEUDI 29 OCTOBRE 1998 à VALENCE

SOMMAIRE

ALLOCUTION de Madame SAVIOZ Présidente de la Société Rhône Alpes de Gériatrie	3
ALLOCUTION de Monsieur LABAUNE, Maire de Valence.	5
INTRODUCTION DU SUJET	6
LES MANIFESTATIONS CLINIQUES AU COURS DE LA MALADIE.	10
DE LA RECHERCHE AU TRAITEMENT ACTUEL.	16
POUR CHANGER LE REGARD SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER	25
LE RETENTISSEMENT DU DIAGNOSTIC SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER.	33
DISCUSSION.	39
PRESENTATION D'UN FILM.	45
NUTRITION, PREVENTION et ALZHEIMER.	45
LA PLACE DE L'HOPITAL DE JOUR.	52
LA PSYCHIATRIE, RIEN QUE SA PLACE, MAIS TOUTE SA PLACE.	56
LE VECU DES PROCHES.	65
LES AIDES AUX PROFESSIONNELS ET AUX FAMILLES.	72
DISCUSSION	77
CONCLUSION	91
REMERCIEMENTS	94

ALLOCUTION de Madame SAVIOZ

Présidente de la Société Rhône Alpes de Gérontologie

Mme SAVIOZ.- Mesdames, Messieurs, Chers Amis,

Le sujet est porteur, les intervenants de qualité, chacun dans sa spécialité, nous étions un peu inquiets, les vacances, la proximité de la Toussaint, de nombreuses réunions sur ce sujet déjà pendant l'année, mais non, nous avons dû refuser des inscriptions au-delà de 900, 901 pour être précis, sécurité oblige.

Vous êtes 900 dans ce théâtre Bel Image de Valence, la préparation de cette journée est lourde, menée de main de maître par Mademoiselle Simone CAFFAREL, Présidente de l'Office Valentinois des Personnes Agées, que nous remercions pour son organisation et son dynamisme.

Merci au personnel de l'Office, aux bénévoles de la Société de Saint Vincent de Paul qui nous accueillent aujourd'hui après avoir participé, eux aussi, à la préparation de cette journée.

Monsieur le Maire est présent, merci d'avoir mis le théâtre à notre disposition, nous en connaissons le coût, merci à la Ville de Valence pour sa générosité et veuillez remercier de notre part le personnel qui s'est chargé de la mise en place.

Merci aussi aux responsables de la technique, bref merci à tout ce monde connu et inconnu qui a travaillé pour nous.

C'est dans les premières années de ce siècle qu'un neurologue allemand, Aloïs Alzheimer découvrit les altérations anatomiques du cerveau d'un sujet de 51 ans atteint de démence.

Les maladies démentielles deviennent un réel problème de santé publique car elles concernent un nombre croissant de patients, en raison du vieillissement de la population et du nombre grandissant de personnes âgées.

Le principal facteur de risque de maladie d'Alzheimer est en effet l'âge, cette maladie et les démences en général représentent un des problèmes de santé majeurs de notre époque. Elle fait peur, le nombre des malades s'accroît au fil du temps.

Une patiente s'aperçoit qu'elle a de plus en plus de trous de mémoire, qu'elle oublie des détails de la vie courante, elle est obsédée par cette maladie et d'autant plus si l'un de ses petits enfants lui répète souvent : « mamie, tu deviens gaga ».

Les familles concernées connaissent la détresse, le désarroi et dit-on une coupable indifférence. L'isolement, la charge morale sont plus lourds à porter que les difficultés matérielles.

La phase de perte et d'oubli vécue avec douleur et anxiété par le patient est vécue par l'entourage de façon souvent contradictoire, c'est l'agacement, l'incompréhension et parfois l'idée de persécution.

L'agressivité, les troubles du sommeil, la déambulation nocturne sont des symptômes qui finissent par dépasser le seuil de tolérance, qui épuise la famille et les soignants.

Bien que 80 % des malades dit-on soient entourés par leur famille à domicile, il faut bien convenir que ce maintien à domicile a ses limites.

Depuis 1990, la Fondation de France soutient les actions centrées sur l'aide familiale. Dans les départements, des associations se sont créées, en coordination avec l'association nationale France Alzheimer, pour aider les malades et les familles.

L'hospitalisation est souvent un moment dramatique qui survient obligatoirement dans un moment dit de crise car la famille est attachée à son malade et il ne faut pas négliger le coût important qu'entraîne une mise en institution.

Quelle institution ? Etablissement gériatrique, hôpital psychiatrique, institution spécifique, centre de jour ou simplement accueil de jour ? Nous aimerions voir se développer des structures adaptées, spécialisées, médicalisées, avec une meilleure prise en charge de ces malades.

Avec l'auteur du livre « la révolution de la longévité », nous plaidons pour la mise en place d'une véritable gérontologie préventive.

Si nous avons intitulé cette journée « Alzheimer 98 » c'est que les progrès dans la recherche ont été importants ces dernières années, nous voulions faire le point avec les spécialistes que nous avons sollicités. Merci à eux d'avoir sacrifié cette journée pour l'information de tous ceux qui sont là devant vous et qui attendent tout de vous.

Mesdames, Messieurs, merci d'être venus honorer cette 60ème Journée Régionale de Gérontologie.

Je remercie Monsieur le Préfet d'avoir bien voulu déléguer Madame RICARD, Directrice de la DDASS, connaissant l'ampleur de ce problème et les difficultés que les familles connaissent.

Je vous souhaite de tirer le meilleur profit de cette journée.

Applaudissements

Je donne la parole à Monsieur le Maire, qui va nous dire quelques mots.

ALLOCUTION de Monsieur LABAUNE, Maire de Valence.

Monsieur LABAUNE - Merci, Madame la Présidente, Mesdames, Mesdemoiselles, Messieurs.

C'est avec une très grande joie aujourd'hui que je déclare ouverte cette **60ème Journée de la Société Rhône Alpes de Gérontologie sociale**, en présence et sous le haut patronage de Monsieur le Professeur Robert HUGONOT, que je remercie tout particulièrement d'être présent aujourd'hui à cette Journée.

Mesdames et Messieurs, c'est en 1969 que la Société Rhône Alpes de Gérontologie a décidé d'organiser des congrès dans les villes des huit départements de la région Rhône Alpes. Ces journées correspondent à, je dirais une attente vu l'allongement de la durée de vie et aux questions que se posaient à la fois les professionnels de santé, les personnels des maisons de retraite et aussi bien sûr, le grand public.

Pour la 5ème fois, Valence a l'honneur et le privilège de vous accueillir, cela a été fait déjà en 1970, en 1975, en 1990 et en 1994.

Le succès, et Madame la Présidente l'a rappelé, de ces journées est indéniable, la preuve c'est que nous avons une salle de 900 places et que nous avons été obligés de refuser du monde. Donc, je me félicite du succès de ces journées.

Votre thème, Madame la Présidente, vous l'avez rappelé, est un thème d'actualité et malheureusement important dans notre société aujourd'hui, la maladie d'Alzheimer.

En terminant cette allocution de bienvenue, je voudrais remercier trois personnes et trois organismes surtout, vous l'avez fait Madame mais je voudrais insister là-dessus, c'est d'abord le Docteur FERRY, qui a bien voulu organiser cette journée, l'O.V.P.A. avec sa présidente Mademoiselle CAFFAREL, et le Centre Communal d'Action Sociale, avec son directeur Monsieur VINCENT et mon adjoint aux affaires sociales, Monsieur Denis DURIER.

Mesdames et Messieurs, pour terminer, je voudrais simplement vous souhaiter une bonne journée, fructueuse, studieuse et bienvenue à Valence.

Merci de votre attention.

Applaudissements

Professeur HUGONOT.- Maintenant, pour aborder le programme scientifique, je demande aux intervenants de la matinée de bien vouloir monter à la tribune.

Tout d'abord, nous commençons avec l'introduction du sujet par le Docteur Olivier JOYEUX. Comme il me le disait tout à l'heure, le Docteur Olivier JOYEUX a de nombreuses casquettes sur sa tête, il est Président du Collège National des Neurologues des centres hospitaliers, il est également membre du Bureau de la Conférence Nationale de Santé mais c'est surtout un valentinois de choc et je le remercie d'introduire la séance.

Monsieur JOYEUX, c'est à vous.

INTRODUCTION DU SUJET

Docteur JOYEUX.- Merci, Monsieur le Président. Merci aux organisateurs de me donner ce rôle d'introduire le thème de la maladie d'Alzheimer. Je dois certainement ce rôle au fait que neurologue, je préside la Conférence Nationale des commissions médicales des Hôpitaux généraux et suis membre du bureau de la Conférence Nationale de santé. J'ai donc trois raisons de m'intéresser à la maladie d'Alzheimer autant sur le plan sanitaire que social.

Les valentinois sont là et je crois que la Société RHONE ALPES de Gérontologie est même en avance sur un certain nombre d'actions qui vont être menées au plan national.

Vous le savez sûrement, des Etats Généraux de la Santé vont se tenir début 1999. Parmi les 13 thèmes retenus, il y a celui du droit de vieillir. Vous n'êtes pas en retard par rapport à 1999, qui sera aussi au titre de l'ONU et de l'OMS l'année internationale des personnes âgées.

Je voudrais d'abord tordre le cou, si je le peux, au terme de démence parce que c'est un terme terrifiant. L'étymologie latine « demens », sous entend « être privé de raison et d'intelligence ». C'est ainsi que la maladie d'Alzheimer (cela est moins vrai maintenant) a acquis une notoriété parfois encombrante, comme d'autres démences de description récente. Mais fait nouveau, il y a des thérapeutiques validées qui bousculent cette image ancienne d'impuissance thérapeutique. Nous souhaitons que le pouvoir médiatique ne sème plus l'angoisse avec ce terme d'Alzheimer, mot qui tend à se substituer à d'autres, comme ceux de cancer, d'accidents cardiovasculaires. Pour certaines générations il est même plus inquiétant que celui de Sida.

S'il convenait de donner le ton à cette journée, il faudrait dire aux familles et aux patients que c'est celui de l'espoir.

S'ouvre en effet une ère nouvelle. Après une meilleure connaissance des mécanismes de la maladie, nous devons avoir une attitude offensive vis à vis de la maladie d'Alzheimer et promouvoir le diagnostic précoce de la maladie.

Si les organisateurs ont donc laissé à un neurologue le soin d'un propos introductif, (certes il faut faire référence à Aloïs Alzheimer, un neuropathologiste), la prise en charge de la maladie d'Alzheimer est un fait médical multidisciplinaire. Il n'en saurait être autrement, il y a une place très importante pour les gérontologues, pour les neurologues, pour les psychiatres, pour les psychologues, pour les médecins de familles et pour tous ceux qui interviennent dans la chaîne des soins de la maladie d'Alzheimer.

Au titre de représentant des hôpitaux généraux, je dois dire que nous sommes fiers des prises en charge globales du malade réalisées dans nombre d'hôpitaux généraux et puisque nous sommes à Valence, il faut remercier Madame le Docteur

FERRY et son équipe de faire en sorte que l'hôpital sorte aussi quelque peu de ses murs.

En 1906, Aloïs Alzheimer a décrit une maladie particulière du cortex cérébral, et en 1907 il décrit un cas de démence présénile avec l'anomalie qu'il a découverte au microscope : la dégénérescence neurofibrillaire des cellules nerveuses du cortex cérébral.

Voici les dates fondatrices du concept anatomo-clinique de ce qui est connu sous le terme de maladie d'Alzheimer. Dans le même temps dans une école neuropathologique concurrente, FISCHER décrivait de son côté la plaque sénile, autre anomalie microscopique importante.

La relation entre l'état clinique et des anomalies constatées microscopiquement, a fondé ce concept anatomoclinique de la maladie d'Alzheimer. Cette maladie se caractérise par une détérioration des fonctions cognitives altérant l'aptitude aux activités de la vie quotidienne et aboutit à une perte d'autonomie nécessitant une prise en charge lourde au plan familial et social.

Je ne ferai pas l'historique des progrès de compréhension de la maladie mais dès 1970, les progrès de la recherche fondamentale laissaient penser un peu que l'on pourrait faire une substitution théorique, comme dans la maladie de Parkinson pour laquelle des thérapeutiques efficaces et validées montraient comment compenser la déficience au niveau du cerveau du fait de la dégénérescence d'un groupe cellulaire en un neurotransmetteur de la dopamine. On observait dans la maladie d'Alzheimer une atteinte du système cholinergique. Ainsi des précurseurs de la choline étaient-ils tentés et 80 ans après la description d'Aloïs Alzheimer soit en 1986, SOMMERS publiait le premier travail évoquant l'efficacité thérapeutique de la Tacrine sur les signes cognitifs de la maladie. Depuis, les travaux n'ont cessé de confirmer cette hypothèse diagnostique et je salue ici Madame le Professeur FORETTE, avec qui j'avais eu le plaisir de travailler dans une étude coopérative sur cette première molécule.

Elle vous dira très certainement que les voies de recherche aboutissent à des médicaments inhibiteurs de l'acétyl-cholinestérase qui sont de mieux en mieux tolérés. Mais il y a d'autres hypothèses physiopathologiques : l'inflammation, l'excès de radicaux libres, la mort cellulaire, la médiation par le glutamate, des produits qui stimulent, des facteurs neurotrophiques, l'influence hormonale. Vraisemblablement, dans les années à venir en associant plusieurs de ces possibilités thérapeutiques, nous progresserons. Nos connaissances évoluent et nous avons de sérieux espoirs.

Nous pouvons dire qu'aujourd'hui nous disposons de médicaments en particulier procholinergique qui ont formellement prouvé leur efficacité clinique, à l'origine le plus souvent d'une stabilisation mais parfois d'une amélioration, pourvu que ces médicaments soient donnés à ce qu'il est convenu d'appeler une maladie d'Alzheimer probable, légère à modérée d'où l'intérêt de pouvoir précocement affirmer le diagnostic de la maladie.

Nous ne pouvons disposer des critères histologiques de certitude et nous devons nous entourer d'un faisceau d'arguments, de probabilité qui nous amènent à passer de l'analyse première d'une maladie d'Alzheimer possible au diagnostic de maladie d'Alzheimer hautement probable. Il appartiendra au Professeur FRANCO de dresser

un panorama d'une maladie dont l'expression clinique est pour le moins diverse et d'évolution variable.

Pour le neurologue, la pragmatique des états démentiels doit toujours nous conduire à atteindre trois objectifs :

1°) Il est nécessaire de distinguer ce qui n'est pas un état démentiel, à savoir les pseudo-démences, les états confusionnels, les liaisons cérébrales, les syndromes amnésiques (en particulier d'origine anxieuse ou entrant dans le cadre de l'oubli bénin lié à l'âge).

2°) Il faut diagnostiquer la nature de l'état dit démentiel : (il serait mieux d'utiliser le terme de fléchissement intellectuel).

On doit éliminer un certain nombre d'états séquellaires, de troubles intellectuels secondaires à des affections d'ordre chirurgical ou d'ordre général. Ceci peut représenter 20 % des cas. La détérioration intellectuelle qui est due à une maladie cérébro-vasculaire, à une artériopathie, représente aussi 20 % des cas. Les médicaments qui coûtent fort cher pour traiter la maladie d'Alzheimer ne sont pas adaptés à ces cas-là. Parmi ce qu'il est convenu d'appeler les maladies dégénératives primaires, un démembrement nous amène à distinguer par exemple des démences dites fronto-temporales, avec des caractéristiques cliniques précises, dans de tels cas il y a peu de chances que des traitements pro-cholinergiques agissent.

En revanche, dans d'autres affections distinctes de la maladie d'Alzheimer, comme la démence à corps de Lévy, il est possible que l'application de ces traitements soit efficace.

3°) La fiabilité diagnostique repose sur la clinique avec l'utilisation des critères spécifiques de maladie d'Alzheimer établis particulièrement par le National Institute of Neurological disorders and stroke (NINCDS) et l'Alzheimer Disease and Related Disorders Association (ADRDA).

Ces quelques mots du neurologue n'avaient d'autre prétention que de vous dire qu'au fur et à mesure des progrès, le cadre de la maladie d'Alzheimer s'affine à partir de données essentiellement cliniques.

L'imagerie actuellement nous sert au diagnostic différentiel, de même que les examens biologiques. Des évolutions sont attendues avec l'espoir de données relativement spécifiques pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer.

Pour terminer, je voudrais vous dire quelques mots sur l'incidence sociale, de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer..

Je me fonderai sur l'étude Paquid, étude menée depuis 10 ans en Gironde et en Dordogne. Cette étude nous permettrait de dire qu'il y a environ 250 000 cas de maladie d'Alzheimer en France, dont 170 000 médicalisées. Il est prévisible que de 1990 à 2020, il y aura un doublement du nombre de ces cas puisque la maladie augmente en fonction de l'âge de façon exponentielle alors que les espérances de vie de la population française augmentent.

Je disais que la prise en charge de la maladie d'Alzheimer est l'affaire de tous. Un médecin généraliste qui aurait un suivi de 500 personnes peut avoir 3 maladies d'Alzheimer à suivre. Sur une population de 50 000 habitants, un gérontologue, un neurologue, peut avoir à conseiller 200 ou 300 malades atteints d'Alzheimer.

Que peut-on dire justement sur ce fait qui est un fait de société ? Je crois d'abord qu'il faut rappeler que l'individu a droit à la vérité. Il a droit à connaître tout ce qui touche le fond de sa personne, à l'anticipation, et à son avenir. En fonction des espoirs dont je vous parlais, il y a à dire la vérité d'une certaine façon et sûrement cela sera abordé, dans cette journée, car la première des responsabilités, c'est celle du malade et c'est celle de sa famille. L'Agence du médicament est là pour nous le rappeler puisqu'il y a indication de la maladie sur les médicaments que le patient utilise.

Si le patient et la famille ont bien accès à l'information, accès aux aides extra-médicales, les interactions de prise en charge sur le plan familial, seront au rendez-vous et cela sera bénéfique.

Le deuxième point que je voulais aborder, c'est qu'il y a un changement de la médecine. Le moment où le médecin était le dépositaire du savoir, où il avait des devoirs, où on lui faisait une confiance totale et révolue.

Maintenant, il y a des modifications qui apparaissent même au plan de la législation : le droit du malade, par exemple la charte du malade à l'hôpital. Le malade a le droit à l'information, le droit aux soins. Nous pouvons dire que nous-mêmes avons changé, en ce sens que nous devons donner la preuve de l'efficacité de ce que nous faisons et particulièrement pour les traitements de la maladie d'Alzheimer, traitements qui coûtent cher, nous devons évaluer et toujours préciser l'indication. Il y a des critères à respecter, dans la prescription et le suivi. C'est la seule façon de maîtriser quelque peu les dépenses médicales.

Le troisième point, touche plus à la société. Si vous ne le savez pas, le gouvernement a, en 1996, mis en place une Conférence Nationale de Santé pour qu'elle éclaire le Parlement, lequel décide des sommes allouées à la Sécurité Sociale.

Parmi les 10 priorités d'importance égale, dès 1996, nous était indiqué le vieillissement.

La prochaine Conférence Nationale de santé, les conférences régionales de santé, auront à envisager « le droit de vieillir ». Le problème du vieillissement d'une façon générale, celui de la maladie d'Alzheimer, reste une priorité de santé.

C'est aussi un fait de société et Messieurs les politiques ci-présents, n'oubliez pas qu'il y a autant de prise en charge sociale que de prise en charge sanitaire.

Je vous remercie de votre attention.

Applaudissements.

Professeur HUGONOT.- Monsieur JOYEUX, je vous remercie infiniment de cette introduction complète et musclée, dans un certain sens.

Nous allons passer maintenant à la deuxième intervention. J'ai eu la chance que le Professeur Alain FRANCO accepte de me succéder à la tête de la gériatrie grenobloise. Pendant 30 ans, ce fut pour moi un parcours semé d'embûches, je ne suis pas sûr que ce parcours d'embûches soit totalement terminé, mais j'observe une embellie, un dynamisme extraordinaire, introduisant la gériatrie dans l'expression et la conduite moderne de la médecine d'aujourd'hui. Alors, je suis heureux de lui donner la parole, Alain FRANCO c'est à vous.

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES AU COURS DE LA MALADIE.

Professeur FRANCO.- Merci, Monsieur le Président, vos paroles m'obligent à être « bon », je vais essayer de vous raconter un peu ce qu'est la maladie d'Alzheimer dans sa présentation clinique.

C'est vrai, on a déjà commencé à le dire, « Alzheimer est la maladie du siècle ». Je vous recommande la lecture d'un excellent numéro de la Recherche d'il y a un an. C'est un très bon numéro, d'où j'ai tiré d'ailleurs quelques illustrations.

On a parlé de l'historique tout à l'heure mais je voudrais revenir simplement sur la définition qui est, d'après la classification américaine des maladies psychiatriques et qui fait actuellement autorité, être dément -je souscris à la critique du terme mais pour le moment on l'utilise, n'est-ce pas, Monsieur JOYEUX- c'est présenter une altération importante des fonctions cognitives entraînant -et cela, c'est beaucoup plus important- une perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne.

Donc, on peut imaginer quelqu'un qui a perdu un petit peu de réserve cognitive. Si cela ne le gêne pas dans la vie quotidienne et s'il n'est pas dépendant, il n'est pas dément.

C'est tout un problème d'ailleurs, peut-être un jour faudra-t-il détecter les formes un peu plus précoces, parce que les médicaments seront plus actifs à ce moment-là.

La maladie d'Alzheimer a un visage, c'est celui du premier cas connu, c'est une photo du premier cas décrit par Aloïs Alzheimer, votre nom : « Auguste », votre nom de famille : « Auguste », et toutes les questions posées amenaient comme réponse : « Auguste ». Il s'agissait d'une dame.

On a parlé des plaques séniles, vous les voyez sur cette diapositive et vous voyez ce que l'on appelle la dégénérescence neurofibrillaire. Ce sont les neurones qui meurent. Monsieur Alzheimer avait déjà dessiné ces neurones, on en voit les formes retrouvées dans le cerveau de la dame de tout à l'heure, Auguste D.

Pour être très rapide, cette maladie commence sur la partie interne du cerveau, dans ce que l'on appelle la région hippocampique et à un stade plus avancé, cette maladie touche des zones inférieures, que vous voyez sur cette diapositive. A un stade très avancé tout le cerveau peut être touché par ces plaques séniles, ces dégénérescences, cette mort de neurones.

Pour confirmer les chiffres avancés tout à l'heure par Monsieur JOYEUX, 250 000 peut-être, on dit même 300 000, pourquoi pas 550 000 personnes, l'étude Paquid qui a été mentionnée est sûrement une très bonne référence.

D'autres études sont intéressantes à connaître. En gros, l'incidence, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas par an, s'élève à 100 000 dont 1 000 cas familiaux, pour dire que toutes les démences ne sont pas familiales, 1 pour cent, 1 000 sur 100 000, ce n'est quand même pas la majorité.

L'incidence en 2020, qui est proche, laisse présager que chaque année il y aura deux fois plus de nouveaux cas.

Avant de parler des facteurs de risques, est-ce que l'homme et la femme ont les mêmes risques ? Probablement oui, comme les citoyens français les plus âgés sont majoritairement des dames et de loin, 4 dames pour un monsieur au-delà de 85 ans, c'est vrai que statistiquement la maladie étant liée à l'âge, il y a plus de dames atteintes de la maladie d'Alzheimer mais le risque est à peu près le même pour l'homme et pour la femme.

Vous voyez que chaque année, en fonction des années de vie, le risque d'avoir cette maladie augmente nettement.

Il y a des cas familiaux, c'est vrai mais là, je ne vais pas rentrer dans des aspects très scientifiques car moi-même j'aurais du mal à rentrer dans le détail. Il y a certains gènes favorisant cette maladie, en particulier vous entendrez parler de l'allèle epsilon 4 du gène de l'apolipoprotéine 2.

C'est un examen qui est fait de plus en plus souvent, même si on n'a pas totalement cadré son utilité, vous en entendrez parler, d'autres examens seront bientôt disponibles.

Concernant le tabac, on a dit que cela protégeait mais c'est sûrement un biais. L'alcool protège ou aggrave. Finalement on n'en sait rien. L'aluminium, cela fait des années que l'on évoque ce problème qui revient actuellement à la mode. Finalement, on privilégie des pistes plus intéressantes qui seront utiles en thérapeutique : les oestrogènes, les hormones féminines auront peut-être une action intéressante, mais je suis sûr que Madame FORETTE vous en parlera tout à l'heure, les anti-inflammatoires aussi, comme si l'aspirine pouvait réduire le risque de cette maladie.

Je vais arrêter avec les aspects un peu scientifiques, Madame FORETTE y reviendra certainement, pour justifier les thérapeutiques.

Le diagnostic s'établit en quatre étapes. Je vais privilégier dans ma présentation surtout la première, qui est l'approche des signes cliniques de cette maladie qui doit être suivie d'un examen psychométrique très précis et particulièrement précieux dans les centres où on s'occupe de ces malades.

On ne peut pas aujourd'hui ne pas faire d'étude psychométrique dans cette maladie. L'imagerie a surtout pour but d'éliminer les maladies, j'en parlerai aussi, un peu dans le sens de Monsieur JOYEUX, à la fin de cet exposé. La biologie n'a pour le moment qu'une valeur limitée.

La clinique de l'Alzheimer c'est quoi ? Qu'est-ce qui se passe dans la présentation clinique de ces cas ? Il y a ce que l'on appelle une désintégration progressive, globale et homogène des fonctions mentales. Toutes les fonctions mentales souffrent.

Cela peut évoluer très vite mais en général, c'est très lent puisque la moyenne de la durée qui sépare le diagnostic et la mort, est de 8 ans. Donc, quand un diagnostic est fait l'équipe qui va prendre en charge cette personne, l'aura pour de longues années.

Les fonctions mentales, qu'est-ce que c'est ? C'est la mémoire, l'attention, la personnalité, l'orientation, ce sont les praxies et les gnosies, c'est le langage et la motricité.

La mémoire, tout le monde sait qu'elle est touchée par la maladie d'Alzheimer. Souvent, le premier signe mais pas le seul signe. On ne peut parler de maladie d'Alzheimer si on n'évoque que les troubles de la mémoire. Il y a d'autres troubles associés.

On va revenir sur cette mémoire, qu'est-ce que cette amnésie progressive ? Elle peut toucher différents types de mémoires. On classe la mémoire en plusieurs catégories.

Retenez ces trois-là : **la mémoire à court terme**, la mémoire de travail, celle du numéro de téléphone que vous retenez 30 à 60 secondes, vous l'utilisez et après vous l'oubliez. C'est cela la mémoire à court terme, dans l'Alzheimer, elle est touchée tardivement.

Les autres mémoires sont plus touchées, vous avez **la mémoire épisodique**, qui est une mémoire à long terme. Qu'est-ce que cela veut dire ? C'est la mémoire des épisodes de la vie, c'est le calendrier de la vie. On sait que tel événement a lieu avant la guerre, après la guerre, etc...

On peut tester cette mémoire, les psychologues le font très bien, c'est un premier type de mémoire qui est touché dans la maladie d'Alzheimer.

L'autre, c'est **la mémoire sémantique**, c'est-à-dire la mémoire des objets, des images, des concepts. Cette mémoire entraîne une bonne fluidité verbale lorsqu'elle fonctionne bien, elle permet de bien construire les phrases et de bien mettre en ordre les mots.

La mémoire est touchée, je ne vais pas rester très longtemps là-dessus, je crois que vous le savez et les aspects psychologiques seront abordés différemment.

Les troubles praxiques, ce n'est plus la mémoire, ce sont les gestes qui sont touchés, les gestes intentionnels et vous savez bien que quand un malade d'Alzheimer est en phase d'état, il ne sait plus se déshabiller, il ne sait plus s'habiller, il met son pull à l'envers, il se trompe de chaussures, en fait il n'est pas très à l'aise pour faire des gestes et en particulier, des gestes intentionnels. Donc, cela c'est un signe important de la maladie.

Le langage, l'expression du langage, le langage parlé, le langage écrit. Pour le langage parlé, le mot va manquer de plus en plus et le malade va essayer de tourner « autour du pot », il n'arrive pas à s'exprimer, le mot manque et les troubles s'aggravent jusqu'à l'aphasie globale. Il y a des malades d'Alzheimer qui ne parlent plus du tout.

On vous dit : « il y a encore 6 mois il disait quelques mots et maintenant, il ne parle plus du tout ». C'est l'aphasie. L'aphasie isolée, celle qui vient après un accident vasculaire cérébral, par exemple, après une hémiplégié, n'a rien à voir avec cela. Là, c'est une aphasie qui vient s'ajouter aux autres signes.

Une aphasie d'écriture. Vous voyez sur ce transparent ce qu'écrivait Auguste D à qui on demandait d'écrire. Vous savez bien si vous êtes en contact avec des malades d'Alzheimer qu'ils ont des pages d'écriture qui ressemblent à cela. Je trouve que les lettres sont encore bien construites mais elles s'épuisent.

Ensuite, il y a les troubles des fonctions exécutives, on a du mal à faire de l'abstraction et de la planification, on peut très bien comprendre le problème mais je crois que le plus grave, parce qu'il a la plus grande signification sociale, dans cette démence, c'est le trouble du jugement.

Quand on se trompe dans son jugement, qu'on ne sait plus juger ses actes, quand on confond les concepts et que les conduites sont inadaptées, c'est là que l'on ne peut plus être un citoyen comme un autre. Si vous voyez un sens interdit et que vous jugez qu'il faut passer là où il est marqué sens interdit, cela peut poser des problèmes et on en voit.

Les troubles visio-spaciaux. L'espace du malade d'Alzheimer n'est pas celui d'une personne qui a toutes ses facultés mentales, c'est un espace qui est limité à ce que voit le malade.

Robert HUGONOT le décrit très bien lorsqu'il parle de ces malades. Le malade d'Alzheimer a l'espace de l'endroit où il est et s'il ne trouve pas la solution à ses demandes ou à ses problèmes, il voit une porte, alors il va franchir cette porte pour chercher un autre espace, il va voir un autre paysage et comme il a un besoin, cela peut-être « faire pipi, j'ai faim, j'aimerais retrouver mon lit ou mes objets », alors il ne comprend pas et il cherche une porte. C'est comme cela qu'on constate des fugues, qui ne sont pas des fugues intentionnelles mais qui sont simplement la recherche d'un nouvel espace pour répondre aux besoins.

Une étude vient d'être publiée pour évaluer comment le malade d'Alzheimer appréciait l'espace, comment il se perdait. On lui a posé des questions : « est-ce que je me perds lorsque je suis dans un environnement non familial ? ». J'ai besoin d'être aidé pour retrouver mon chemin, le sens de la direction a changé avec le temps.

Alors, on pose les questions au dément et ensuite, on pose les questions aux aidants. On leur dit : « est-ce que cette personne se perd dans différents environnements ? Est-ce que cette personne ne retrouve plus sa direction ? et on établit un score.

Après, quand on compare on voit très bien que chez le sujet normal, le score qui était très élevé est le même pour le sujet interrogé et pour l'aidant.

Quand il s'agit de la maladie d'Alzheimer débutante, on n'a plus qu'un score de 25 pour l'entourage alors que pour le malade, c'est tout à fait normal.

Quand c'est un Alzheimer beaucoup plus avancé, on a un écart qui se creuse mais pour le malade, c'est toujours normal, il ne se perd pas alors que pour l'environnement, une personne qui l'aide, il se perd.

Il y a donc une sorte de déni de la maladie que l'on reverra tout à l'heure.

L'espace, vous voyez sur ce transparent un peintre soi-disant célèbre aux Etats-Unis, qui a une maladie d'Alzheimer et qui produit des peintures de ce type. C'est intéressant de voir ses oeuvres d'avant la maladie, mais ce n'était peut-être pas non plus...

Rires

Pour résumer et comme le temps avance, il y a donc plusieurs secteurs cognitifs qu'il faut examiner. On ne peut pas dire sur un seul secteur qu'il y a maladie d'Alzheimer, en particulier sur la seule mémoire. Quelquefois, c'est vrai dans des formes précoces, on peut discuter mais en général, il faut d'autres atteintes du système cognitif.

Quelque chose de très important maintenant, tout cela s'établit avec une certaine chronologie. Vous voyez ce que l'on appelle le MMS, le mini mental status qui est devenu un score permettant grossièrement -il ne faut pas se contenter de cela pour un diagnostic- de suivre un peu l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Le score est normal à 30, il est effondré à zéro et on estime qu'en dessous de 25, il y a une dégradation cognitive éventuellement liée à la maladie d'Alzheimer.

On voit ici la maladie dans le temps et vous voyez que ce score va baisser avec la durée de la maladie. Il faut distinguer dans la présentation clinique trois phases.

Les premiers symptômes peuvent être des symptômes mnésiques dominants, on va en chercher d'autres. Ensuite, il y a une phase que l'on appelle la phase d'état, entre 25 et 10 de MMS et cette phase est marquée plutôt par des troubles du comportement, c'est-à-dire que la personne n'est plus adaptée et peut poser de grands problèmes, vous le savez.

Enfin, en phase finale, en-dessous de 10, le malade est totalement dépendant, il peut même être grabataire.

L'avenir scientifique de l'Alzheimer va se faire plus précocement avant la découverte des signes. Il faudra aller plus avant pour trouver des moyens de détecter plus tôt cette maladie.

Je suis de ceux qui disent qu'il faut un diagnostic précoce. C'est un problème d'éthique que l'on peut discuter.

Les troubles du comportement, Madame COHEN MANSFIELD de New York les classe en trois groupes :

- la conduite agressive, les coups, les coups de pieds, les griffures,
- la conduite inappropriée non agressive : c'est une conduite inappropriée aux exigences, aux besoins, et là il y a des conduites inappropriées non agressives, ce sont des personnes qui marchent, prennent des objets, qui se déplacent, qui répètent beaucoup de choses. Ce sont des personnes qui se plaignent en permanence, qui répètent toujours les mêmes phrases, toujours les mêmes besoins, qui ont un grand besoin d'attention.

Je ne parlerai pas des autres démences, en effet Monsieur JOYEUX a dit qu'il y avait d'autres démences que la maladie d'Alzheimer, il est certain que dans les années qui viennent on devra absolument distinguer diverses démences d'une maladie d'Alzheimer parce que les traitements ne seront sans doute pas les mêmes, donc il faut progresser encore dans la connaissance de ces maladies.

On s'éloigne vraiment d'une époque archaïque où on parlait de gâtisme. C'est beaucoup plus compliqué que cela. La démence représente de vraies maladies et de vrais malades.

Quelques images pour finir, vous voyez ce que l'on peut appeler l'hippocampe, qui est une des zones du cerveau touchée avant les autres. C'est là que la maladie commence. On voit que la taille de l'hippocampe va diminuer, si on compare un sujet normal et un sujet atteint de maladie d'Alzheimer.

Une autre image qui est plus intéressante. Dans l'avenir on pourra utiliser des systèmes isotopiques ou des moyens d'exploration pour voir le cerveau penser. C'est ce qui se passe sur ce transparent où on peut comparer, en haut, un sujet normal et en bas un sujet atteint de maladie d'Alzheimer.

Dans son lobe frontal, lorsqu'on lui demande de faire une action, on voit que s'éclairent quelques zones du cerveau. Dans le cas d'un malade d'Alzheimer, pour faire le même geste le malade n'y arrive pas très bien et surtout, il active énormément le cerveau. Vous voyez la différence, c'est important, cela veut dire que pour faire la même chose un malade d'Alzheimer est obligé de développer une énergie formidable pour y arriver, beaucoup plus importante qu'une personne normale et cet effort considérable qu'on demande au malade, qui le mettra en échec, peut déterminer chez lui une souffrance et des troubles du comportement.

Donc, attention à ne pas mettre ces malades en échec, ils font déjà un énorme effort pour essayer de tenir le coup.

Grâce aux familles et à des manifestations aux Etats-Unis, au ministère de la Santé en France, on a pu obtenir sur le marché le premier médicament, qui a fait de la démence d'Alzheimer une maladie.

Quand un homme politique est atteint de cette maladie, cela fait changer les choses aux Etats-Unis et aussi chez nous (photo du Président Ronald REAGAN). Vous réfléchirez à ce problème. Merci.

Applaudissements.

Professeur HUGONOT.- Nous remercions le professeur FRANCO. Vous avez peut-être des questions rentrées, ce n'est pas maintenant qu'il faut les poser, je vous rappelle à l'avance le système utilisé dans nos journées, vous avez des papiers dans votre pochette sur lesquels vous pouvez rédiger vos questions et c'est quand les différentes interventions de la matinée seront terminées, que ces questions pourront venir vers nous et seront distribuées à tous les orateurs.

Après le Professeur Alain FRANCO, c'est le moment d'écouter le Professeur Françoise FORETTE.

Comme ses prédécesseurs, Madame Françoise FORETTE a également beaucoup de chapeaux sur sa tête. Elle est professeur d'Université à Paris, elle est gérontologue, elle est gériatre, elle dirige la Fondation nationale de gérontologie et bien d'autres choses encore mais vous allez aussi découvrir que c'est une grande spécialiste de la maladie d'Alzheimer. Elle a été je ne dirais pas à la tête, mais à l'origine, de beaucoup des traitements qui sont déjà actuellement utilisés et d'autres à venir car j'entendais il y a peu de temps qu'il y avait à peu près une soixantaine de nouveaux médicaments actuellement à l'essai, dans le monde.

Professeur FORETTE.- En cours d'essai, oui.

Professeur HUGONOT.- Une soixantaine de médicaments contre la maladie d'Alzheimer, c'est vous dire qu'il y a un travail intense qui se fait puisque, comme vous l'avez entendu, à la suite des exposés antérieurs, c'est vraiment une des préoccupations les plus importantes, les plus graves pour la santé publique qui concerne tous ceux d'entre nous qui auront la chance de vieillir longtemps.

DE LA RECHERCHE AU TRAITEMENT ACTUEL.

Professeur FORETTE.- Merci, Monsieur le Président, Madame la Présidente, je voudrais dire aussi merci à Monique FERRY, qui m'a invitée à venir ici, c'est un très grand plaisir d'être là dans ce grand théâtre, absolument magnifique, avec une audience particulièrement importante.

Je peux dire d'emblée que je suis entièrement d'accord avec mes deux prédécesseurs, avec le Docteur JOYEUX pour dire que ce terme de démence que nous utilisons médicalement est un terme très mal toléré par les familles et on le comprend, on parle plutôt de détérioration intellectuelle.

Je voulais aussi insister, comme l'a fait Alain FRANCO, sur les troubles du comportement qui rendent cette maladie extrêmement difficile à supporter par les familles et j'avais un petit sourire en coin, Alain, quand tu parlais de conduite inappropriée parce que très récemment les conduites inappropriées sont devenues célèbres avec Bill CLINTON...

Rires

Nous avons eu en plus à la fin le portrait d'un Président des Etats-Unis mais c'est pourtant vrai, ce sont les conduites inappropriées qui rendent la maladie difficile.

Monique FERRY m'a demandé en quelques minutes -20 minutes, ce n'est pas beaucoup- de parler de la recherche aux médicaments et je vais essayer de vous faire plonger un peu dans les données de cette recherche.

La première diapositive vous montre à peu près la même chose que vous a montré Alain FRANCO, ce sont ce que l'on appelle les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Tous les progrès dans le domaine de la maladie d'Alzheimer sont venus des recherches des lésions qui existent au niveau du cerveau.

Ces recherches vont peut-être marquer un pas dans les années qui viennent, tout au moins en France, car pour étudier ces lésions il faut avoir accès aux cerveaux des patients.

Cela se fait extrêmement rarement par la biopsie, j'ai eu quelques cas, un patient de 43 ans pour lequel nous avons pu faire de son vivant une biopsie cérébrale pour assurer le diagnostic mais dans la majorité des cas, ces études se font sur le cerveau des patients après leur décès.

Vous savez que les règles à l'heure actuelle sont extrêmement contraignantes et qu'on a enregistré une diminution de pratiquement 80 % de la pratique des autopsies, donc il faut dire aux familles et l'association France Alzheimer essaie de militer dans ce sens, que c'est l'acte d'amour peut-être le plus important qu'elles peuvent faire après la mort de leur patient en laissant les chercheurs utiliser le cerveau des patients décédés de maladie d'Alzheimer.

Alors, quels sont les progrès ? Les lésions au niveau du cerveau ont été décrites déjà en 1907, maintenant on sait de mieux en mieux de quoi elles sont faites et en particulier, les plaques séniles que vous voyez sur ce transparent qui sont une sorte de gros amas, que l'on voit très facilement au microscope.

On sait que cette plaque sénile est constituée d'une protéine appelée la protéine amyloïde A4, cette protéine a été séquencée et on pense à l'heure actuelle, que c'est le dépôt de cette protéine amyloïde qui entraîne toute la cascade des lésions, dont les lésions intracellulaires appelées dégénérescences neurofibrillaires, située à l'intérieur même des neurones et qui finit par le faire éclater et mourir.

Les critères anatomopathologiques sont l'atrophie corticale (atrophie cela veut dire que le cerveau devient de plus en plus petit parce que les neurones sont morts) atrophie corticale que l'on voit très bien quelquefois simplement à l'IRM ou au scanner, avec la présence des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires.

Sur cette diapositive, vous voyez représentée de façon très schématique ce qu'est cette protéine amyloïde. On sait à l'heure actuelle qu'elle provient d'une protéine normale de l'organisme longue, qui se métabolise normalement.

Dans l'organisme cette longue protéine qui a été parfaitement séquencée par les chercheurs, se coupe et les deux bouts entrent à nouveau dans le métabolisme normal de l'organisme.

Qu'est-ce qui se passe au niveau de la maladie d'Alzheimer ? Vous voyez que cette grosse protéine au lieu de se couper ici, se coupe en deux sites et elle donne naissance à ce petit bout de protéine qui lui est neurotoxique, ce qui fait que progressivement les malades perdent la mémoire, que les malades commencent à être désorientés dans le temps et dans l'espace.

Le problème, c'est de savoir pourquoi chez un certain nombre de personnes, le métabolisme normal qui est représenté par cette grosse flèche est totalement bouleversé, pour donner lieu à ce métabolisme anormal, qui donne naissance au petit bout tout noir que vous voyez sur ce transparent.

Cette protéine amyloïde qui est à l'origine de la maladie, a bénéficié d'un progrès majeur, relativement récent, fait par un chercheur anglais qui s'appelle HARDY avec la collaboration d'une jeune chercheuse française, Marie Christine CHARLIN-CHARTIER ; Monsieur HARDY a découvert qu'il y avait une mutation sur le gène de la protéine normale.

Ces chercheurs ont découvert que dans les Alzheimer familiaux, dont on vous a parlés tout à l'heure, très très peu fréquents, moins de 5 % des Alzheimer, il y avait une mutation sur le codon 717 du gène de la protéine normale et qu'à ce moment-là, cette protéine normale commençait à se dégrader de façon anormale.

Pour lui, c'est ce dysmétabolisme de la protéine normale qui entraîne la production progressive de cette protéine anormale qui se dépose sur le cerveau.

Sur ce transparent, vous voyez les vaisseaux sanguins normaux et vous avez le schéma d'une cellule normale. Progressivement chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, vous avez un petit bout de protéine amyloïde qui commence à venir dans des espaces extracellulaires, qui vient dangereusement se mettre aux alentours des neurones et qui commence à former une petite plaque, on a déjà l'ébauche d'une plaque sénile. Elle commence à enserrer le neurone de façon extrêmement dangereuse et à un stade ultérieur, vous voyez que la plaque enserre totalement les neurones alentour et vous voyez la dégénérescence du neurone qui commence. Là se produit ce que l'on appelle un phénomène de dégénérescence neurofibrillaire, qui aboutit finalement à la mort neuronale mais l'origine de tout cela, c'est la transformation d'une protéine normale de l'organisme, dont nous sommes tous porteurs, en petit bout de protéine anormale.

Sur ce transparent, vous voyez que cette prédisposition génétique a bénéficié d'avancées fantastiques, le mécanisme que je viens de vous décrire a abouti à la découverte du gène de l'APP qui est sur le chromosome 21, c'était en 1991.

En 1996 -je saute exprès 93- on a découvert deux autres gènes dans deux autres cas familiaux et là le mécanisme est un petit peu différent de ce que je viens de vous expliquer, sur le chromosome n° 1, sur le chromosome n° 14. On voit que ce n'est pas une maladie génétique isolée sur un seul gène, mais qu'il y a de multiples mutations sur de multiples gènes qui peuvent provoquer finalement l'apparition de lésions d'Alzheimer et très récemment, en août dernier, on a découvert encore une

autre mutation sur un autre chromosome, le chromosome 12, qui lui aussi peut provoquer des dysmétabolismes qui conduisent « in fine » toujours au dépôt de cette protéine amyloïde qui est toxique au niveau du cerveau.

En 1993 une avancée considérable, c'est la découverte que certaines formes d'une apolipoprotéine là encore normale de l'organisme entraînaient peut-être un risque supplémentaire de maladie d'Alzheimer dans les cas familiaux tardifs et dans les cas sporadiques.

Ce que l'on appelle les cas sporadiques, ce sont les 95 % qui n'ont pas une origine génétique dominante, c'est-à-dire la maladie d'Alzheimer que l'on rencontre le plus fréquemment. L'APOE 4, surtout lorsqu'il y a les deux gènes de l'APOE 4, entraîne un sur-risque.

Pourquoi c'est important ? Cela fait peur quelquefois aux familles lorsqu'on dit qu'il y a une prédisposition génétique, il ne faut pas du tout que cela leur fasse peur, au contraire parce qu'elle est à la base des futurs progrès que l'on va faire dans le traitement de la maladie d'Alzheimer qui devra être appliqué de plus en plus tôt sur des sujets dont on n'est pas du tout sûr qu'ils auront plus tard une maladie d'Alzheimer mais dont on peut penser qu'ils ont peut-être une prédisposition.

Ce n'est pas un gène spécifique, pourquoi ? Parce que tous les porteurs d'APOE 4 ne sont pas atteints de maladie d'Alzheimer et que tous les patients atteints d'Alzheimer ne sont pas porteurs d'APOE 4.

Donc, vous voyez que ce n'est pas spécifique mais simplement, cela nous permettra dans les années qui viennent de détecter les personnes qui seraient plus à risque que les autres et chez lesquelles on fera un traitement précoce préventif de la maladie.

Quels sont les progrès immédiats que l'on connaît depuis un certain temps qui ont permis la mise au point de traitements actuels ? Comme on vous l'a dit tout à l'heure, il faut avoir une attitude offensive car nous avons des traitements.

Les progrès de la recherche, et l'autopsie des cerveaux des patients, nous ont permis de découvrir les anomalies de la neurotransmission ; le cerveau fonctionne grâce à des messagers chimiques ; dans la maladie d'Alzheimer il y a un déficit majoritaire en acétylcholine.

Malheureusement, ce n'est pas un déficit univoque, c'est-à-dire que le déficit d'acétylcholine de la maladie d'Alzheimer s'accompagne aussi de déficits des autres systèmes.

Donc, ce sont des déficits qui sont multiples, ils ne sont pas généralisés, il n'y a pas de faillite générale de la neurotransmission mais ils ne sont pas uniques, et le plus important, est de loin le déficit en acétylcholine.

Donc, l'idée très claire qui est venue rapidement, c'est de se dire : il manque un neurotransmetteur dont on sait qu'il joue un rôle dans les mécanismes de la mémoire ; on va donner ce neurotransmetteur de même qu'on donne de la LDOPA pour traiter la maladie de Parkinson.

Quels sont donc les traitements actuels de la maladie d'Alzheimer ? Ce sont les traitements substitutifs qui consistent à donner les neurotransmetteurs qui manquent, dont l'acétylcholine mais vous allez voir qu'il y a maintenant des approches qui sont étiologiques, des approches que l'on peut qualifier de thérapeutiques d'avenir et enfin, une prise en charge médico-sociale qui est importante.

Les traitements substitutifs font appel au système cholinergique.

A l'heure actuelle les seuls traitements cholinergiques qui ont pu voir le jour et qui ont démontré leur efficacité, ce sont les inhibiteurs de l'acétyl cholinesterase c'est-à-dire l'enzyme qui participe au catabolisme normal, à la destruction normale de ce neurotransmetteur.

Quels sont les médicaments qui sont sur le marché ? Ce sont les inhibiteurs : l'acétyl cholinesterase. Le premier mis sur le marché en 1994 en France, en 1993 aux Etats Unis, c'est la Tacrine dont vous avez peut-être entendu parler sous le nom de Cognex, avancée considérable, tous ceux qui comme le Docteur JOYEUX ont participé aux premiers essais sur la Tacrine, ont vécu véritablement une aventure extraordinaire car on passait de rien à quelque chose : ce médicament améliore les symptômes pour un certain nombre de mois ou d'années.

Les derniers essais sur la Tacrine avaient démontré que ce médicament, quand il pouvait être toléré aux doses les plus hautes, ce qui n'est pas toujours le cas parce que c'est un produit qui est toxique, permettait de retarder pratiquement de deux ans l'institutionnalisation des patients. Cela, pour les familles, est absolument capital. Vous savez à quel point l'institutionnalisation, est d'abord une catastrophe financière à l'heure actuelle, on l'a déjà dit, mais c'est aussi une déchirure très importante dans beaucoup de familles obligées de placer leurs patients.

Donc, la Tacrine améliore les symptômes et comme c'est le produit que l'on a depuis le plus longtemps, on a pu voir qu'elle permettait de retarder l'institutionnalisation.

Le deuxième produit que nous avons depuis février 1998 -vous voyez que c'est récent- en France, s'appelle l'Aricept, progrès énorme par rapport à la Tacrine, il n'est pas toxique pour le foie, il se donne en une seule fois par jour, un comprimé le soir.

Là encore, on a une amélioration des symptômes, à la fois des symptômes cognitifs, la mémoire mais aussi du comportement général du patient.

Il a quelquefois des effets d'intolérance digestive : les patients peuvent avoir un peu mal au coeur, ne pas se sentir très bien, avoir de petites diarrhées ; un bon ajustement des doses permet en général de venir à bout de ces symptômes mais il y a des patients qui ne supportent pas du tout ces médicaments cholinergiques.

Troisième avancée, le dernier produit s'appelle l'Exélon, produit aussi efficace que l'Aricept. Malheureusement, aucun d'entre eux n'est plus efficace que l'autre, on aurait pu espérer que chaque fois que l'on en met un sur le marché, on a une efficacité supérieure, ce n'est pas le cas, ils sont tous d'efficacité équivalente et l'Exélon se donne en deux fois par jour, un comprimé le matin, un comprimé le soir.

Malheureusement, on peut dire que beaucoup d'entre eux concernent encore les agents cholinergiques, il faudrait d'autres classes thérapeutiques.

Pourquoi essayer d'améliorer le traitement de la maladie d'Alzheimer ? Parce que les traitements cholinergiques améliorent la maladie mais comme ils ne traitent pas le fond de la maladie, on assiste quand même à une dégradation progressive.

Mais vous voyez que le bénéfice reste quand même important, à tout moment le patient traité est en meilleur état cognitif que le patient qui n'est pas traité.

On pourrait disposer aussi de médicament qui stabilise les lésions sans améliorer les symptômes. Pourquoi ? Parce que cela nous permettrait d'associer les deux et d'obtenir une courbe pas tout à fait horizontale mais qui permettrait d'avoir une action plus prolongée. Donc, les recherches se situent à ce niveau-là.

Quelles sont les approches diverses ? Comme vous l'avez entendu tout à l'heure, on cherche à agir sur différents mécanismes. Le processus infectieux est abandonné, vous savez qu'avec la maladie de la vache folle, on a reparlé de la maladie de Creutzfeldt Jacob et des transmissions possibles de maladies neurologiques par des agents infectieux, en particulier le prion.

Même si le prion donne des lésions au niveau du cerveau dont certaines se rapprochent de celles de la maladie d'Alzheimer, personne ne pense à l'heure actuelle que la maladie d'Alzheimer est une maladie infectieuse et en particulier, ce n'est pas une maladie transmissible d'homme à homme, elle n'est pas contagieuse.

Quelquefois on entend des familles dire : « je n'ai pas amené mes petits-enfants aujourd'hui parce que le grand-père a une maladie d'Alzheimer, peut-être que ce ne serait pas bon pour l'enfant ». Non, c'est ridicule, il n'y a eu aucune transmission infectieuse de la maladie. Donc, la piste sur le processus infectieux est abandonnée.

La piste du processus inflammatoire immunitaire est en plein essor quand on étudie les plaques séniles, on se rend compte qu'il y a de nombreux phénomènes inflammatoires au niveau de ces plaques séniles.

Les études épidémiologiques nous ont apporté des données très intéressantes. On a étudié l'incidence de la maladie d'Alzheimer dans des populations de vieux rhumatisants, qui se soumettent à des anti-inflammatoires de façon pratiquement permanente, particulièrement aux Etats-Unis puisque aux Etats-Unis, ce sont des médicaments qui sont vendus sans ordonnance.

On s'est rendu compte que les vieux rhumatisants avaient une fréquence de maladie d'Alzheimer inférieure à la population générale.

Ce n'est pas une raison pour penser qu'il faut donner des anti-inflammatoires à tout le monde, en se disant que l'on va éviter la maladie d'Alzheimer. Maintenant il est l'heure de conduire des études en double aveugle contre placebo. En particulier, des travaux sont faits à l'heure actuelle pour savoir si les anti-inflammatoires ont une action de prévention de la maladie.

L'avancée plus importante encore est la mise au point des produits qui n'auraient que l'action anti-inflammatoire sans avoir l'action délétère sur l'estomac et le risque d'hémorragie digestive.

On essaie aussi d'avoir une neuro protection, par les inhibiteurs calciques qui sont des anti-hypertenseurs.

On essaie de travailler sur les facteurs de croissance, mais là pour l'instant nous sommes très bridés par le fait qu'il est nécessaire d'utiliser des pompes intraventriculaires ; il faut aller faire des interventions dans le cerveau, donc ce ne sont pas du tout des pistes qui sont des espoirs immédiats dans la maladie d'Alzheimer.

Quant aux transplantations neuronales, vous savez qu'il y a des progrès massifs dans le traitement des maladies de Parkinson qui sont développés, on n'en est pas là dans le cas de la maladie d'Alzheimer.

Quelles sont les thérapeutiques d'avenir ? Elles vont porter sur les agents qui vont agir sur la protéine amyloïde elle-même ; ce que l'on cherche à l'heure actuelle c'est à empêcher la protéine normale de se transformer en protéine anormale.

Elles vont porter sur les oestrogènes et je vais y revenir, c'est extrêmement intéressant.

Elles portent sur les thérapeutiques antiradicalaires. Vous savez que les radicaux libres sont des produits du métabolisme normal, on pense qu'ils lèsent suffisamment les cellules pour être un agent majeur de vieillissement et au niveau du cerveau, les mêmes mécanismes se produisent concernant la plaque sénile. Une étude très intéressante a montré que la vitamine E donnée à des patients atteints de maladie d'Alzheimer relativement avancée, permettait de retarder l'évolution de cette maladie d'Alzheimer et en particulier, le passage aux formes sévères.

Comment peut-on agir sur la protéine amyloïde ? On peut agir sur les enzymes qui scindent le précurseur, on peut agir sur la neuro toxicité, on peut imaginer des produits qui permettraient de s'intercaler entre le cerveau et le dépôt de la protéine ; on peut inhiber la synthèse de la protéine normale.

Qu'en est-il de la prévention ? On sait maintenant de mieux en mieux identifier les personnes qui seraient à risque de développer dans les années proches une maladie d'Alzheimer.

Il y a d'abord l'âge, il y a une augmentation malheureusement exponentielle avec l'âge.

Il y a le sexe par ce que les femmes, on vous l'a dit aussi, sont plus exposées vieillissant plus longtemps mais il y a peut-être un petit sur-risque. Il y a le niveau d'éducation. Il faut savoir que la maladie d'Alzheimer n'est pas démocratique, plus on a un niveau d'éducation élevé, plus l'apparition des symptômes se fait tard, les lésions du cerveau restent les mêmes mais lorsqu'on a un fonctionnement cérébral extrêmement performant depuis des années, on supporte des lésions du cerveau et les symptômes apparaissent plus tard.

Alors, qu'est-ce qui nous intéresse ? Ce sont les symptômes, ce n'est pas tellement ce qui se passe au niveau de notre cerveau, d'où l'intérêt d'améliorer le niveau d'éducation de la majorité des gens.

Un petit dysfonctionnement cognitif est aussi prédictif du développement d'une maladie d'Alzheimer. L'étude Paquiq a démontré que la simple plainte de mémoire, sans que l'on découvre une anomalie psychométrique, peut être prédictive de la maladie d'Alzheimer.

Enfin, les facteurs génétiques peuvent nous donner des arguments pour penser qu'une personne est plus à risque que les autres.

Les traitements préventifs comportent les agents anti-inflammatoires, les traitements anti-hypertenseurs et les oestrogènes.

Pourquoi les oestrogènes ? Parce qu'on s'est rendu compte qu'ils avaient un effet bénéfique sur les fonctions intellectuelles des femmes ménopausées ou âgées. On donne des oestrogènes, on mesure leurs fonctions cognitives avant, après, en double aveugle et sous oestrogènes les femmes performant mieux.

Deuxièmement, il y a un risque accru de maladie d'Alzheimer chez les femmes carencées en oestrogènes, c'est-à-dire les femmes qui ont été ménopausées très jeunes, les femmes qui ont subi une castration chirurgicale pour une raison quelconque, on se rend compte que chez ces femmes-là il y a un risque accru de maladie d'Alzheimer.

On a observé dans les études épidémiologiques, en particulier celle de ROTTERDAM, une diminution de la fréquence de la maladie d'Alzheimer chez les femmes qui reçoivent un traitement substitutif et enfin on a observé que les femmes qui étaient sous oestrogènes avaient une meilleure réponse à la Tacrine que les autres.

Il y a des éléments qui nous permettent de penser que ces oestrogènes agissent au niveau du métabolisme de la protéine qui donne naissance, comme on l'a vu tout à l'heure, à la protéine amyloïde, qui est neurotoxique.

Cela dit, ce sont des hypothèses. Pourquoi ? Parce qu'on sait très bien à l'heure actuelle que les femmes qui sont sous oestrogènes, celles qui prennent un traitement continu pour la ménopause, n'ont pas le même niveau socio-éducatif que les autres, elles ont un niveau beaucoup plus élevé et on a vu tout à l'heure que les personnes qui avaient un niveau socio éducatif plus élevé voient la maladie se déclarer plus tard.

A l'heure actuelle, il y a de grandes études aux Etats Unis qui essaient de démontrer définitivement que les oestrogènes peuvent être préventifs chez la femme. En attendant, on est très à l'aise pour prescrire des oestrogènes, dans la mesure où les oestrogènes, vous le savez, ont des vertus sur l'ostéoporose et sur les autres phénomènes de la ménopause. On peut commencer des oestrogènes à 60 ou 70 ans quand on n'en a pas eus à l'âge de 50 ans, au moment de la ménopause.

Et les sujets masculins ? Vous avez, Messieurs, un système enzymatique au niveau du cerveau qui transforme tout au long de la vie vos hormones mâles, les

androgènes, en oestrogènes et il est probable que les hommes tout au long de leur vie ont plus d'oestrogènes, à la fois de façon circulante et au niveau du cerveau que les femmes.

Comme vous n'avez pas ce phénomène de la ménopause, avec un arrêt brutal de production de vos hormones mâles, votre cerveau a un apport en oestrogènes qui progressivement diminue mais qui reste quand même relativement important.

Dernier petit élément, **l'hypertension artérielle**, j'en ai parlé tout à l'heure, parmi les facteurs de risque, bien sûr de détérioration vasculaire mais aussi de maladie d'Alzheimer.

Vous savez que depuis 30 ans on s'acharne à démontrer que le traitement de l'hypertension artérielle permet de réduire les accidents vasculaires cérébraux et la mortalité cardio vasculaire. Une étude européenne vient de démontrer que même dans les hypertensions très très modérées des personnes âgées, le traitement permettait de réduire de façon très importante les accidents vasculaires cérébraux.

Dans cette étude, nous avons ajouté une étude sur la démence, pour essayer de savoir si de traiter l'hypertension artérielle permettait de réduire aussi les démences et on vient de démontrer que lorsqu'on traite l'hypertension artérielle on réduit de moitié l'incidence de la démence dans cette population.

Ce qui est très intéressant, c'est que l'on réduit à la fois les maladies d'Alzheimer, les détériorations mixtes et les détériorations d'origine vasculaire.

Donc, ce traitement de l'hypertension artérielle est un traitement préventif, au même titre que les autres traitements préventifs de la survenue d'une démence ou de la maladie d'Alzheimer.

La conclusion est qu'il faut rechercher l'hypertension artérielle chez les personnes de plus de 60 ans et il faut la traiter de telle sorte que les chiffres reviennent à la normale.

Je vais peut-être conclure en disant qu'on vous a bien montré qu'à l'heure actuelle il y a des progrès massifs dans l'étude du mécanisme de la maladie d'Alzheimer, des progrès sont là pour traiter les patients qui sont atteints et il y a véritablement des progrès à venir dans la prévention de la maladie d'Alzheimer.

Applaudissements.

Professeur HUGONOT.- Françoise, c'est désolant de ne pas vous donner davantage de temps parce qu'on aurait continué bien volontiers à vous écouter encore pendant une heure mais nous avons un programme.

On peut dire que j'ai en fait, comme beaucoup d'entre vous, bu non pas du petit lait mais du vin rouge... Moi aussi, je prends tous les jours de la vitamine E, comme les neurologues américains ou les gériatres dont vous avez parlés, je bois du vin rouge, des Côtes du Rhône, s'il vous plaît et quand même un peu de Croze Hermitage ou de Côte Rôtie, bien sûr, j'ai oublié de prendre des oestrogènes mais ils sont spontanés...

Maintenant, nous avons le plaisir d'accueillir Louis PLOTON. Je viens d'apprendre un changement dans la situation de Louis PLOTON, jusqu'à présent il était Lyonnais, maintenant il est devenu Bressan. En effet, Louis PLOTON dirige un service au Centre Psychothérapique de l'Ain, à Bourg-en-Bresse..

C'est donc un Lyonnais qui est devenu bourgeois bressan, mais il est également Professeur associé de gérontologie dans une université lyonnaise, de toute façon, nous connaissons très bien Louis PLOTON, il est avant tout Rhônalpin et je le remercie d'être venu.

POUR CHANGER LE REGARD SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER

Docteur PLOTON.- Merci, à Bourg-en-Bresse, je suis clinicien. Aujourd'hui, je suis très angoissé, sans doute parce que j'ai des trous de mémoire, sans doute parce que je ne prends pas de vin mais aussi parce que je vais parler devant des gens que je considère comme mes maîtres, ce qui n'est jamais facile...

Je vous propose de parler des démences séniles de type Alzheimer avec un bref rappel de diagnostic même si tout a été dit (juste deux remarques que j'ajouterai) puis un exposé des données cliniques, qui concerne l'étude psychologique des démences de type Alzheimer, et les observations évoquées conduiront à une réflexion critique qui concerne les modalités mêmes de l'approche intellectuelle de ces pathologies. Il s'agira d'une parenthèse épistémologique, c'est-à-dire concernant la science des raisonnements, les méthodes mêmes de raisonnement. Il s'agira de nous pencher sur la question des types de représentation et des types de raisonnement qui sont les plus adaptés à l'étude de ces maladies. Et, bien entendu, l'ensemble de ces réflexions nous amènera à proposer une esquisse de représentation du fonctionnement neuropsychique, qui je l'espère vous outillera pour essayer de comprendre ce qui se passe, ce que l'on observe et pour prendre en compte les progrès de la recherche.

Voilà pour le plan de mon exposé.

Concernant le diagnostic, ce que je peux ajouter à ce qui a été dit, pour y mettre une touche personnelle, c'est que ce sont les fonctions acquises par apprentissage et la mémoire qui sont atteintes, c'est même ce qui permet d'établir le diagnostic, avec la notion de lésions. Mais il y a aussi des changements de la personnalité et des modifications relationnelles associés à des manifestations psychologiques, que l'on qualifie de régressives.

Cela va conduire aux fameux troubles du comportement avec l'apparition, par exemple, d'une incontinence. Cela n'a l'air de rien mais ce sont quand même ces manifestations qui vont être déterminantes de l'avenir du patient et de tout ce que l'on aura à faire et à endurer avec lui et à son propos.

Autre détail concernant les lésions, moi elles me posent problème au plan intellectuel parce qu'elles sont considérées comme causales, par définition, et on en a parfaitement le droit de le dire. Mais jusqu'à nouvel ordre pour établir le diagnostic

sur le sujet vivant, on est bien embêté puisque l'existence de ces lésions est toujours déduite sur une présomption clinique et que l'argument prépondérant est l'élimination rigoureuse de tous les diagnostics différentiels neurologiques et psychiatriques. C'est quand on a éliminé ces diagnostics que l'on est raisonnablement en droit de supposer l'existence des lésions, je dirais que nous sommes encore un peu pauvres scientifiquement sur ce sujet et qu'il faudra que des progrès soient faits.

Tout cela pour dire qu'effectivement nous sommes devant un diagnostic qui est fait par convention, par convention avec tel ou tel manuel.

Tout à l'heure, il a été évoqué le DSM 4, c'est le manuel de diagnostic « statistique » de l'association américaine de psychiatrie, auquel Alain FRANCO a fait référence, il y en a d'autres, mais on est tenu d'avoir dans tous les cas recours à des conventions. D'ailleurs, juste un point de vocabulaire avant d'aller plus loin : c'est qu'au fond cette entité diagnostique de démence de type Alzheimer regroupe maintenant, je crois qu'il faut le rappeler, des pathologies apparues avant 65 ans (quelquefois apparues vers 40 ans) et des pathologies apparues plus tard. Ces pathologies avaient d'autres noms autrefois. Aussi, vous retrouvez encore peut-être ces pathologies désignées par leur nom d'origine dans la littérature ou dans quelques articles.

C'est ainsi qu'autrefois on parlait de maladie d'Alzheimer ou de démences préséniles pour celles qui apparaissaient avant 65 ans et on parlait pour les autres de démence dégénérative. Puis on a eu recours au terme de démence sénile « de type Alzheimer » pour celles qui apparaissaient après 65 ans, parce qu'on s'est aperçu au plan neuropathologique, qu'elles étaient similaires aux démences préséniles. C'est pourquoi on parle maintenant globalement de démence de type Alzheimer pour les unes et les autres.

Vous voyez qu'il y a une gymnastique à faire concernant les mots employés selon les époques. Il m'est apparu souhaitable de rappeler ces points avant d'entrer dans ce qui est mon sujet : les enseignements de l'étude psychologique des déments.

Ce qui a permis de décrire des particularités psychologiques propres à ces patients, ce sont des changements dans les façons d'observer. Il est évident que le mode d'observation détermine la qualité de ce que l'on va observer. Ce sont des conditions d'observation au contact même du malade, en situation que je qualifierai d'interactive, avec le développement de techniques de communication spécifiques, dans des cadres privilégiés, tels que des entretiens psychothérapeutiques ou des groupes de sociothérapie qui ont permis aux techniciens que nous sommes, de mieux connaître les malades.

Avant nous, c'était l'aide-soignante qui les connaissait bien et quand elle nous disait par exemple : « ces malades communiquent », il y avait toujours quelqu'un pour dire « elles sont gentilles les petites mais elles « projettent », elles prennent leurs désirs pour des réalités ».

Or, si elles ont pu percevoir ces choses, c'est parce qu'elles intervenaient dans des conditions qui n'étaient pas celles du médecin qui, lui, passait avec sa cohorte d'externes, d'internes ou d'infirmières et qui, pour cela, ne pouvait pas obtenir une communication de qualité, vous vous en doutez.

Ces modes d'observation modifiés ont donc permis de mettre en évidence des traits psychologiques particuliers chez les déments ainsi que la principale découverte au plan psychologique, concernant les déments, c'est que comme vous et moi - curieusement comme vous et moi- ils sont préoccupés par la question de la mort.

Cela va ressortir de façon latente (c'est-à-dire de façon plus ou moins déguisée) mais si on y est attentif, on le retrouve toujours. Ce n'est pas facile à supporter et généralement on préfère éluder la question. C'est quand même curieux qu'ils en soient préoccupés, comme vous et moi, si ce n'est que vous et moi nous avons la possibilité de fuir dans l'activité, de tenter de nous rendre utile, de nous étourdir, de nous distraire, comme je le fais sans doute, ici, eux non.

Autre problème, alors là beaucoup plus que vous et moi, c'est la quête de leur mère. Si vous voulez parler avec un dément de quelque chose qui l'intéresse -et curieusement il peut retrouver des mots pour en parler- parlez-lui de sa mère. Bien entendu, ne lui en parlez pas à tout propos, dans un couloir, n'importe où. Pour parler de choses importantes il faut un cadre privilégié, il faut du temps, il faut que quelqu'un protège la porte, il ne faut pas que l'on réponde au téléphone, qu'on vous demande, et signer des papiers toutes les cinq minutes. Il y a des conditions qui permettent que cela se passe bien mais cette quête de leur mère est une constante, qui est à mettre en relation, je pense, avec leur grande dépendance affective.

Dans le même registre, ce que l'on appelle le vécu d'abandon, surgit dès qu'ils sont seuls et un dément est seul même dans un groupe s'il n'y a pas de soignant ou de tiers régulateur (de tiers garant) comme nous sommes seuls dans une salle d'attente de la SNCF. Il est d'ailleurs intéressant de voir que les déments ont exactement les mêmes attitudes, dans une salle de long séjour, que nous, quand nous sommes dans une salle d'attente de la SNCF.

Comme eux, nous avons alors le dos au mur et nous ne parlons pas à nos voisins. Pourquoi ? Parce que ce sont des groupes non balisés ; où prendre la parole revient à prendre un risque, notamment le risque qu'intervienne la loi du plus fort. Or quand on est plusieurs, on n'est jamais sûr d'être le plus fort.

Je reviendrai tout à l'heure sur la notion de conduite inadaptée concernant les déments, je la crois éminemment contestable. Ou alors nous avons beaucoup de conduites inadaptées puisque nous avons beaucoup de conduites qui ressemblent à celles des déments. Une hypothèse plausible, à ce sujet, est que les déments reprennent dans des contextes nouveaux des conduites anciennes, j'y reviendrai tout à l'heure.

Leur dépendance affective est à mettre en relation, je crois avec leur quête maternelle comme leur vécu d'abandon. Il est, à ce propos, intéressant de voir à quel point ces patients vont s'arranger pour induire autour d'eux des rôles totalement indifférenciés.

Or, qu'est-ce qu'un rôle indifférencié ? C'est par excellence un rôle maternel. Car si je joue tous les rôles auprès d'un patient, je suis en position maternelle. De même, en règle générale, ils vont s'arranger pour se faire infantiliser. C'est comme cela qu'on verra dans tous les services de France et de tous les pays des membres du