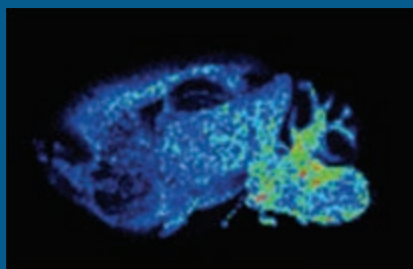
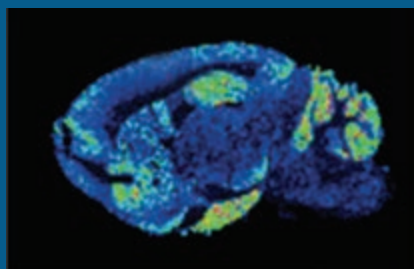


Vieillessement et démences

Un défi médical, scientifique
et socio-économique

Jean-Paul Tillement, Jean-Jacques Hauw,
Vassilios Papadopoulos



Collection « Rapports de l'Académie nationale de médecine »
dirigée par André Raymond Ardaillou, secrétaire perpétuel

Vieillesse et démences

Un défi médical, scientifique
et socio-économique

Jean-Paul Tillement

Jean-Jacques Hauw

Vassilios Papadopoulos


Médecine
SCIENCES
editions.lavoisier.fr

Dans la même collection

Le défi de la maladie d'Alzheimer – Synergies franco-québécoises
sous la direction de Jean-Paul Tillement, Jean-Jacques Hauw, Vassilios Papadopoulos,
2013

Le secourisme en France : panorama et perspectives
sous la direction de Alain Larcen et Henri Julien, 2011

La gestation pour autrui
sous la direction de Georges David, Roger Henrion, Pierre Jouannet et Claude Bergoignon-Esper, 2011

La vie à son début
sous la direction de Claude Sureau, 2010

Les vaccins des papillomavirus humains. Leur place dans la prévention du cancer du col utérin
sous la direction de Pierre Bégué, 2009

Rapports, communiqués et recommandations de l'Académie nationale de médecine 2007
sous la direction de Pierre Ambroise-Thomas, 2007

L'enfant à naître : sa santé, son avenir
sous la direction de Claude Dreux et Claude Sureau, 2007

Harmonisation de la réparation des préjudices corporels dans l'Union européenne
sous la direction de Jacques Hureau, 2007

De la sanction à la prévention de l'erreur médicale – Propositions pour une réduction des événements indésirables liés aux soins
sous la direction de Georges David et Claude Sureau, 2006

Désamorcer le cannabis dès l'école
sous la direction de Roger Nordmann, 2006

Soleil et santé
sous la direction de Louis Dubertret, 2006

Direction éditoriale : Fabienne Roulleaux

Édition : Céline Poiteaux

Fabrication : Estelle Perez

Couverture et mise en pages : Patrick Leleux PAO

© 2014, Lavoisier, Paris

ISBN : 978-2-257-70602-7

ISSN : 1954-0019

Liste des auteurs

Francine C. Acher

CNRS/Université Paris-Descartes, Paris

Philippe Amouyel

Université et Institut Pasteur de Lille, Lille

Joël Ankri

Université de Versailles-Saint-Quentin en Yvelines

Pascal Antoine

URECA/Université de Lille 3, Lille

Raymond Ardaillou

Académie nationale de médecine

David Blum

Inserm, Faculté de médecine, Lille

Maxime Béland

Centre du vieillissement, Sherbrooke, Québec, Canada

Christian Bocti

Centre du vieillissement, Sherbrooke, Québec, Canada

Luc Buée

Inserm, Faculté de médecine, Lille

Christian-Alexandre Castellano

Centre du vieillissement, Sherbrooke, Québec, Canada

Pierre Chaurand

Département de chimie, Université de Montréal, Québec, Canada

Olivier Colliot

CNRS/ICM, Paris

Alexandre Courchesne-Loyer

Centre du vieillissement, Sherbrooke, Québec, Canada

Bernard Croisile

Hôpital neurologique, Lyon

Stephen Cunnane

Centre du vieillissement, Sherbrooke, Québec, Canada

Stéphanie Daumas

CNRS, Université Paris-Descartes, Paris

Benoît Delatour

CNRS/ICM, Paris

Anne-Cécile Desfaits

Fonds de recherche du Québec, Montréal, Québec, Canada

Jean-Philippe Deslys

CEA, Fontenay-aux-Roses

Marc Dhenain

CEA, Fontenay-aux-Roses

Francine Ducharme

Institut universitaire de gériatrie, Montréal, Québec, Canada

Patrick Dutar

CNRS, Université Paris-Descartes, Paris

Salah El Mestikawy

CNRS, Université Paris-Descartes, Paris

Jacques Epelbaum

CNRS, Université Paris-Descartes, Paris

Stéphane Epelbaum

CNRS/ICM, Paris

Guylaine Ferland

Institut universitaire de gériatrie, Montréal, Québec, Canada

Mélanie Fortier

Centre du vieillissement, Sherbrooke, Québec, Canada

Tamas Fulop

Centre du vieillissement, Sherbrooke, Québec, Canada

Pierrette Gaudreau

Institut universitaire de gériatrie, Montréal,
Québec, Canada

Pierre Godeau

Académie nationale de médecine

Jean-Jacques Hauw

Académie nationale de médecine

Sébastien S. Hebert

Centre de recherche du CHU de Québec,
Université Laval, Québec, Canada

Marie Hennebelle

Centre du vieillissement, Sherbrooke, Québec,
Canada

Marie-Jeanne Kergoat

Institut universitaire de gériatrie, Montréal,
Québec, Canada

Cyril Laurent

Inserm, Faculté de médecine, Lille

Caroline Ménard

Université McGill, Montréal, Québec,
Canada

Joël Ménard

Plan Alzheimer France, Paris

Stéphanie Miot

CNRS, Université Paris-Descartes, Paris

José A. Morais

Université McGill, Montréal, Québec,
Canada

Scott Nugent

Centre du vieillissement, Sherbrooke, Québec,
Canada

Vassilios Papadopoulos

Université McGill, Montréal, Québec,
Canada

Nancy Paquet

Centre du vieillissement, Sherbrooke, Québec,
Canada

Florence Pasquier

Université de Lille 2, Lille

Nicolas Pietrancosta

CNRS, Université Paris-Descartes, Paris

Odile Poirel

CNRS, Université Paris-Descartes, Paris

Rémi Quirion

Fonds de recherche du Québec, Montréal,
Québec, Canada

Xavier Roucou

Centre du vieillissement, Sherbrooke, Québec,
Canada

Maggie Roy

Centre du vieillissement, Sherbrooke, Québec,
Canada

Valérie Saint-Pierre

Centre du vieillissement, Sherbrooke, Québec,
Canada

Benoît Sévigny

Fonds de recherche du Québec, Montréal

Jean-Paul Tillement

Académie nationale de médecine

Sébastien Tremblay

Centre du vieillissement, Sherbrooke, Québec,
Canada

Émilie Wawrziczny

URECA, Université de Lille 3, Paris

Sylvain Williams

Institut Douglas/McGill, Montréal, Québec,
Canada

Ihsen Youssef

CNRS/ICM, Paris

Table des matières

Liste des auteurs	III
Abréviations	XI
Deuxième réunion franco-québécoise	1
L'Académie nationale de médecine et le Québec	3

De la prévention à la clinique et aux aspects socio-économiques

Alzheimer : prise en charge et organisation des soins (<i>Joël Ankri</i>)	7
1. Diagnostic	8
2. Prise en charge au domicile	9
3. Prise en charge en institution	12
4. Fin de vie	13
5. Recherche	13
La prévention de la démence doit débuter bien avant l'âge d'or : une révision des facteurs de risque (<i>José A. Morais</i>)	17
1. Facteurs classiques de risque vasculaire	17
2. Facteurs liés au style de vie	19
3. Pratique de l'activité physique et cognition	19
4. Aspects nutritionnels et la cognition	20
5. Résultats de la cohorte québécoise NuAge sur la nutrition et la cognition	20
6. Conclusion	21
Biomarqueurs IRM de la maladie d'Alzheimer : apport du traitement des images (<i>Olivier Colliot</i>)	25
1. Atrophie hippocampique	26

2. Mesures anatomiques sur l'ensemble du cerveau	27
2.1. Mesures au niveau du voxel	27
2.2. Épaisseur du cortex	28
2.3. Analyse des sillons	28
2.4. Classifieurs automatiques	29
3. Mesure des altérations vasculaires	29
4. IRM de diffusion	30
5. IRM fonctionnelle de repos	30
6. Structure interne de l'hippocampe en IRM à haut champ	31
7. Conclusion	31
Impact de l'imagerie moléculaire par spectrométrie de masse dans l'étude de la maladie d'Alzheimer (Pierre Chaurand)	37
1. Résultats expérimentaux	38
2. Conclusion	40
Détérioration du métabolisme énergétique cérébral dans la maladie d'Alzheimer : une condition spécifique au glucose ? (Christian-Alexandre Castellano, Scott Nugent, Alexandre Courchesne-Loyer, Maggie Roy, Marie Hennebelle, Valérie Saint-Pierre, Mélanie Fortier, Sébastien Tremblay, Christian Bocti, Nancy Paquet, Tamas Fulop, Stephen C. Cunnane)	43
1. Besoins énergétiques du cerveau	44
1.1. Substrats énergétiques du cerveau	44
1.1.1. Le glucose et ses dérivés	44
1.1.2. Cétones	45
1.2. Métabolisme énergétique du cerveau	45
2. Hypométabolisme du glucose et déclin cognitif	46
2.1. Vieillesse normale et problèmes métaboliques	47
2.2. Maladie d'Alzheimer et troubles associés	47
3. Étiologie de la maladie d'Alzheimer	48
3.1. Limites de l'hypothèse de la cascade amyloïde	48
3.2. Implication critique de l'hypométabolisme cérébral du glucose	49
4. Rôle potentiel des cétones contre l'épuisement énergétique cérébral	49
5. Conclusion	50
Le point de vue du neurologue (Bernard Croisile)	57
1. Quelle était la place classique du neurologue ?	57
2. Ce qui a changé	58
3. Quels sont les patients des neurologues ?	59
3.1. Les malades jeunes	59
3.2. Les malades atypiques	60
3.3. Les recours face aux tableaux atypiques	61
3.4. Problème des tableaux mixtes	62
4. Conclusion	63

Le couple face aux défis de la démence (<i>Pascal Antoine, Émilie Wawrziczny, Francine Ducharme, Marie-Jeanne Kergoat, Florence Pasquier</i>)	67
1. Méthodes	68
2. Résultats	69
2.1. Comprendre	69
2.2. Contrôler les symptômes et préserver l'identité	69
2.3. La lutte et l'isolement	70
3. Discussion	70
Changements démographiques et vieillissement : comparaison des stratégies japonaises et québécoises (<i>Rémi Quirion, Benoît Sévigny, Anne-Cécile Desfaits</i>)	75
1. Le Japon : le pays le « plus âgé » au monde	77
2. Stratégies mises en place au Japon pour faire face à ce défi de société	78
3. Le Québec : deuxième population la plus âgée de la planète	79
4. Rôle de la recherche	80
5. Conclusion	82
Recherches actuelles et perspectives	
Modèles animaux du vieillissement cérébral et des démences (<i>Marc Dhenain</i>)	87
1. Modèles transgéniques murins d'amyloïdose	89
1.1. Validité de construction des modèles murins	89
1.2. Validité d'apparence des modèles murins	89
1.3. Validité prédictive des modèles murins	90
2. Modèle microcèbe murin du vieillissement cérébral	91
2.1. Validité de construction du modèle microcèbe	91
2.2. Validité d'apparence du modèle microcèbe	91
2.3. Validité prédictive du microcèbe	92
3. Conclusion	92
Le rat LOU : un modèle unique pour l'identification de nouvelles cibles impliquées dans la préservation de la mémoire (<i>Caroline Ménard, Rémi Quirion, Guylaine Ferland, Pierrette Gaudreau</i>)	97
1. Introduction	97
1.1. Le vieillissement réussi	97
1.2. Mémoire et vieillissement	98
1.3. Plasticité synaptique, mémoire et vieillissement	98
1.4. La mémoire des rats LOU	98
2. Méthodologie	99
3. Résultats	100
4. Discussion	101
Une piste pour moduler la transmission glutamatergique dans la maladie d'Alzheimer (<i>Francine C. Acher, Nicolas Pietrancosta, Odile Poirel, Stéphanie Daumas, Stéphanie Miot, Patrick Dutar, Jacques Epelbaum, Salah El Mestikawy</i>)	105

1. Inhibiteurs connus des VGLUT	106
2. Recherche de nouveaux inhibiteurs de VGLUT	108
Changements précoces de l'interaction des neurones GABA et glutamate dans la maladie d'Alzheimer (<i>Sylvain Williams</i>)	111
1. Altérations précoces des réseaux neuronaux dans l'Alzheimer	112
2. Modifications très précoces des interactions fines entre les cellules GABAergiques et glutamatergiques	114
Maladie d'Alzheimer et maladies à prions (<i>Jean-Philippe Deslys</i>)	121
1. Évolutions des connaissances	121
2. Liens moléculaires entre PrP et A β	123
3. Rôle physiologique des mécanismes de type prion	124
4. Des maladies à prions non identifiables par les méthodes classiques	125
5. Le problème des « porteurs sains »	126
6. Conclusion	127
Utiliser la protéine prion contre les espèces toxiques du peptide amyloïde Aβ dans la maladie d'Alzheimer (<i>Maxime Béland, Xavier Roucou</i>)	133
1. Encéphalopathies spongiformes transmissibles et maladie d'Alzheimer	133
1.1. Encéphalopathies spongiformes transmissibles	133
1.2. Bref rappel sur la maladie d'Alzheimer	134
2. Relation surprenante entre la protéine prion cellulaire et la maladie d'Alzheimer	134
3. Modifications protéolytiques physiologiques de la protéine prion et neuroprotection	135
3.1. Clivage α	135
3.2. Relargage de PrP ²³⁻²²⁸	136
4. Mécanisme de neuroprotection des formes sécrétées de PrP ^C contre les oligomères solubles de l'A β et perspectives thérapeutiques	136
4.1. PrPN1 et PrP ²³⁻²²⁸ , molécules inhibitrices endogènes dans la maladie d'Alzheimer	137
4.2. Mécanisme d'inhibition de l'A β par les espèces sécrétées de PrP ^C	137
4.3. Perspectives thérapeutiques	137
Toxicité et diffusion du peptide β-amyloïde (<i>Benoît Delatour, Ihsen Youssef, Stéphane Epelbaum</i>)	141
1. Toxicité du peptide A β	142
1.1. Dépôt extracellulaire	143
1.2. Accumulation intracellulaire	144
1.3. Oligomères	145
2. Diffusion du peptide A β	146
3. Conclusion	147
Micro-ARN : modulateurs de la pathologie Alzheimer (<i>Sébastien S. Hébert, Luc Buée</i>)	153
1. Micro-ARN : un petit aperçu	153
2. Maladie d'Alzheimer et miARN	154
3. Conclusion	156

Quels facteurs environnementaux modulent la dégénérescence neurofibrillaire ? <i>(Cyril Laurent, Luc Buée, David Blum)</i>	161
1. Facteurs génétiques	162
2. Facteurs environnementaux	162
2.1. Facteurs de risque	162
2.1.1. Syndrome métabolique	163
2.1.2. Diabète de type 2	164
2.1.3. Accidents vasculaires cérébraux	164
2.1.4. Agents anesthésiques	165
2.2. Facteurs protecteurs	167
2.2.1. Stimulation environnementale : éducation et exercice physique	167
2.2.2. Régime alimentaire	168
3. Conclusion	168
 Commentaires généraux, questions et discussion	 173
 Conclusion <i>(Jean-Jacques Hauw)</i>	 175
 Le Québec et l'Académie nationale de médecine : quatre ans de collaboration <i>(Jean-Paul Tillement, Jean-Jacques Hauw, Bernard Salle, Jacques Caen, Vassilios Papadopoulos, Émile Lévy, Edgard Delvin, Rémi Quirion)</i>	 177

Abréviations

3MS	<i>Modified mini mental state examination</i>
A bêta ou bêta A ou Aβ	Protéine amyloïde ou bêta amyloïde ou A β
ACCORD-MIND	<i>Action to control cardiovascular risk in diabetes-memory diabetes</i>
ACE-1	<i>Angiotensin converting enzyme 1</i> (enzyme de conversion de l'angiotensine 1)
ADAS-Cog	<i>Alzheimer disease assessment scale-cognitive subscale</i>
Akt	Protéine kinase B
ALD	Affection de longue durée
Ancre GPI	Ancre glycosylphosphatidyl inositol
ApoE	Apolipoprotéine E
APP	<i>Amyloid precursor protein</i> (précurseur de la protéine amyloïde)
ARIA	<i>Alzheimer related imaging abnormalities</i>
ARNm	ARN messenger
AVC	Accident vasculaire cérébral
BACE 1	<i>Beta site APP cleaving enzyme 1</i>
BAG 2	Protéine chaperon (de la protéine Tau)
BDNF	<i>Brain derived nerve factor</i>
BE	Bleu Evans
Beta CTF	Bêta C-terminal fragment (de l'A β)
BOLD	<i>Blood oxygen level dependent</i>
BT	Bleu Trypan
CDK5	Kinases cyclines dépendantes (5)
C-HEI	Canadian healthy eating index
CIMA-Québec	Consortium pour l'identification précoce de la maladie d'Alzheimer
CLIC	Centres locaux d'information et de coordination
CMR glu	<i>Cerebral metabolic rate of glucose</i>
CMRR	Centre mémoire de recherche et de ressources
CPEB	<i>Cytoplasmic polyadenylation element binding protein</i> (de l'aplysie)
DASH	<i>Dietary approaches to stop hypertension</i>
DCPO	Dysfonction cognitive post-opératoire
Dicer	Enzyme impliquée dans la formation de micro-ARN

DNF	Dégénérescence neurofibrillaire
DZ	Dizygote
EHPAD	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EPM	<i>Elevated plus maze</i>
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinases</i> (kinases régulatrices extracellulaires)
EST ou ESST	Encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible
FAD	<i>Familial Alzheimer disease</i> (forme héréditaire de la maladie d'Alzheimer)
FRQS	Fonds de recherches du Québec en santé
GABA	Acide gamma amino-butérique
GLUT	Transporteurs de glucose 1, 3, 4, 8.
GSK-3b	<i>Glycogen synthase kinase-3b</i>
HAS	Haute Autorité de santé
HDL	<i>High density lipoprotein</i> (lipoprotéine de haute densité)
HNG-CoA-Réductase	Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase
HPST	Loi hôpital, patient, santé et territoires
HTS	<i>High throughput screening</i> (criblage à haut débit)
IDE	Enzyme dégradant l'insuline
IDF	International Diabetes Federation
IL-1	Interleukine 1
IMS	Imagerie par spectrométrie de masse
IPS	Cellules souches pluripotentes
IRM	Image par résonance magnétique
IRM FLAIR	IRM en <i>fluid attenuated inversion recovery</i>
IUG	Institut universitaire de gériatrie
IWG	International Working Group
LCR	Liquide céphalo-rachidien (ou cérébro-rachidien)
LCS	Liquide cérébro-spinal (ou céphalo-spinal)
LDI	<i>Desorption/ionisation laser</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i> (lipoprotéine de faible densité)
MA	Maladie d'Alzheimer
MAIA	Maison pour l'autonomie et l'intégration des Alzheimer
MALDI	<i>Matrix-assisted laser desorption ionization</i>
MCI	<i>Mild cognitive impairment</i> (ou TCL : trouble cognitif léger)
MCT	<i>Mono-carboxylate transporter</i>
MEG	Magnéto-encéphalographie
mGlu R	Récepteur métabolotrope du glucose 1 alpha, 5
miARN	Micro-ARN
miR- 15, 29, 132	Précurseur de micro-ARN-15, 29, 132 (<i>mir-micro RNA precursor</i>)
MJC	Maladie de Creutzfeldt-Jakob
MS	<i>Mass spectrometry</i> (spectométrie de masse)
MWM	<i>Morris water maze</i>
MZ	Monozygote

NIA-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NMDA	N-methyl D-aspartate
NOR	<i>Novel object recognition</i>
OF	<i>Open-field</i>
PASA	Pôle d'activités et de soins adaptés
Pdyn	Prodynorphine
PIB	<i>Pittsburgh compound-B</i>
PIB	Produit intérieur brut
PMCA	<i>Protein misfolding cyclic amplification</i>
PNRI	Politique nationale de la recherche et d'innovation
PPAR-gamma	<i>Peroxisome proliferator activated receptor gamma</i>
Pri-miARN	Micro ARN primaire
PRNP (ou Prnp)	Gène codant la protéine PrP
PRPN1	Partie N terminale de la PrP
PrPc	Protéine de prion cellulaire
PrPres	Protéine de prion résistante
Prx2	Peroxi-redoxine-2
PS	Présénilines 1 et 2 (PSEN1 et PSEN2, gènes correspondants)
PTBP1	<i>Polypyrimidine tract binding protein 1</i> (protéine de liaison des polymirimidines)
PV	Parvalbumine (présente dans certains neurones GABAergiques)
RC	Rapport de cotes
RC	Restriction calorique
RR	Risque relatif
S-100	Protéine marqueur de la mort neuronale
SB	Substance blanche
SG	Substance grise
SLC 17	<i>Solute carrier family 17</i> (transporteur lysosomal de l'acide sialique)
SOD 1	Superoxyde dismutase 1
SPM	<i>Statistical parametric mapping</i>
Tau	Protéine Tau : unité associée aux tubules cellulaires (<i>tubule-associated unit</i>)
Taupathie	Maladie impliquant les protéines Tau
TCL	Trouble cognitif léger (MCI)
TEP	Tomographie par émission de positons
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor α</i>
TZD	Thiazolidinediones
UCC	Unités cognitivo-comportementales
UHR	Unité d'hébergement renforcé
USLD	Unité de soins de longue durée
VBM	<i>Voxel-based morphometry</i>
VGLUT 1-3	<i>Vesicular glutamate transporter 1-3</i> (transporteur vésiculaire du glutamate)
VMAT-2	<i>Vesicular monoamine transporter 2</i> (transporteur de mono-amines)

Rapports de l'Académie nationale de Médecine

Dans le cadre des relations scientifiques et médicales entre la France et le Québec, l'Académie nationale de médecine et la Délégation générale du Québec à Paris ont accueilli, le 21 octobre 2013, à l'Académie, les chercheurs des deux pays engagés dans l'étude du vieillissement normal et pathologique, des démences et des maladies neurodégénératives. Cette réunion s'inscrit dans les missions de l'Académie : participer au développement des connaissances médicales, notamment dans des maladies importantes pour la santé publique, et poursuivre les collaborations scientifiques et médicales.

Elle a réuni des experts reconnus des deux pays qui ont effectué un large tour d'horizon, exceptionnellement documenté. Ils apportent des informations souvent inédites sur l'épidémiologie, l'impact démographique et économique, la prévention, l'organisation des soins, l'éthique, la prise en charge médico-sociale des patients et de leurs aidants. Les nouvelles pistes de recherche fondamentale et appliquée et les espoirs de nouveaux traitements qu'elles font naître, notamment dans la maladie d'Alzheimer et les affections apparentées, sont exposés.

Ce nouveau rapport de l'Académie nationale de médecine intéressera un vaste public composé non seulement des scientifiques et des soignants impliqués au quotidien dans la lutte contre la maladie, des familles des malades et des associations qui les représentent, mais également, pour un vieillissement « réussi et souriant », toutes celles et ceux qui veulent vivre un troisième âge agréable.

