

N° 137 /// Octobre-novembre 2020

# Diagonales

Magazine romand de la santé mentale



## La mémoire et ses mystères



**graap**

fondation  
groupe d'accueil et  
d'action psychiatrique

# COMPRENDRE LES PATHOLOGIES DE LA MÉMOIRE

Rattaché au CHUV, le Centre Leenaards de la mémoire est en mesure de déployer des moyens très sophistiqués pour cerner l'état biologique des patients souffrant d'un trouble de la mémoire ou d'un problème cognitif, sans perdre de vue l'aspect humain lors de leur prise en charge. Reportage.

Doté d'un laboratoire de recherche, le Centre Leenaards possède une large palette d'outils contribuant aux avancées sur le cerveau et la maladie d'Alzheimer (MA), en particulier. Entretien avec son directeur, le professeur Jean-François Démonet.

**«Diagonales»:** Votre centre fait figure de modèle lausannois. Quelle est sa spécificité par rapport à d'autres unités?

**Jean-François Démonet:** Il s'agit d'un centre multidisciplinaire qui réunit trois spécialités médicales: neurologie, psychiatrie et gériatrie, auxquelles s'ajoute la neuropsychologie, pratiquée par des psychologues spécialisés dans les troubles liés aux lésions cérébrales et au vieillissement du cerveau. La création de cette structure a été décidée par l'Etat de Vaud, lors du lancement du plan cantonal Alzheimer en 2010, afin d'intégrer des consultations qui étaient auparavant dispersées entre différents départements et d'inciter une réelle collaboration entre elles. La Fondation Leenaards a aussi joué un rôle très important dans l'élan initial et le développement ultérieur du centre.

**Comment travaillez-vous?**

Chaque cas fait l'objet de discussions au cours d'un colloque quotidien qui réunit des neurologues, psychiatres, gériatres, neuropsychologues et une infirmière de liaison. Ce colloque quotidien a aussi une dimension pédagogique, ce qui répond à la vocation de recherche et de formation du centre en tant que structure universitaire. Les futurs spécialistes ont ainsi la possibilité d'assister et de contribuer aux discussions des cas rencontrés dans la pratique, ce qui est très formateur. Une autre caractéristique importante du centre est CLEMENS, son système dédié de saisie d'informations cliniques individuelles en temps réel. Aux grands systèmes d'information du CHUV qui traitent les données des patients, nous avons ajouté cette composante supplémentaire qui, grâce à une interface, permet d'actualiser des informations cruciales concernant chaque patient de manière interactive, au moment même de nos discussions.

**On parle alors de «médecine personnalisée». Qu'entend-on par là?**

Je crois que ce terme exprime avant tout un malaise. C'est un malaise lié au fait que, au contraire, la médecine se dépersonnalise. On découpe le patient en tranches selon les différentes disciplines médicales, on le «réduit» à ses données, et c'est finalement ce système qui incite à une prise de conscience. C'est un paradoxe: au fur et à mesure que la technique avance et que la dépersonnalisation s'aggrave, on brandit des termes comme «médecine personnalisée» ou «co-décision», alors qu'on pratique le contraire. C'est une espèce d'imposture. Ici, nous essayons de l'éviter et, même si nous nous intéressons aux data générées par la prise en charge des patients, nous essayons toujours de garder à l'esprit que ces données sont en rapport avec une personne, la personne que nous rencontrons au cours de nos consultations.

**Quel est justement le rôle de la technologie dans la prise en charge des troubles cognitifs?**

Tous nos efforts ici consistent à tenir les deux bouts de la corde, c'est-à-dire à la fois d'utiliser, bien sûr, les moyens technologiques à notre disposition, de plus en plus sophistiqués, afin d'obtenir une idée plus précise de l'état biologique du patient et en particulier de son cerveau; et en même temps, nous veillons à ne jamais oublier qu'il s'agit d'une personne qui vient à notre rencontre. Souvent, ce n'est pas seulement une personne, c'est en général un groupe qui vient nous voir. Cela peut être un couple, un patient avec ses enfants, des amis, ou même des voisins. L'être humain ne vit pas en vase clos. Lors de problèmes cognitifs en particulier, tout le tissu social et relationnel de la personne est affecté. Pour nous, il est important de préserver cette dimension-là. C'est un défi.

**D'autant plus que le lien social est en soi un facteur préventif pour les troubles cognitifs et psychiques?**

Le lien social est absolument crucial, c'est un facteur de résilience. Notre défi consiste à essayer de maintenir l'humanisme fondamental de la démarche médicale et d'offrir un regard différent,



Photo: Laurent Donzel.

**«Le lien social est absolument crucial, c'est un facteur de résilience»**

Jean-François Démonet, neurologue et professeur en neurosciences

pluridisciplinaire et croisé, tout en faisant bénéficier les personnes des avancées techniques qui permettent de plus en plus de spécificités dans le diagnostic. En découplant en particulier les notions de démence et de maladie.

**Pourquoi cette distinction est-elle importante?**

Aujourd'hui, le mot «démence» ne fait que décrire le stade ultime d'une maladie du cerveau qui évolue probablement pendant vingt ou trente ans. C'est une maladie chronique dont on ne voit les effets ultimes que dans les tableaux décrits par les aliénistes du 19<sup>e</sup> siècle, avec des troubles que l'on qualifiait de «sénilité». Au début du 20<sup>e</sup> siècle, Alois Alzheimer, élève d'Emil Kraepelin, un des fondateurs de la psychiatrie moderne, décrit le cas d'une femme âgée de 51 ans, probablement malade depuis un certain temps. Ce cas est devenu le premier cas de la maladie d'Alzheimer, dénomination choisie par Kraepelin pour distinguer cette nouvelle

pathologie. A partir de cette époque et jusque dans les années 1980-1990, on décrit ainsi une maladie rare, présénile, caractérisée par une triade de signes: aphasie, apraxie et agnosie.

Dans ces années 1980-1990, on observe que les lésions de la démence sénile et celles provoquées par la maladie d'Alzheimer sont identiques et l'on arrête de parler de démence sénile. La maladie d'Alzheimer devient une maladie fréquente, d'autant plus que les gens vivent plus longtemps. Depuis deux ou trois ans, les médecins commencent à déconstruire ce paradigme. On s'aperçoit que des personnes chez qui on a diagnostiqué un Alzheimer ont des symptômes qui y ressemblent mais qui sont finalement mieux expliqués par des lésions biochimiques particulières liées au grand âge. Ainsi, on se rend compte du problème de la médecine, qui est son caractère catégoriel. A cette tendance de vouloir créer des catégories s'oppose la réalité biologique, beaucoup plus complexe que ce qu'on a pu penser. Finalement, si l'on me demandait la définition de la MA au-delà des clichés que l'on trouve dans les manuels, j'aurais du mal à dire ce qui la provoque.

**Et pourtant, il y a des faisceaux de symptômes qui se retrouvent parmi les personnes qui ont un diagnostic de MA... Quels sont les secrets de cette maladie?**

Bien sûr, il existe un consensus entre neuropathologues sur les lésions caractéristiques de la MA, diagnostiquées selon un nombre de critères définis et quantitatifs, dans le cerveau d'une personne décédée. En résumé, et jusqu'à preuve du contraire, la MA est l'alliance d'une double lésion biochimique avec une lésion extracellulaire. Cette

dernière est due à l'accumulation, parmi d'autres, de protéines amyloïdes qui agglutinent des débris cellulaires et forment ce qu'on appelle des «plaques séniles». A l'intérieur des cellules, la protéine Tau (*Tubuline associated unit*) perd ses fonctions physiologiques en devenant hyperphosphorylée, ce qui la rend pathologique et entraîne une dégénérescence neurofibrillaire et, pour finir, la mort cellulaire.

**«Le début d'un traitement consisterait à comprendre les facteurs qui rendent certains d'entre nous plus résistants à la maladie»**

La MA se «résume» à cela. Seulement, de plus en plus de preuves nous indiquent que ces lésions représentent la fin de son évolution. Personne ne sait comment commence la maladie. Certes, nous savons que la protéine Tau commence à s'accumuler, mais nous ne connaissons pas les facteurs qui précipitent sa prolifération à un degré pathologique. Nous commençons à déconstruire ces mécanismes, qui sont très complexes et qui pourraient vraisemblablement indiquer que certains patients ont des moyens biologiques de résister à cette maladie, et d'autres pas. C'est ce que suggèrent les résultats de la célèbre «Etude des nonnes» (voir en page 12): certaines sont arrivées à la fin de leur vie sans aucun trouble cognitif, alors que leur cerveau était lourdement atteint de plaques amyloïdes. Elles ont résisté à la maladie, tandis que d'autres ont développé des troubles du type MA. Le début

d'un traitement consisterait à comprendre les facteurs qui rendent certains d'entre nous plus résistants à la maladie et d'autres pas. Il s'agit probablement de facteurs génétiques complexes. Le paradoxe, c'est que la MA, avec sa double lésion amyloïde et Tau, en tant que cause unique, sans autres lésions cérébrales, reste une maladie rare.

**Quelles sont les difficultés de cette maladie pour la recherche?**

La MA est une maladie extrêmement lente, elle s'étend sur vingt ans ou plus. Or, c'est très cher et très compliqué de faire des recherches sur une maladie lente: il est très difficile d'évaluer l'efficacité d'un médicament ou d'une technique. L'autre obstacle est l'inaccessibilité du tissu pathologique: c'est la raison pour laquelle nous ne faisons pas beaucoup de progrès par rapport à d'autres domaines comme l'oncologie, où le tissu tumoral est accessible, dans le cas du cancer du sein, par exemple. Les modèles animaux de la MA, quant à eux, s'avèrent inadéquats: la maladie progresse très vite chez les souris, ce qui indique que le modèle ne réplique pas ce qui se passe dans le cerveau humain. Il est très difficile d'étudier un processus aussi lent. D'autre part, cela signifie que le cerveau humain est particulièrement résistant à la MA. Ce sont ces facteurs de résistance qu'il faut comprendre. Si on les comprend, on aura peut-être la solution.

**Ces facteurs seraient purement biologiques?**

Probablement pas. Il y a deux aspects: un mécanisme purement biologique, qui comprend notre constitution génétique, ainsi que notre environnement biologique, des pathologies qui augmentent le risque. De tels facteurs sont par exemple le diabète, mais aussi la surdité, par la déafférentation, ou le fait de percevoir moins bien son environnement, qu'elle entraîne.

L'autre aspect comprend les facteurs culturels: l'environnement culturel, le fait d'être bien relié au monde, de recevoir des informations intéressantes et stimulantes, d'apprendre de manière continue au lieu de se replier sur soi-même, ce qui hâte la survenue des symptômes de démence. Le cerveau est un organe qui se réorganise en permanence, qui vit, qui change et s'adapte, comme une ville dont on voit les lumières et les carrefours clignoter au loin, constamment en mouvement. En ce qui concerne la résistance du cerveau, ce sont les facteurs génétiques qui font que la maladie est très lente ou très rapide. Mais il y a aussi la résilience,

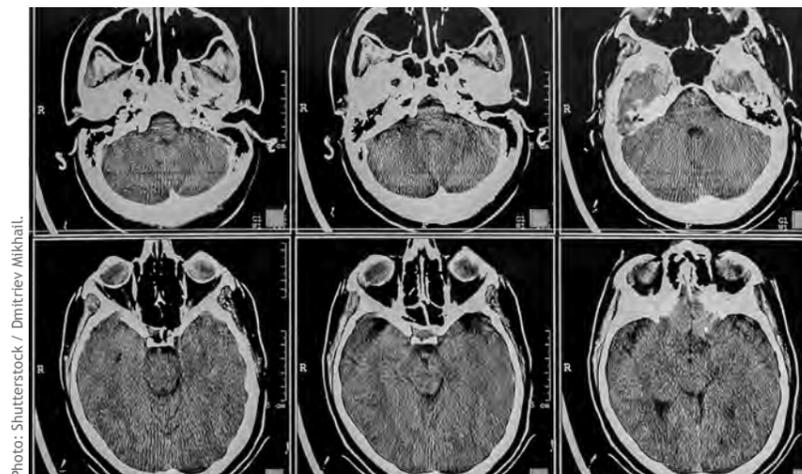


Photo: Shutterstock / Dmitriev Mikhail.

Jean-François Démonet: «Le cerveau est un organe qui se réorganise en permanence, qui vit, qui change et s'adapte.»

la capacité de la personne à s'opposer au vieillissement pathologique. Parmi les armes de la résilience, il y a le lien social, l'aptitude à toujours apprendre de nouvelles choses et à rencontrer des personnes avec lesquelles on crée des liens positifs, qui nous renforcent du point de vue affectif, en somme, qui nous rendent meilleurs.

#### Pourquoi les femmes sont-elles plus souvent atteintes par la MA?

Là encore, on retrouve la dimension biologique de la maladie. Le changement drastique dans le fonctionnement du régime cyclique hormonal à la ménopause joue probablement un rôle fragilisant pour la femme. En même temps, il y a des spéculations intéressantes, de plus en plus soutenues par l'évidence biologique, sur le rôle des grand-mères, de leur survie bien au-delà de l'âge reproductif. D'un point de vue évolutionniste, l'être humain est parmi les rares espèces, avec les orques et les éléphants, qui connaissent la figure de matriarche. Quel est son sens? Les scientifiques pensent qu'il s'agit de la transmission non pas de gènes mais de la culture qui joue pour l'homme un rôle primordial.

#### Or, aujourd'hui, l'espérance de vie est de plus en plus longue...

Toujours selon une perspective évolutionniste, il est possible qu'il ne soit pas prévu que l'organisme humain vive si vieux. Les maladies liées à l'âge et à l'usure de tous les systèmes du corps vieillissant en témoignent. Or, dans les sociétés occidentales, en un siècle, nous avons gagné une génération. Entre 1900 et 2000, on a permis, techniquement parlant, à une génération supplémentaire de survivre. Mais, les techniques biomédicales qui permettent d'allonger la survie n'empêchent toujours pas la survenue des diverses maladies liées à cette prolongation de la vie. De

nouveau, on retrouve un paradoxe: est-il souhaitable de prolonger à ce point la vie dans de telles conditions? Ou le défi suivant serait-il d'éliminer toutes ces maladies qui sont liées à un âge avancé? Les abolir pourrait constituer un programme, mais est-ce que les ressources de la planète pourraient supporter cela? Ce sont les générations suivantes qui devront réfléchir à cette question.

#### Quel est pour vous le grand mystère du cerveau?

Le code. Comment se fait-il que des activités neuronales très compliquées, basées sur des échanges incessants de molécules et d'informations, n'ont pas l'air d'être en rapport avec les activités que l'on observe en surface? Le rapport entre comportement et activité neuronale qui le sous-tend n'est pas évident. En commençant à décortiquer peu à peu ces processus, on s'aperçoit que le cerveau est une machine à prédictions qui fait constamment des paris sur la base du connu, afin de prédire la survenue du nouveau. Le but du cerveau est de ne pas être surpris. C'est une machine à prédire la réalité.

#### Quel est le rôle du langage dans ces processus de codage?

L'évolution nous a sélectionnés pour être des prédictors de plus en plus sophistiqués qui utilisent des moyens de codage symboliques comme le langage. C'est l'activité humaine favorite, un moyen d'exprimer des réalités extérieures à nous-mêmes, sous une forme qui est à la fois efficace et peu coûteuse, une façon de coder l'information très puissante.

#### Que pensez-vous de la probabilité de découvrir un vaccin ou un traitement contre la maladie d'Alzheimer?

La probabilité qu'un traitement voie le jour reste élevée. Il y a fort à parier que ces traitements consisteront d'abord en des anticorps anti-amyloïde et anti-Tau.

Comme c'est le cas aujourd'hui avec le VIH, il y aura probablement un arsenal de plusieurs traitements médicamenteux qui agiront en combinaison, par des voies multiples: stimulation de la plasticité neuronale, réparation des lésions. La question est de savoir à quel moment de l'évolution de la maladie et chez quels patients ces traitements vont fonctionner. L'échec des expériences menées avec des traitements médicamenteux chez les humains jusqu'à maintenant s'explique par leur administration trop tardive chez des patients qui présentent également des facteurs confondants. Il serait intéressant de pouvoir mener ces études auprès de groupes plus ciblés, aux stades débutants de la MA. Les traitements basés sur les anticorps, les hAb (*humanized antibodies*), présentent également des inconvénients, notamment à cause des réactions cérébrales qu'ils peuvent provoquer. Et il faut bien sûr que les bénéfices restent plus importants que ces risques. La question qu'il faudrait se poser concerne le coût que la société est prête à tolérer pour un nombre croissant de personnes âgées: qui devrait être traité? Quand, et à quel prix? Ces questions d'ordre éthique et économique devraient être considérées par la société et la sphère politique.

#### Quel a été l'impact du covid-19 sur vos activités?

Nous avons dû effectuer un travail pour familiariser notre patientèle avec les différents moyens technologiques de communication que nous avons utilisés. Selon nos observations, les répercussions psychologiques de l'isolement sont importantes.

Au niveau neurologique, les conséquences d'une infection au SARS-Cov-2 sont de types différents: d'une part, il peut y avoir des lésions neurologiques dues à la réanimation, lorsque le cerveau est très mal irrigué pendant un laps de temps important. L'état d'immobilisation prolongée des patients occasionne des neuropathies périphériques des membres. D'autre part, il y a la survenue d'encéphalites, que l'on a pu observer aussi dans d'autres pandémies, par exemple la grippe espagnole. Il pourrait s'agir du virus lui-même ou d'autres agents pathologiques qui «profitent» de l'état affaibli de l'organisme pour s'infiltrer, ainsi que d'une pathologie immunitaire. Ces lésions peuvent être très sérieuses, elles concernent les régions cérébrales profondes, mais sont, en revanche, moins fréquentes que ce qu'on a pu redouter.

Propos recueillis par Petya Ivanova

## L'AUTONOMIE, LE PLUS LONGTEMPS POSSIBLE

Au Centre de la mémoire de Lausanne, une prise en charge neuropsychologique peut être proposée à la suite d'un bilan cognitif. Cette prise en charge a pour objectif de fournir des aides et des stratégies pour pallier les difficultés des patients et maintenir leur autonomie.

Un centre d'expertise polyvalent, où chaque patient bénéficie de l'attention de plusieurs spécialistes et d'une prise en charge personnalisée: le Centre Leenaards de la mémoire allie clinique et recherche, ce qui permet d'effectuer un bilan très pointu de l'état des patients et un suivi personnalisé. Sabrina Carlier, neuropsychologue, nous introduit aux modalités de cette prise en charge.

Une ambiance humaine plutôt que technologique nous accueille dans les locaux discrets du Centre de la mémoire du CHUV. Les patients y sont adressés par leur généraliste ou médecin traitant qu'ils ont consulté pour une plainte formulée la plupart du temps au sujet de leur mémoire ou pour un trouble que leur médecin a détecté, afin d'effectuer dans un premier temps une consultation médicale auprès d'un médecin spécialiste du centre.

Un bilan de leurs fonctions cognitives est, par la suite, fréquemment demandé, explique la spécialiste Sabrina Carlier, qui travaille au centre depuis son ouverture en 2013. «Le but est d'objectiver les troubles des patients et d'établir un profil cognitif avant de procéder à la recherche de leurs origines, pouvant être multiples.» Des tests sont proposés afin d'évaluer l'ensemble des fonctions cognitives: le langage (compréhension et expression), les gestes, la perception, les différents systèmes de mémoire, les capacités attentionnelles, ainsi que les fonctions exécutives, à savoir l'ensemble des fonctions qui interviennent dans des situations nouvelles, non routinières.

Les résultats des patients sont comparés à des données normatives, c'est-à-dire à des groupes de personnes du même âge, genre et niveau socioculturel. «Ce premier bilan permet d'avoir une idée globale du fonctionnement cognitif et est adapté en fonction d'un certain nombre de variables, telles que l'âge du patient, son niveau scolaire, sa langue maternelle, ses plaintes, mais également selon les particularités observées durant l'examen par le spécialiste.» Une fois le profil cognitif



Photo: Laurent Donzel.

«En général, les problèmes de mémoire n'ont pas qu'une seule cause»

Sabrina Carlier, neuropsychologue

de la personne établi, les médecins peuvent formuler des hypothèses étiologiques sur la cause de ses difficultés et procéder, si nécessaire, à des examens plus poussés comme une IRM cérébrale, une imagerie fonctionnelle ou une ponction lombaire.

Certains patients sont suivis régulièrement sur le plan médical, avec généralement un bilan neuropsychologique effectué à distance d'une année afin d'apprécier l'évolution des troubles et de préciser leur étiologie. Chaque cas est analysé lors de colloques pluridisciplinaires quotidiens, où des psychiatres, neurologues, gériatres, neuropsychologues et infirmières de liaison se réunissent pour discuter et prendre ensemble des décisions sur la prise en charge.

#### FACILITER LE QUOTIDIEN

La prise en charge neuropsychologique, qui peut être proposée à la suite du

bilan cognitif, a pour objectif de fournir «des aides et des stratégies pour pallier les difficultés cognitives des patients et maintenir leur autonomie dans la vie quotidienne», explique la spécialiste. Elle vise également à faire de la psychoéducation, à savoir informer le patient sur le fonctionnement de telle ou telle faculté cognitive, et à formuler des recommandations, notamment sur l'alimentation, l'activité physique ou encore le sommeil, pour avoir une meilleure hygiène de vie. Les proches peuvent être présents lors de ces séances afin d'aider à retenir les conseils et à les appliquer au quotidien. Ceux-ci sont souvent individualisés: «nous proposons des stratégies adaptées à la vie quotidienne de la personne et à ses besoins, de telle sorte qu'elle reste autonome le plus longtemps possible.»

Il s'agit d'une aide qui répond concrètement aux plaintes des personnes, comme apprendre à ce grand-père, à l'aide d'une technique spécifique d'apprentissage, le prénom de son petit-fils dont il n'arrive pas à se souvenir. Un autre exemple consiste à apprendre à utiliser des rappels avec alarmes sur son téléphone, à mettre en place un agenda pour se souvenir des rendez-vous ou encore à confectionner un journal de bord, afin de retenir les événements importants de chaque jour et de combler les faiblesses de la mémoire des faits récents.

D'autres traitements non médicamenteux sont également proposés, comme la prise en charge logopédique pour les troubles langagiers, qui peuvent être fréquents dans certaines formes de maladie neurodégénérative, la physiothérapie pour les patients avec des troubles de l'équilibre et de la marche, ou encore l'ergothérapie qui permettra notamment d'aménager l'environnement du patient.

Les proches bénéficient eux aussi d'un soutien spécifique, proposé par la Consultation des proches aidants où ils peuvent consulter des psychologues cliniciens gratuitement et sans la présence de la personne aidée. Le centre collabore également avec



Le fait d'être bien relié au monde est un des aspects de la résistance à certaines maladies dégénératives.

l'Association Alzheimer qui propose, elle aussi, du soutien aux proches, qui s'avère être très important, souligne la neuropsychologue.

### DE PLUS EN PLUS JEUNES

Contrairement à ce qu'on imagine, les patients qui consultent au Centre de la mémoire ne sont de loin pas que des personnes âgées. «De plus en plus souvent, les gens consultent précocement. Ils n'ont pas forcément beaucoup de difficultés objectivées aux tests, mais ils se rendent compte qu'ils fonctionnent moins bien qu'auparavant et ressentent de l'inquiétude. Ces patients nécessitent plus d'expertise de notre part, du fait des caractéristiques propres à leurs symptômes, ce qui motive un suivi de l'évolution», explique la spécialiste.

### «Les premiers signes d'un changement devraient alerter les proches»

Il y a aussi de plus en plus de jeunes, vers l'âge de 20-30 ans, qui présentent des troubles d'origine neuro-développementale, comme des troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, ou des troubles spécifiques des apprentissages. «Les demandes de ce type augmentent, car souvent les personnes souffrent de symptômes depuis leur enfance sans avoir été diagnostiquées. Elles cherchent à comprendre les raisons de leur fonctionnement différent et les difficultés cognitives qu'elles rencontrent au quotidien, qui ont souvent un impact sur leurs activités professionnelles.» «Ces personnes peuvent se sentir désemparées, car il existe très peu de structures destinées aux adultes où elles pourraient consulter. Même si le Centre de la mémoire n'est pas le mieux adapté pour leur prise en charge, nous pouvons objectiver certaines de leurs difficultés et leur proposer différentes aides», explique Sabrina Carlier.

D'autres centres de la mémoire existent dans le canton de Vaud: à Yverdon, à Rolle et à Rennaz. Le centre de Lausanne, qui a la particularité de réunir des activités de recherche et de clinique, regroupe les examens plus sophistiqués et modernes, du fait du plateau technique complet qu'offre le CHUV. «L'existence de ce centre d'expertise désormais renommé incite les patients à consulter plus tôt», ce qui, dans les cas des maladies neurodégénératives, peut être favorable à leur pronostic.

### PREMIERS SIGNES

A partir de quel moment faut-il s'inquiéter? «Lorsque les oublis deviennent plus fréquents, qu'ils causent des problèmes dans la vie quotidienne (oubli des rendez-vous, du paiement des factures, etc.), et ce, depuis plusieurs mois. Si une personne a toujours été un peu distraite, avec des oublis bénins, il n'y a pas lieu de s'inquiéter, il s'agit probablement de son mode de fonctionnement. En revanche, les premiers signes d'un changement devraient alerter les proches», souligne la spécialiste. «En général, les problèmes de mémoire n'ont pas qu'une seule cause». Outre les maladies neurodégénératives, d'autres facteurs peuvent expliquer ces troubles: le syndrome d'apnée du sommeil, une consommation excessive d'alcool ou des lésions vasculaires.

«Il y a plusieurs éléments sur lesquels nous pouvons agir: appareiller les personnes, les inciter à diminuer leur consommation d'alcool ou combler d'éventuelles carences en micro-éléments». Il peut arriver que certains symptômes soient dus à une hypothyroïdie, ou à des carences en vitamines B ou en fer. Ils peuvent s'améliorer dès que ces carences sont corrigées.

Il existe également un lien entre les troubles dépressifs et les problèmes cognitifs. Différents facteurs de stress peuvent eux aussi jouer un rôle: «Parfois, on a l'impression de fonctionner moins bien qu'avant, probablement en raison d'un excès de contrôle, mais en se comparant avec d'autres personnes du même âge, on se rend compte que l'on ne va pas si mal», relativise Sabrina Carlier. A l'autre extrême, il y a



Les patients qui consultent au Centre de la mémoire ne sont de loin pas que des personnes âgées.

beaucoup de personnes qui consultent sans avoir formulé aucune plainte: «Il s'agit de patients anosognosiques, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas conscients de leurs difficultés et qu'ils viennent consulter à la demande de leurs proches, qui ont relevé des changements. Dans ces cas, on est probablement dans un stade plus avancé de la maladie.»

P. I.

## DÉCHIFFRER LE FONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL

Le laboratoire de recherche en neuro-imagerie (LREN) est un partenaire principal du Centre Leenaards. Il mène aussi bien des projets internes qu'externes, toujours en lien avec le fonctionnement cérébral.

Giulia Di Domenicantonio, physicienne au LREN, spécialiste en physique médicale, nous explique le fonctionnement de la technique IRM, la principale utilisée avec le scan PET pour explorer les énigmes du cerveau. La procédure d'examen dans ce laboratoire, dédié

entièrement à la recherche expérimentale, ne ressemble pas à celle de la clinique. Ici, on ne parle pas de «patients», même lorsqu'il s'agit de personnes atteintes de pathologies neurologiques: ce sont des volontaires qui prêtent leurs données, anonymisées, à des fins de

recherche. Autre particularité: les examens ne sont pas interprétés par des radiologues, mais par des logiciels. Le but est de produire des observations quantitatives afin de comparer des paramètres entre différents sujets ou de mesurer leur évolution dans le temps, par exemple à la suite d'un traitement.

En d'autres termes, les résultats sont traduits en chiffres plutôt qu'en images, afin d'obtenir des données qui peuvent être traitées statistiquement et servir de base à des comparaisons quantitatives. Ainsi, on ne se base pas sur l'interprétation humaine, mais sur quelque chose de plus robuste et solide», explique Giulia Di Domenicantonio. La finalité de ces recherches étant, bien sûr, l'application ultérieure des avancées scientifiques dans la pratique clinique, souligne le professeur Bogdan Draganski, médecin associé au Service de neurologie du Département des neurosciences cliniques du CHUV et directeur du LREN.

### TYPES D'EXAMENS EFFECTUÉS

Deux types d'examen sont réalisés à l'aide de l'IRM 3 tesla du laboratoire:

- L'IRM structurelle qui examine l'anatomie du cerveau, mesure le volume de ses différentes sous-structures et les propriétés microscopiques des différents tissus dans les parties du cerveau.
- L'IRM fonctionnelle qui aide à identifier les différentes régions du cerveau activées lors de l'exécution de différentes tâches, par exemple liées à la mémoire.

### LES PROJETS DE RECHERCHE

La collaboration avec le Centre de la mémoire comprend des études sur

la maladie d'Alzheimer, en particulier aux stades précoces, et des tests de médicaments, explique Giulia Di Domenicantonio.

Un autre projet de grande envergure est l'étude CoLaus, réalisée sur une cohorte de 6000 Lausannois-es âgés de 40 à 90 ans. Elle interroge les facteurs de risques cardiovasculaires: comportementaux ou biologiques. Dans le cadre de cette étude longitudinale, en cours depuis 2003, environ 1500 personnes sont examinées par IRM tous les 3 ou 4 ans. Les données accumulées depuis permettent de poser des questions de recherche de plus en plus étendues. Elles ont ainsi produit plusieurs ramifications, comme le projet PsyCoLaus, qui évalue le lien entre facteurs cardiovasculaires, environnement et santé psychique.

### Les données accumulées permettent de poser des questions de recherche de plus en plus étendues

D'autres études en collaboration avec des laboratoires externes portent sur la recherche de base du fonctionnement du cerveau. Par exemple, une collaboration avec le laboratoire de psychophysique de l'EPFL (dirigé par le professeur Michael Herzog) porte sur la vision et examine la gestion par le cortex visuel de l'amblyopie, ou une grande différence de vision entre les deux yeux. Ce projet, soutenu par le Fonds national suisse de la recherche scientifique, se déroule

sous la direction du professeur Bogdan Draganski, qui nous livre certains détails sur d'autres études qu'il mène, axées sur le domaine de la recherche psychiatrique et notamment sur le rôle de la plasticité neuronale dans des pathologies comme la dépression et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC). Dans ce champ de recherche à l'intersection de la neurologie et la psychiatrie, les problématiques des troubles de la mémoire, de la dépression et de l'épilepsie se croisent.

Une des études dirigées par le professeur Draganski, en collaboration avec le professeur Von Gunten, évalue les effets de la thérapie électro-convulsive (ECT), administrée pour des dépressions graves qui ne répondent pas à des traitements médicamenteux, sur la structure du cerveau et la performance cognitive. «Malgré une représentation biaisée qui persiste encore dans l'imaginaire collectif, cette thérapie a fait ses preuves depuis bientôt 100 ans. Elle produit des résultats positifs, dans plus de 80% des cas de dépression pharmaco-résistante, qui montrent une amélioration décisive de l'état affectif des patients dès la première séance. Des patients du Département de psychiatrie adulte qui l'ont choisie de leur plein gré et qui ont donné leur accord pour participer à cette étude sont testés plusieurs fois, afin de déceler les changements qui surviennent dans la région de l'hippocampe, avant, pendant et après la thérapie.»

Une des hypothèses de cette étude suppose que l'hippocampe, la région touchée par la dépression, est aussi en lien avec le fonctionnement de la mémoire épisodique. Il est la seule partie du cerveau où de nouveaux neurones sont générés tout au long de notre vie. «Parmi les facteurs qui amplifient cette fonction générative, on dénote le sport, l'activité physique et les crises épileptiques dans les stades précoces de la maladie. Ainsi, les résultats préliminaires de cette étude pionnière montrent que les cas graves de dépression réagissent très bien à la thérapie électro-convulsive qui induit, par courant électrique, l'équivalent d'une légère crise épileptique et une augmentation du volume de l'hippocampe après chaque traitement. Le but de cette recherche est de comprendre exactement les changements que l'ECT provoque dans le cerveau et la manière dont les fonctions de la mémoire et la dépression y réagissent.»

P. I.



Photo: Petya Ivanova.

«La finalité des recherches du LREN est, bien sûr, l'application ultérieure des avancées scientifiques dans la pratique clinique», souligne le professeur Bogdan Draganski (ici à côté d'un appareil d'IRM).

# ALZHEIMER: LES FEMMES PLUS TOUCHÉES

Près de 50 millions de personnes dans le monde souffrent de la maladie d'Alzheimer. Deux tiers sont des femmes. La raison? Contrairement à ce qu'on a pu croire, elle n'est plus à chercher dans l'espérance de vie des femmes, mais plutôt dans une baisse de régime de leur système hormonal à la ménopause.

La maladie d'Alzheimer (MA) est un processus lent qui s'installe progressivement pendant plusieurs années, voire plusieurs décennies, avant l'apparition des premiers symptômes. Effritement de la mémoire récente, perte d'autonomie, déclin des capacités mentales et physiques: autant de manifestations lourdes de conséquences, aussi bien pour la personne atteinte que pour son entourage.

## ACCUMULATION TOXIQUE

Ces symptômes seraient le résultat d'altérations pathologiques dans certaines zones du cerveau résultant de l'accumulation excessive de deux protéines: le peptide Aβ amyloïde 1-42, responsable de la formation de fibrilles et de plaques gélatineuses, et la fameuse protéine Tau, laquelle, stockée elle aussi sous forme de fibrilles à l'intérieur des neurones, provoque l'autre type de lésions caractéristiques de la maladie: les «tangles» ou dégénérescences neurofibrillaires.

Malgré la possibilité d'identifier ces lésions visibles à l'imagerie cérébrale, il s'agit d'une maladie qui, à l'heure actuelle, garde bien des secrets. Parmi eux, le fait que, malgré la présence des plaques et des lésions associées à la maladie, certaines personnes ne développent aucun de ses symptômes, ou alors les manifestent très tardivement. Dans une étude menée depuis 1986 auprès de 678 religieuses vivant aux Etats-Unis, la célèbre «Etude des nonnes» ou «Nun study», les chercheurs ont découvert que la présence de lésions avancées n'avait pratiquement pas d'impact sur le score cognitif de certaines nonnes, alors que chez d'autres, des dommages légers étaient en corrélation avec un déclin cognitif avancé.

## FACTEURS DE PROTECTION

Dès lors, il devient intéressant d'identifier les facteurs de protection qui sont à l'œuvre, d'autant plus que l'évolution lente de la maladie montre que le cerveau humain a la capacité de résister à cette pathologie, selon les propos du professeur Jean-François Démonet, directeur du Centre Leenaards de la

mémoire au CHUV. Un des facteurs biologiques de protection est l'estrogène, ce qui expliquerait une incidence de la maladie d'Alzheimer (MA) plus élevée chez les femmes lorsque ses niveaux baissent avec la ménopause.

Cette hormone est responsable de la production de l'énergie nécessaire au fonctionnement du cerveau, laquelle diminue en moyenne de 30% après la ménopause, indépendamment de l'âge où cette dernière survient et sans nécessairement affecter les performances cognitives. Or, lorsque la production d'estrogène diminue drastiquement, le cerveau se trouve exposé aux effets nocifs du stress oxydatif et de la potentielle formation de plaques amyloïdes. Ce vieillissement endocrinien a des effets bien plus graves que le vieillissement chronologique chez les femmes, phénomène absent chez le sexe masculin où les transitions hormonales sont beaucoup plus graduelles et moins drastiques.

## «Le cerveau humain a la capacité de résister à cette pathologie»

Parmi les possibilités de remédier à ces changements, les thérapies de substitution hormonale, sources d'espoir il y a encore une dizaine d'années, ont depuis été écartées en raison de leurs fréquents effets secondaires pouvant avoir une incidence sur l'apparition de cancers et de maladies cardiovasculaires. Quant aux substituts hormonaux d'origine végétale, les recherches cliniques n'ont pas démontré leur efficacité sur la prévention des maladies neurodégénératives.

## PRÉVENTION

D'autres pistes existent pourtant. Etant donné que la forme héréditaire de la maladie ne représente que 0,1% des cas, les facteurs qui sont liés au mode de vie sont décisifs. En matière de prévention, les chercheurs mettent l'accent sur le maintien d'une activité physique et intellectuelle, ainsi que sur un régime alimentaire favorable à

la santé cardio-vasculaire, selon la formule «ce qui arrive à notre cœur arrive aussi à notre cerveau». Le lien social, qui prend une place centrale dans la vie en communauté, ainsi qu'une activité intellectuelle soutenue tout au long de la vie apparaissent comme des facteurs décisifs, en tout cas en ce qui concerne l'apparition des symptômes, comme l'a démontré l'«Etude des nonnes», citée plus haut.

De son côté, la D<sup>e</sup> Lisa Mosconi, de l'Université Cornell, experte des processus neurodégénératifs chez les femmes, souligne l'importance des mesures préventives prises bien avant l'apparition de symptômes neurologiques, déjà à partir de 40 ans. Elle met en avant le lien direct entre le stress quotidien et le niveau d'estrogènes chez les femmes, qui augmente dès que le niveau de stress diminue. Elle préconise un régime alimentaire de type méditerranéen, riche en fruits et légumes, en légumineuses, noix, huile d'olive, poissons et fruits de mer, assurant un apport d'acides gras insaturés, connus pour leurs bienfaits sur le système cardio-vasculaire. Les activités physiques modérées comme la marche, le jardinage et le bricolage prennent aussi une place centrale dans le maintien d'une bonne santé vasculaire et cérébrale, même à un âge avancé.

Ces dernières recommandations s'adressent aussi bien aux femmes qu'aux hommes. Elles sont d'autant plus efficaces qu'elles sont instaurées à un âge précoce, afin de mettre toutes les chances de son côté.

P. I.

## Sources

«La mémoire et ses troubles», Jean-François Démonet, Andrea Brioschi Guevara, Laetitia Grimaldi, *Planète Santé*, 2015.

[www.healthstudies.umn.edu](http://www.healthstudies.umn.edu), «How would we combat menopause as an Alzheimer's risk factor?», Lisa Mosconi, Roberta Diaz Brinton, *HHS Public access*.

«How menopause affects the brain», Lisa Mosconi, *TedWomen*, 2019.