

LES MALADIES NEUROLOGIQUES

Par Caroline Januel

Les maladies neurologiques regroupent sous cette même appellation des pathologies extrêmement variées. Ces atteintes lésionnelles du cerveau, de la moelle épinière, des nerfs périphériques ou des muscles entraînent des troubles moteurs et/ou cognitifs, voire psychiatriques. Ces maladies, chroniques et évolutives, sont aussi synonymes de ruptures : au niveau familial, professionnel, financier. Epilepsie, sclérose en plaques, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson..., ces maladies sont connues de tous et très présentes dans les médias. Leur prévalence est telle que chacun, ou presque, a ou a eu dans son entourage familial ou amical une personne touchée. Cependant, on ne peut que constater le contraste saisissant entre la présence de ces maladies dans la société et la méconnaissance de ce qu'elles sont, de leurs causes, de leurs mécanismes et des perspectives thérapeutiques.



Les causes des maladies neurologiques restent globalement mystérieuses : on reconnaît souvent des facteurs familiaux et/ou génétiques se conjuguant à des facteurs environnementaux ou liés à l'histoire de vie. Le risque de développer la maladie d'Alzheimer augmente linéairement avec l'âge à partir de 60 ans, mais ce n'est pas le cas des autres maladies neurodégénératives. Quant aux mécanismes intimes des maladies neurologiques, ils sont encore inégalement identifiés selon les maladies. Les liens entre les anomalies de connexion neuronale, les mécanismes de mort neuronale, de dégénérescence et les symptômes restent encore le sujet de discussions qui ne semblent pas près d'être closes.

Les stratégies thérapeutiques tentent de répondre par leur diversité au faisceau de symptômes de ces maladies. Mais en dépit des progrès prodigieux des neurosciences, on parle davantage de traitements symptomatiques, d'adaptation, de préservation de l'autonomie, que de guérison. Si ces prises en charge améliorent déjà le quotidien de milliers de patients, l'enjeu de la neuropharmacologie reste la mise au point des traitements curatifs. Les zones d'ombres entourant encore ces maladies nourrissent cet espoir et justifient les recherches fondamentales orientées vers l'étude des causes et des mécanismes intimes. Parallèlement, la découverte de la notion de plasticité cérébrale a permis d'imaginer la substitution de neurones sains aux neurones malades et d'envisager pour l'avenir des thérapies cellulaires. Mais au-delà du défi scientifique, les

maladies neurologiques, et en particulier les maladies neurodégénératives, proposent un autre défi à notre société : anticiper le vieillissement de la population qui ne manquera pas de s'accompagner de l'augmentation du nombre de malades. L'agglomération lyonnaise saura-t-elle relever ce double défi scientifique et sociétal ?

Les patients âgés atteints de la maladie d'Alzheimer ou de syndromes apparentés nécessitent une prise en charge globale (...) Il faudra dans les années à venir mieux définir le rôle de chacun, et ce qui relève des pouvoirs publics locaux et nationaux, des associations, des malades, de leur famille

Docteur Gilles Albrand, gériatre à l'Hôpital Antoine Charial, coordinateur médical de la Coordination de Gériatrie des HCL

Entretien réalisé le 4 mars 2006 par Caroline Januel

En mars 2004, la Fédération Alzheimer et Syndromes Apparentés (FASA) a été créée. En quoi consiste-t-elle ?

La FASA a été créée sous l'égide de deux grandes disciplines des Hospices Civils de Lyon : la gériatrie et la neurologie. Les objectifs de cette instance sont de définir une politique cohérente et homogène de diagnostic et de prise en charge des troubles cognitifs, d'organiser les collaborations entre les praticiens et les services hors HCL afin de fluidifier les circuits de prise en charge, de définir des protocoles communs pour le diagnostic, le suivi, la rééducation de la mémoire ou la stimulation des patients, de réaliser des actions de formations du personnel hospitalier et des médecins généralistes.

Quels sont les points forts et les points faibles de la région Rhône-Alpes concernant la prise en charge de patients Alzheimer ?

Il faut encore améliorer la prise en charge précoce. Il s'agit d'un plaidoyer pour un diagnostic précoce car il ouvre le champ de toute la filière de soins. L'entourage et les généralistes ont un rôle à jouer en sachant que les pertes de mémoire ne sont pas dues au vieillissement mais à la maladie. Il faut savoir consulter et nous invitons les patients à pousser les portes des neurologues, des gériatres, des psychiatres, des gérontopsychiatres. Certes, les délais d'accès aux consultations mémoire restent longs (2 à 3 mois d'attente à Lyon, parfois plus dans d'autres villes). Mais la Région Rhône-Alpes bénéficie de plusieurs « centres mémoire ». Ces établissements travaillent ensemble au sein du FARAP (Forum Alzheimer Rhône-Alpes des Professionnels en relation avec la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés). Il semble important aussi d'améliorer la lisibilité sociale. La séparation entre le sanitaire et le social coûte chère pour les patients atteints de maladies neurodégénératives. De très nombreux malades âgés affectés d'une maladie d'Alzheimer entrent en EHPAD du fait des conséquences de leurs maladies et ils se voient obliger de fournir un effort financier très important de plusieurs centaines d'euros par mois. Il en est de même pour de nombreuses aides au soutien à domicile. Il faudra dans les années à venir mieux définir le rôle de chacun, et ce qui relève des pouvoirs publics locaux et nationaux, des associations, des malades, de leur famille.

Malgré des progrès, la prise en compte actuelle du malade âgé dans notre société paraît insuffisante. Notre population vieillit, les problèmes risquent d'être de plus en plus importants...

La population âgée est très hétérogène, il est important de ne pas faire l'amalgame entre la population âgée et malade. On distingue schématiquement trois grands types de population âgée. La population avec un vieillissement réussi (ou harmonieux), une population âgée avec

un vieillissement usuel (ou vulnérable) et un groupe avec un vieillissement pathologique (fragile). Ainsi, il faudrait développer plusieurs politiques de la vieillesse : pour le premier groupe une politique de santé basée sur la prévention primaire, pour le deuxième groupe une politique de prévention primaire et secondaire, et pour le troisième groupe une politique de soins de prise en charge des grands états de dépendance. Actuellement, on constate l'absence de véritable système médico-social intégré permettant de répondre aux demandes de soins de l'ensemble des personnes âgées. Ceci vient en partie du fait que la France « socialise » les conséquences de certaines maladies comme la maladie d'Alzheimer. La dépendance induite par cette maladie relève pour toute en partie de la prise en charge sociale. Ces coûts sociaux sont énormes, à travers l'APA (allocation personnalisée pour l'autonomie), ils représentent une charge très importante pour les budgets des Conseils généraux.

La poussée démographique va rendre ces problèmes de plus en plus importants. La société a réellement besoin d'éclaircissement sur les stratégies futures. Les orientations ne sont pas très claires, le manque d'anticipation est réel. Voici, par exemple, quelques questions auxquelles il faudra répondre : faut-il développer les politiques d'implantations d'EHPAD (Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) ? Médicaliser les établissements existants ? Développer les services à domicile ? Augmenter le nombre de lits d'hospitalisations destinés à la gériatrie ? Etc.

Que peut-on espérer de la recherche pour le traitement de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés ?

Comprendre les pathologies et leurs mécanismes est nécessaire pour les contrôler, voire les guérir. Actuellement, nous pouvons distinguer trois grands axes de recherche. La recherche fondamentale est centrée sur la compréhension des mécanismes intimes de survenue de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés, s'y intègre également la recherche épidémiologique. D'autres recherches sont centrées sur le développement d'outils diagnostiques pour détecter plus finement et plus précocement la maladie. Ici, les pistes sont surtout biologiques et iconographiques. La recherche thérapeutique est centrée sur le développement de nouvelles molécules permettant de freiner l'évolution de la maladie. Il existe en sus de ces travaux fondamentaux et médicaux des axes de recherches d'ordre sociologiques et économiques. L'ensemble de ces travaux permet d'une part de progresser dans la connaissance de la pathologie et de son impact sur les patients et leur environnement, et d'autre part, d'élaborer des stratégies individuelles et collectives de prises en charge.

Retrouvez l'intégralité de l'interview sur www.millenaire3.com

Lorsqu'un dysfonctionnement cérébral survient...

Définir une maladie touchant le cerveau ou plus généralement le système nerveux central est délicat. Une première approche consiste à définir la maladie comme un dysfonctionnement d'un organe et donc d'une fonction. La seconde prend en compte la perception de l'individu et considère la maladie comme un état de l'organisme jugé non satisfaisant. Mais dans le cas des maladies du cer-

veau, les sensations de l'individu sont souvent altérées par la maladie : altérations du jugement, altérations des capacités de perception. Celles-ci sont parfois des symptômes mêmes de la maladie. Ces nuances expliquent en partie pourquoi deux spécialités médicales, la psychiatrie et la neurologie, traitent les maladies du cerveau.

■ Maladie psychiatrique ou neurologique ?

La neurologie moderne est née dans la seconde moitié du 19^e siècle avec l'essor de la nosologie¹. La neurologie se consacre aux maladies du système nerveux attribuables à une cause organique, telle que la destruction de la gaine de myéline dans la sclérose en plaques par exemple. La psychiatrie traite au contraire des maladies pour lesquelles aucune cause organique ne peut être identifiée. La psychiatrie a pris son autonomie peu à peu au cours du 20^e siècle. La découverte des médicaments dits psycho-

tropes, capables d'agir sur l'esprit, après la deuxième guerre mondiale a renforcé la distinction entre la psychiatrie et la neurologie. Les réformes universitaires après les événements de mai 1968 ont inscrit dans la durée la distinction entre ces grandes disciplines en créant des formations pour chacune. Ainsi, schématiquement, la psychiatrie traite les maladies de la pensée et la neurologie les maladies du système nerveux.

■ Une distinction à remettre en cause ?

Aujourd'hui, des praticiens semblent considérer que cette distinction marquée est néfaste et peu pertinente sur le plan clinique. Elle contribue en effet à priver chacune des deux disciplines de l'expertise et du savoir-faire de l'autre, notamment dans la conduite de l'examen clinique et du dialogue avec le patient. En outre, les progrès des neurosciences montrent que les différences s'estompent : les maladies psychiatriques peuvent certainement s'expliquer par des dysfonctionnements des réseaux neuronaux et des systèmes de communication moléculaire, même s'ils sont à ce jour méconnus. A contrario, les maladies neurologiques

peuvent s'exprimer par des troubles de la pensée relevant de la psychiatrie.

La psychiatrie est-elle amenée à disparaître au fur et à mesure des découvertes des fondements biologiques des maladies psychiatriques ? Cela paraît peu probable à moyen terme et même à redouter. La psychiatrie a développé de nombreuses approches originales et utiles de dialogue, de moyens thérapeutiques non médicamenteux que l'on regroupe sous le même terme de psychothérapie. Ce sont ces méthodes, peut-être autant que les hypothétiques fondements biologiques des maladies, qui marquent la distinction entre psychiatrie et neurologie.

Les maladies neurologiques, des affections très diverses dans leur mode d'expression comme dans leur prise en charge

Les maladies neurologiques se définissent par l'atteinte lésionnelle du cerveau, de la moelle épinière, des nerfs périphérique ou des muscles. Souvent chroniques, invalidantes, elles impliquent des prises en charge médi-

co-sociales importantes. Celles-ci exigent la coordination de nombreux acteurs, le soutien de l'entourage et un investissement financier important de la part des familles comme de la collectivité.

■ Une grande famille inégalement connue et reconnue

Une lésion du système nerveux peut provenir de causes très différentes qui permettent de classer les maladies neurologiques. On peut distinguer ainsi :

- les pathologies vasculaires, liées à des dysfonctionnements de l'irrigation cérébrale : obstruction d'une artère ou thrombose, hémorragie... La plus commune est l'accident vasculaire cérébrale ou AVC ;
- les dysfonctionnements neuronaux focalisés ou généralisés, comme les épilepsies ;
- les pathologies inflammatoires, telle que la sclérose en plaques (SEP) ;

- les pathologies tumorales, liées à l'existence d'une tumeur au cerveau ;
- les traumatismes, consécutifs à un choc de la boîte crânienne, de la moelle épinière ou des nerfs périphériques, qui entraînent des paralysies ;
- les maladies infectieuses, causées par l'entrée dans le système nerveux d'agent pathogène (virus, bactérie, prion) telle que la maladie de Creutzfeldt-Jakob ;
- et les maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique (ou maladie de Charcot).

1- Discipline médicale décrivant et classifiant les maladies

Zoom sur trois affections neurologiques

■ Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la 1^{ère} cause de handicap cognitif et physique chez l'adulte. On compte 130 000 nouveaux cas par an en France, 90% des patients conservent des séquelles physiques, cognitives ou psychologiques, plus de 50% des patients ne peuvent reprendre leur activité antérieure. Les AVC surviennent à la suite de l'occlusion d'une artère à destination cérébrale et se caractérisent en général brutalement par une aphasie² ou une hémiplegie. La nature des fonctions perdues dépend de la zone précise du cerveau qui a été lésée. Il n'y a pas de régénération de la région lésée, les mécanismes de la récupération fonctionnelle sont encore mal connus mais reposent sur la plasticité cérébrale. Une fois sur deux, des alertes précèdent, de quelques minutes à quelques heures, les infarctus cérébraux : il s'agit d'accidents ischémiques transitoires (baisse de la vue, dérobement d'un membre, vision double ou trouble de l'équilibre...) qui ne doivent pas être ignorés.

■ Les épilepsies touchent 500 000 personnes en France dont 250 000 enfants de moins de 20 ans. L'épilepsie est l'expression d'un fonctionnement anormal, aigu et transitoire de l'activité électrique du cerveau qui se traduit par des crises. Les données récentes obtenues grâce à la magnéto-encéphalographie (MEG), la tomographie par émission de positons (TEP), la spectrométrie de résonance (SRM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'expérimentation animale démontrent l'hétérogénéité et la complexité de cette maladie. C'est pourquoi il convient de parler des épilepsies. Malgré l'importance des récentes découvertes, les épilepsies restent des affections handicapantes et parfois synonymes d'exclusion sociale.

■ La sclérose en plaques (SEP) est la seconde cause de handicap neurologique chez l'adulte jeune. La SEP touche 60 000 personnes environ en France, et débute le plus souvent entre 20 et 30 ans. C'est une maladie inflammatoire du système nerveux central, qui entraîne une destruction de la gaine de myéline entourant les axones. Cette dégradation entraîne un ralentissement ou un blocage de la conduction nerveuse, qui est à l'origine des symptômes. Ceux-ci sont très variés selon la localisation de la lésion : les plus fréquents sont visuels, sensitifs, moteurs et urinaires.

■ Comment traiter des maladies aux causes et aux mécanismes physiopathologiques méconnus ?

Prévention et prise en charge d'urgence : deux leviers pour vaincre les accidents vasculaires cérébraux

Certains facteurs de risque de l'AVC sont connus et communs aux maladies cardiovasculaires : hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, sédentarité, tabagisme. En éliminant ces facteurs de risques, 50% des AVC pourraient être évités. En 2004, la présidente de la Société Française de Neurologie, M-G. Bousser a tiré une sonnette d'alarme lors du 8^e congrès de l'EFNS (European Federation of Neuro-logical Societies) : les syndromes métaboliques³, multipliant par trois le risque d'AVC, sont de plus en plus fréquents. Chaque année en France, 50 000 personnes meurent des suites d'un AVC.

Une prise en charge rapide est cruciale pour limiter les séquelles. A l'image des pays anglo-saxons, des centres d'AVC ou « stroke center » sont mis en place en France. Il s'agit d'unités médicales comprenant des médecins urgentistes, des neurologues, des infirmières, des kinésithérapeutes qui peuvent prévenir, soigner et rééduquer les malades. Ils sont encore peu répandus dans l'Hexagone. Dans la région lyonnaise, une organisation de ce type existe : un système d'urgence « SOS AVC » prend en charge les urgences neurovasculaires, il s'agit de six lits de soins intensifs faisant partie de l'unité 201 de l'Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer. Les différents services d'urgences assurent toujours une grande partie des prises en charge des urgences neurovasculaires.

L'espoir de la chirurgie pour certaines épilepsies partielles pharmacorésistantes

On reconnaît une prédisposition génétique aux épilepsies : une minorité serait due à un seul gène, la majorité serait multifactorielle. L'étude de l'incidence des facteurs génétiques des épilepsies fait partie des axes des recherches développés actuellement, de même que la recherche de nouvelles molécules anti-épileptiques. Aujourd'hui, traiter les épilepsies sous-entend essentiellement le traitement des crises, mais au moins 15%

des épilepsies sont pharmacorésistantes. Dans ce cas, la chirurgie, encore sous-utilisée en France, s'affirme comme un traitement approprié. L'offre de soins est limitée : 1000 à 2000 opérations sont conduites par an en France et on estime à plus de 10 000 le nombre de patients pouvant être opérés. Les techniques d'imagerie permettent de localiser les lésions, d'étudier la « disposition cérébrale » à l'épilepsie (images fonctionnelles intercritiques) et d'obtenir des instantanés des crises (images fonctionnelles critiques). Ces approches permettent de localiser avec précision et certitude la zone responsable des crises de manière à effectuer une chirurgie « sur mesure » de la zone épileptogène.

IDEE : le premier institut pluridisciplinaire européen dédié aux épilepsies de l'enfant et de l'adolescent

Regrouper un espace de soins, des laboratoires de recherche et des équipes de valorisation pour assurer le développement d'outils diagnostics et thérapeutiques : telle est l'ambition de l'Institut des épilepsies de l'enfant et de l'adolescent. IDEE souhaite en outre développer un centre de ressources ouvert à tous, professionnels, patients, familles, associations, grand public. Si l'Allemagne et l'Angleterre disposent déjà des tels centres très performants, IDEE sera le premier centre de cette ampleur dédié aux enfants et adolescents en Europe.

L'épilepsie touche 500 000 patients en France, 20 à 30% d'entre eux souffrent encore de crises d'épilepsie sévères et pharmacorésistantes. Ces crises ont des conséquences sous-estimées, médicales bien sûr, mais aussi sociales et psychologiques. Elles constituent un réel « handicap » (scolarité et recherche d'emploi difficiles, déplacements risqués...), nuisent à la qualité de vie et peuvent être un facteur d'exclusion sociale. Or, certaines épilepsies peuvent être guéries par la chirurgie. Un des objectifs d'IDEE est de diagnostiquer précocement les enfants et adolescents pouvant être opérés afin de préserver au mieux leur « capital cognitif ».

En Rhône-Alpes, 6 000 enfants et adolescents sont atteints et on enregistre entre 700 et 1000 nouveaux cas par an. L'ouverture d'IDEE est prévue pour 2008 à Lyon, sur le site du groupement hospitalier est.

Contact : Philippe Rylvlin - tél. 04 72 35 70 44
ryvlin@cermep.fr

2- Trouble du langage

3- Le syndrome métabolique est défini par cinq paramètres mais trois suffisent à porter le diagnostic : un taux de HDL-cholestérol (le « bon » cholestérol) bas, un taux de triglycérides élevé, une glycémie élevée, une tension artérielle modérément élevée et une surcharge pondérale.

Un programme « sur mesure » pour chaque patient atteint de sclérose en plaques

Les causes de la SEP demeurent inconnues. L'inflammation du système nerveux central pourrait être la conséquence d'une infection virale antérieure ou d'origine auto-immune, mais les éléments déclenchants et les antigènes, cibles de la maladie, ne sont pas encore identifiés. Les études épidémiologiques ont montré qu'il s'agissait d'une affection faisant intervenir des facteurs environnementaux et des facteurs propres à l'individu. Les formes familiales de la SEP existent mais sont rares. Enfin, il est vraisemblable que des facteurs génétiques jouent un rôle non seulement dans la prédisposition, mais aussi dans la sévérité de la maladie. Les traitements agissent surtout sur l'élément inflammatoire et visent à diminuer la fréquence des poussées.

La recherche sur la SEP explore de nombreux aspects : les différents processus de la maladie et les nouvelles thérapeutiques (étudiés par des outils d'imagerie et la banque de données Edmus) les causes de la maladie (génétique, neurovirologie, neuro-immunologie), etc. En outre, la SEP est une affection imprévisible qui génère des handicaps multiples ; ceux-ci constituent autant de sources de dépendance, d'inconfort et d'obstacles à une insertion acceptable dans la société. Ces handicaps sont évolutifs et bouleversent les projets personnels, familiaux et professionnels de jeunes adultes. Une approche multidisciplinaire est recommandée par les spécialistes tout au long de la maladie (annonce du diagnostic, aggravation des symptômes, réorientation professionnelle, perte d'autonomie...).

EDMUS : un programme puissant, initié et coordonné par une équipe lyonnaise

La sclérose en plaques (SEP) touche près d'une personne sur mille, soit 6000 Rhônalpins. Au cours des années 1990, soutenu par la communauté européenne, EDMUS (European database for multiple sclerosis) est né. Il s'agit d'une base de données regroupant l'histoire de patients atteints de SEP : les symptômes, l'évolution de la maladie, les traitements... En octobre 2005, 20 000 patients français étaient répertoriés. 210 services de neurologie, répartis dans 29 pays, alimentent cette base. La coordination de ce programme est assurée par le service de neurologie A de l'Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer de Lyon, qui est, entre autres, à l'origine du projet.

EDMUS a rendu possible des analyses statistiques de grande ampleur et a ouvert de nombreuses perspectives dans la connaissance de la SEP. L'analyse de la cohorte lyonnaise de 1844 patients a permis de comprendre l'origine du handicap neurologique. Les patients décrivent des poussées, de durée variable, tout au long de leur vie, qui correspondent à des lésions d'inflammation du cerveau. Celles-ci ont longtemps été tenues pour responsables de l'apparition du handicap neurologique. Or, un autre phénomène coexiste : une dégénérescence diffuse, régulière, continue et irréversible du cerveau des patients. Le cerveau d'un sujet malade perdrait 0,8% de son volume par an, soit le double d'un sujet sain. Cette progression serait plus déterminante que les poussées dans l'installation du handicap neurologique. En outre, l'âge jouerait un rôle déterminant dans l'évolution de la maladie. Ainsi, la SEP ne serait pas seulement une maladie inflammatoire, mais également une maladie dégénérative et peut-être, liée à l'âge.

Les médicaments actuels parviennent à éteindre les poussées et l'apparition de nouvelles lésions cérébrales, mais ne modifient pas réellement la progression de la maladie. Ces récentes découvertes permettent d'envisager des nouvelles stratégies thérapeutiques visant à freiner la dégénérescence du cerveau des patients atteints de SEP.

Contact : Christian Confavreux - tél. 04 72 68 13 10
christian.confavreux@chu-lyon.fr ; support@edmus.org
www.edmus.org

Les maladies neurodégénératives ont des exigences spécifiques

On assiste depuis 15 ans à l'augmentation de l'incidence des maladies neurodégénératives dans le monde occidental. Les maladies neurodégénératives sont liées à la dégénérescence progressive et souvent inéluctable de

tout ou d'une partie du système nerveux. Elles concernent en particulier nos aînés et impliquent des exigences spécifiques en terme de soins et de prises en charge.

■ Quand meurent les neurones

La maladie d'Alzheimer : une maladie liée à l'âge

La maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés frappent 5% des personnes de plus de 65 ans et 25% des personnes de plus de 80 ans. D'après l'étude Paquid, presque 800 000 personnes de plus de 75 ans seraient concernées en France. La maladie d'Alzheimer se définit par la présence dans le cerveau de plaques séniles (agrégats se déposant sur les neurones) et d'une dégénérescence neuronale. Celle-ci accompagne la perte progressive des fonctions cognitives. La maladie d'Alzheimer est une maladie évolutive, caractérisée par des périodes de stabilisation. Le déclin intellectuel est très variable d'un individu à l'autre (de un à quinze ans). La majorité des malades bénéficient d'un traitement par inhibiteur d'acétylcholinestérase, qui préserve le neurotransmet-

teur porteur d'information aux cellules nerveuses au stade précoce de la maladie. Ce traitement est généralement associé à une prise en charge médico-sociale.

L'examen post mortem est le seul élément permettant de poser un diagnostic rétrospectif. Mais il est possible d'envisager un diagnostic à partir des éléments suivants. Les pertes de mémoire graduelles, concernent au départ les faits récents puis progressivement les faits anciens et l'ensemble des mémoires. Ceci s'accompagne au moins d'un autre déficit cognitif qui peut toucher les fonctions instrumentales, les fonctions exécutives (raisonnement, planification, contrôle de l'exécution) ou les fonctions d'orientation spatio-temporelle. Une combinaison de tests cognitifs est utilisée pour identifier la maladie d'Alzheimer. L'imagerie cérébrale (IRM/TEP) peut per-

mettre dans un second temps de poser un diagnostic plus précis. En Rhône-Alpes, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est déterminé dans plus de 40 % des cas par un spécialiste, dans 27 % des cas par un généraliste, dans 12 % des cas par une consultation mémoire et dans 17 % des cas grâce à une association entre ces professionnels (UMRL, 2005).

La maladie de Parkinson : une maladie multiforme

La maladie de Parkinson se caractérise par une dégénérescence d'un petit noyau de neurones, facilitant normalement le flux d'informations. On observe un déficit en dopamine, le neurotransmetteur impliqué, qui entraîne un ralentissement des gestes, une réduction des gestes spontanés, une augmentation de la raideur des muscles,

un tremblement de repos et des troubles de posture. La maladie évolue en différents stades qui peuvent aboutir à des troubles locomoteurs majeurs, souvent accompagnés d'autres problèmes comme une démence, de la dépression, des troubles du sommeil, des troubles urinaires, digestifs, cardiovasculaires... Ces évolutions justifient une prise en charge pluridisciplinaire (neurologie, psychologie, kinésithérapie, orthophonie...). Les traitements médicamenteux actuels sont de type substitutif et/ou neuropréventif, ce dernier aspect étant de mieux en mieux connu et porteur de résultats cliniques. Il faut ajouter à cela des traitements symptomatiques, l'éducation et le soutien du malade et éventuellement la chirurgie de stimulation cérébrale. La maladie de Parkinson touche environ 1% des personnes de plus de 65 ans sans distinction de sexe.

■ Les causes des maladies neurodégénératives passées au crible

Des expositions à des molécules dangereuses

Peu d'hypothèses ont pu être validées par les études épidémiologiques. Une certitude existe dans la maladie de Parkinson : le déclenchement de la maladie par le MPTP, une substance formée au cours d'une méthode de synthèse de l'héroïne. Cette substance a une structure chimique proche de celle de plusieurs pesticides et en particulier de la roténone, utilisée notamment comme insecticide domestique. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, l'hypothèse toxique est supportée par le constat d'une augmentation des taux cérébraux d'aluminium, chez les patients. Mais cette hypothèse portant les soupçons sur l'eau, contenant de l'aluminium à forte concentration, reste encore largement discutée par la communauté scientifique. Enfin, il semble que des métaux lourds, en particulier le plomb, augmentent la fréquence des maladies neurodégénératives. Il est toujours difficile aujourd'hui de déterminer quelles molécules peuvent, en cas d'exposition prolongée, déclencher telle ou telle maladie.

Des raisons liées à notre histoire de vie

Des études ont suggéré que la survenue d'un traumatisme crânien augmente le risque de développer, plusieurs années après, une maladie neurodégénérative. Les grands sportifs ou les personnes ayant une profession demandant de gros efforts physiques sont nombreux parmi les malades atteints de sclérose latérale amyotrophique : l'idée est que la stimulation excessive des motoneurones lors de l'effort physique contribue à leur

dégénérescence ou bien encore que le manque d'oxygène facilite la survenue de la maladie.

Des facteurs familiaux et/ou génétiques

Il n'y a pas de règles générales pour les maladies neurodégénératives. Des formes familiales très probablement héréditaires, de toutes les maladies ont été décrites mais on ignore quel pourcentage de l'ensemble elles représentent. A l'exception de la maladie de Huntington, peu de ces formes familiales sont dues à un seul gène muté. Plusieurs mutations sur plusieurs gènes peuvent causer les maladies. Enfin, les spécialistes estiment que de multiples gènes de prédisposition à chacune des maladies neurodégénératives existent mais qu'ils restent à identifier. Ceci conforte le rôle non négligeable de facteurs environnementaux sur les sujets prédisposés.

Des maladies liées au vieillissement ?

Le risque de développer la maladie d'Alzheimer augmente linéairement avec l'âge à partir de 60 ans, mais ce n'est pas le cas des autres maladies neurodégénératives. Très rares avant 30 ans, elles deviennent de plus en plus fréquentes, jusqu'à un pic aux alentours de 55 ans, suivi d'un déclin à mesure que l'on avance vers le grand âge. Une augmentation du nombre de malades est néanmoins attendue dans les années à venir en raison d'une augmentation de l'espérance de vie de la population, y compris celle des sujets malades, et d'un diagnostic plus précoce.

■ Une prise en charge médico-sociale personnalisée à développer

La prise en charge médico-sociale prend toute son importance pendant la période durant laquelle la maladie s'installe et évolue, caractérisée par l'aggravation des symptômes cognitifs et l'installation des troubles psychomoteurs. Elle englobe des interventions à domicile (aides et services), des possibilités d'accueil entre la vie à domicile et l'institutionnalisation (accueil de jour, hôpital de jour, hébergement temporaire) et des interventions de soutien psychologique, destinées au patient et à « l'aidant » (groupes de paroles, programmes psycho-éducatifs).

La mise au point de la prise en charge médico-sociale dépend de nombreux facteurs : du niveau de dépendance du patient, de la capacité de son entourage à faire face à

la maladie, mais aussi de la situation financière, de l'adhésion du patient et de son entourage, de la disponibilité des services d'aides et de soins à domicile. Ce dernier point paraît crucial et représente un obstacle majeur à la prise en charge à domicile. D'après l'enquête réalisée par l'UMRL Rhône-Alpes (2005), 58,4% des généralistes déclaraient insuffisante la collaboration entre les acteurs sociaux et médicaux dans la prise en charge à domicile des patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Une véritable réflexion, tant sur la qualité que sur l'offre des prises en charges adaptées semble nécessaire. Rappelons que d'après les estimations, la France comptera en 2050 plus de 11 millions de personnes âgées de plus de 75 ans et près de 5 millions de plus de 85 ans, soit trois

fois plus qu'aujourd'hui. Le nombre de patients atteints de maladie d'Alzheimer ou de syndromes apparentés sera vraisemblablement augmenté. Aurons-nous assez de

professionnels, infirmiers, kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues, assistantes sociales, aides ménagères..., pour les accompagner ?

Des espoirs du côté de la prévention ?

Les recherches dans le domaine de la prévention des maladies neurodégénératives sont beaucoup moins développées que celles concernant les maladies cardiovasculaires. Des recommandations de bonne hygiène de vie sont généralement formulées : un exercice physique quotidien, l'absence de stress, l'équilibre affectif et social, une nutrition équilibrée favorisent un bon maintien des facultés cognitives. Le traitement de l'hypertension freinerait le développement de la maladie d'Alzheimer... La piste de la nutrition semble occuper davantage les chercheurs et notamment la consommation d'acides gras oméga-3. Le cerveau est un organe exceptionnellement riche en oméga-3. Ceux-ci semblent efficaces dans la prévention du stress, de la dépression et de la démence, notamment au cours de la maladie d'Alzheimer. D'après le Dr J-M. Bourre, ces premières études justifient que l'on tente de résorber l'insuffisance en oméga-3 dans le régime de la population française (moins de 50% des apports conseillés pour l'acide α -linoléique) par l'utilisation d'huile de colza ou de noix et la consommation de poissons gras sauvages. Le recul de l'apparition des premiers symptômes de la maladie par la prévention représente un réel espoir. Espérons que les neurosciences nous étonnent une fois de plus en confirmant ces résultats et remettent ainsi en cause les sombres prévisions relatives aux conséquences du vieillissement pour notre société.

Une médecine d'adaptation plutôt que de guérison

Plusieurs stratégies sont bien sûr déployées pour traiter les maladies neurologiques. Mais face au manque de traitements curatifs, il s'agit surtout de freiner la maladie et d'améliorer les conditions de vie du patient. Dans ce

domaine, l'apport des neurosciences dites « fonctionnelles », qui s'intéressent à la physiopathologie des maladies neurologiques, est incontestable.

■ La neuropharmacologie en difficulté face à la complexité des maladies neurologiques ?

Les traitements symptomatiques progressent et amélioreront incontestablement la vie de nombreux patients. Cependant, la neuropharmacologie se heurte à des difficultés telles qu'aucun médicament, ou presque, ne peut prétendre à ce jour guérir une maladie du cerveau en agissant sur ses causes. Trois raisons peuvent expliquer cela.

Tout d'abord et malgré d'importants progrès dans la compréhension des mécanismes intimes de ces maladies, il reste encore de nombreuses zones d'ombre. Celles-ci permettent néanmoins d'espérer des connaissances nouvelles et de nouveaux médicaments.

Ensuite, un manque de collaboration entre chercheurs en neurosciences et cliniciens a été constaté et cette recommandation formulée : les maladies neurologiques ne doivent plus être du seul ressort de la clinique.

Enfin, la mise au point d'un médicament est toujours un processus complexe, mais il semble que les maladies neurologiques posent en plus des problèmes spécifiques.

Par exemple, le manque de modèles animaux de ces pathologies complexifie les études précliniques car les symptômes de ces maladies sont le plus souvent très incomplètement reproduits chez l'animal. Le développement de médicaments contre les maladies neurodégénératives semble en particulier poser problème. La phase 1 d'une étude clinique, qui étudie la tolérance et le métabolisme chez des volontaires sains, fait majoritairement appel à des sujets jeunes. Or, les maladies neurodégénératives surviennent majoritairement après la cinquantaine, les paramètres physiologiques d'un jeune homme sont différents de ceux observés chez la personne d'âge mûr et la personne âgée. Les autres étapes rencontrent aussi des difficultés et enfin, l'interprétation des résultats même est difficile : comment évaluer la neurodégénérescence du vivant du malade ? Seuls le niveau cognitif et l'état neurologique (niveau du handicap par exemple) peuvent l'être.

■ Des thérapies issues des découvertes des neurosciences « fonctionnelles »

La stimulation intracérébrale : un outil dans le traitement de la maladie de Parkinson

La modulation de l'activité neuronale par stimulations cérébrales électriques au moyen d'électrodes implantées chirurgicalement s'est développée en France au cours de la dernière décennie sous l'impulsion d'une équipe française, celle des Professeurs Benabid et Pollak à Grenoble. A court comme à moyen terme, cette technique est satisfaisante pour l'akinésie⁴ et la rigidité dans la maladie de Parkinson. Les techniques de neuromodulation ont depuis été développées : il s'agit d'une stimulation haute fréquence qui présente des avantages importants. C'est une technique réversible en cas d'effets indésirables : les

électrodes peuvent être retirées sans dommage pour le patient. Elle permet également de moduler au cours du temps les effets thérapeutiques (en agissant sur les paramètres et/ou les sites de stimulation).

Deux bémols peuvent être apportés cependant. Ces dispositifs sont à visée symptomatique, l'enjeu pour l'avenir est de trouver des démarches prophylactiques. De nombreuses questions sont encore sans réponse : comment agissent ces stimulations sur le plan cellulaire voire moléculaire ? Quels sont les effets de ces stimulations sur le fonctionnement cérébral ? Comment allier les approches neurochirurgicale et pharmacologique ?

4- Difficulté ou impossibilité à réaliser les mouvements volontaires.

Les thérapies cellulaires : remplacer les neurones malades

Ces approches ne sont envisagées que depuis l'apparition du concept de neuroplasticité qui a émergé au début des années 1980 : tous les neurones ont la capacité de modifier tout au long de leur vie leur structure, leur production et leur contenu moléculaire ainsi que leurs connexions en fonction des facteurs environnementaux. Il est donc possible de substituer aux neurones malades des neurones sains. Des expériences ont confirmé la rationalité d'une telle approche dans le cas de la maladie de Parkinson. Des essais cliniques de transplantation de tissus fœtaux ont été réalisés : des neurones greffés survivent dans le cerveau de patients et prennent la fonction des neurones perdus au cours de la maladie. Une réduction des symptômes a été observée chez certains patients.

Mais disposer de neurones sains est complexe : la difficulté d'accès au tissu fœtal et les problèmes éthiques soulevés nécessitent le développement de sources alternatives de cellules. C'est pourquoi les travaux actuels se tournent vers la recherche de cellules souches dans des tissus adultes. Des nombreuses équipes travaillent sur les cellules souches de la moelle osseuse et celles du système nerveux central de l'adulte. Peut-on espérer des

thérapies réalisées à partir de cellules souches adultes à l'avenir ? De nombreux problèmes demeurent. On ne sait pas encore choisir précisément le destin cellulaire des cellules souches : comment, dans ces circonstances, traiter les maladies cérébrales ? Comment prélever des cellules souches, les multiplier in vitro puis les greffer ? Comment une cellule souche neuronale trouve-t-elle sa cible ? Comment devient-elle un neurone fonctionnel ?

En France, seulement sept équipes de recherche travaillent sur les cellules souches. C'est le cas de l'unité Inserm U371, appartenant à l'Institut Fédératif de Neurosciences, qui travaille sur l'identification des gènes impliqués dans l'auto-renouvellement et la différenciation des cellules souches humaines en neurones dopaminergiques (neurones endommagés dans la maladie de Parkinson).

Les espoirs pour le traitement de certaines maladies neurologiques sont bien fondés. Mais dans la maladie de Parkinson, une seule catégorie de neurones est touchée, le remplacement ciblé est donc une approche pertinente. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, la population neuronale affectée est moins bien définie, l'intérêt d'une thérapie cellulaire paraît beaucoup moins évident à ce jour.

■■■ Informez-vous

→ Articles

Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease.

Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A, Pedersen NL. Arch Gen Psychiatry. 2006 ; vol 63(2), p168-74.

Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort.

Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF; PAQUID. Rev Neurol (Paris). 2003 ; vol 159(4), p 405-11.

De nouvelles perspectives dans le traitement de la sclérose en plaques.

Chouteau M, Isotopes. 2006 ; vol 42.

Acides gras w-3 et troubles psychiatriques.

Bourre J-M, Médecine Sciences. 2005, vol 21, p 216-21.

→ Ouvrages

Quand meurent les neurones ?

Camu W & Chevassus-au-Louis N, éditions Dunod, 2003
Un neurologue et un journaliste scientifique apportent des informations claires et concises relatives aux maladies neurologiques : les progrès et les limites des connaissances et des possibilités thérapeutiques.

Neurosciences et maladies du système nerveux

Rapport sur la science et la technologie, Académie des sciences, coordinateur : Henri Korn, éditions Tec & Doc, 2003

Un bilan de l'Académie des sciences sur les évolutions récentes des neurosciences en France.

→ Sites et médias

www.anaes.fr

Site présentant la Haute autorité de santé (HAS), représentant notamment les missions de l'Agence nationale d'ac-

créditation et d'évaluation en santé (ANAES), celles de la Commission de la transparence et de la Commission d'évaluation des produits et prestations. La HAS est un organisme d'expertise scientifique, consultatif, public et indépendant. Le site permet une recherche thématique et l'accès aux recommandations formulées par la HAS.

www.fondation-epilepsie.fr

Site de la Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie.

www.francealzheimer.org

Site de l'association France Alzheimer et maladies apparentées. Le site s'adresse à tous les publics : les malades, les familles, soignants et amis, les professionnels de la médecine, les chercheurs et les médias.

www.franceparkinson.fr

Site de l'association France Parkinson.

www.frc.asso.fr

Site de la Fédération pour la recherche sur le cerveau (FRC).

Créée en 2000, la FRC regroupe les cinq associations et fondations reconnues d'utilité publiques qui se préoccupent de la SEP (ARSEP et NAFSEP), de la maladie de Parkinson (France Parkinson), de la maladie d'Alzheimer (France Alzheimer), d'épilepsies (Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie) et de la sclérose latérale amyotrophique (ARSLA). La FRC a pour ambition de favoriser le croisement des recherches aujourd'hui sectorisées par pathologies et de sensibiliser davantage le grand public aux maladies neurologiques.

www.unisep.org

Site de l'Union pour la lutte contre la sclérose en plaques. L'UNISEP fédère les deux plus grandes associations dédiées à la SEP: l'ARSEP (Association pour la recherche sur la sclérose en plaques) et la NAFSEP (Nouvelle association française des sclérosés en plaques).