

Fragile mémoire : Des oublis liés à l'âge à ceux causés par la maladie d'Alzheimer

Christine Bastin

GIGA-CRC Human imaging & Département de Psychologie

Université de Liège

Publié sur PsyArXiv

<https://doi.org/10.31234/osf.io/5rxq8>

Je suis psychologue de formation et chercheuse FNRS depuis 2013. Actuellement, j'ai le titre de maître de recherche. Je travaille au GIGA - Centre de recherches du Cyclotron et au Département de Psychologie de l'Université de Liège. Dans la recherche, le travail d'équipe est fondamental. J'ai la chance d'être bien entourée par mon équipe Mémoire, que voici.



Je tiens aussi à remercier tous les organismes qui soutiennent financièrement nos recherches (FNRS, Uliège, Stop Alzheimer, Fondation Roi Baudouin, Fonds Léon Frédéricq, Alzheimer Association...).

1. Introduction

« J'ai l'impression que j'oublie tout ». « Je passe mon temps à chercher mes clés/mes lunettes/mon téléphone... ». « Je vais dans une pièce chercher quelque chose mais souvent je ne sais plus ce que viens chercher ». « Ma femme/mon mari se plaint que j'oublie ce qu'elle/il me dit ». « Je trouve que ma mémoire n'est plus aussi bonne qu'avant. Ai-je une maladie

d'Alzheimer ? ». Voici ce que beaucoup de personnes me disent quand elles savent que j'étudie la mémoire. Peut-être vous posez vous les mêmes questions.

Avec ce texte, mon but est triple. Premièrement, je voudrais vous expliquer comment la mémoire fonctionne pour que vous compreniez pourquoi ces difficultés arrivent et pourquoi elles sont souvent normales. Il faut que je précise que je vais surtout parler d'une forme de mémoire, celle qui est concernée par les oublis mentionnés ici. C'est la mémoire épisodique. Elle nous permet de nous souvenir des événements que nous vivons personnellement, qu'ils soient banals, comme se souvenir de ce que l'on a mangé la dernière fois que l'on est allé au restaurant, ou plus exceptionnel, comme des anecdotes de nos vacances. Mon deuxième but est de vous décrire comment cette mémoire évolue brièvement au cours de la vie, notamment lorsque l'on est plus âgé, et d'évoquer différents éléments qui la perturbe, sans pour autant que l'on ait une maladie de la mémoire. Et troisièmement, je parlerai de la maladie de la mémoire qui effraie le plus : la maladie d'Alzheimer, en distinguant 2 moments. D'abord, le moment où la maladie d'Alzheimer est visible au travers de ces symptômes les plus courants. Puis, en remontant dans le temps, le moment où les symptômes ne se sont pas déclarés, mais qui est un moment critique car c'est celui où les spécialistes pensent pouvoir agir.

2. Le fonctionnement de la mémoire

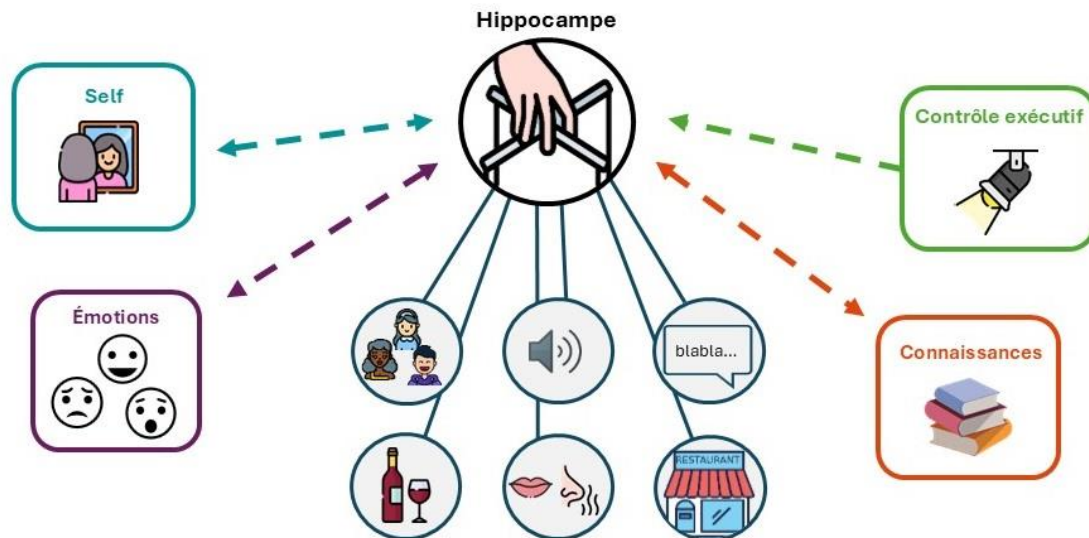
On a tendance à penser que la mémoire est une fonction aussi évidente et facile que marcher, entendre ou respirer. Souvent, on la tient pour acquise. On croit que l'on va photographier mentalement tout ce qu'on vit, que l'on stocke le film de notre vie dans notre cerveau et qu'il suffit de rejouer ce film dans notre tête pour nous rappeler fidèlement ce qui s'est passé. En réalité, il n'en est rien. En réalité, la mémoire est une fonction complexe qui dépend de nombreuses régions cérébrales, chacune jouant un rôle particulier. Je vais vous expliquer cela en détail dans un instant. Mais avant, il faut que je neutralise une autre croyance intuitivement ancrée en nous. C'est l'idée que le but de la mémoire est de nous souvenir des événements pour garder une trace du passé. La nature ne nous a pas doté d'un cerveau qui mémorise tout ce qui se passe dans notre vie. Au contraire, notre cerveau, et en particulier le réseau cérébral dédié à la mémoire, est fait pour que l'on n'oublie.

Passons en revue les acteurs clés du fonctionnement de la mémoire. Pour décrire leur action, il faut considérer les 3 phases de la mémoire : encodage, consolidation, et récupération. L'encodage : C'est le processus qui entre en jeu au moment où on vit un événement et où commence son inscription dans le réseau de la mémoire. La consolidation renvoie aux processus qui vont permettre qu'un souvenir reste ancré pour une certaine durée. Cela va de quelques minutes, quelques heures à toute la vie. Et la récupération est le moment où les régions de la mémoire vont permettre de ramener à notre conscience le souvenir d'un événement passé.

2.1. Encodage

Les événements que l'on vit sont composés de plusieurs éléments qui sont perçus et traités dans des régions spécialisées du cerveau. Prenons un exemple concret. Vous êtes au restaurant avec un ami. Pendant que vous vivez ce repas, votre cerveau utilise les régions dédiées au traitement des visages pendant que vous regardez votre ami, au traitement des sons et des mots pendant que vous l'écoutez, au traitement des objets pendant que vous utilisez les couverts, regardez le

vase et la bouteille de vin, au traitement des sensations comme le goût pendant que vous mangez, et au traitement du contexte qui vous entoure, telle que la configuration du restaurant où vous êtes. Pour que tous ces éléments deviennent potentiellement un souvenir et soient encodés, l'hippocampe crée un code qui relie tous ces éléments entre eux. Ensemble, ils vont



représenter ce moment particulier au restaurant avec ses sensations, les conversations, et cetera.

Pour renforcer ce code du souvenir de ce repas au restaurant et lui donner une chance de durer, il faut qu'interviennent les autres régions du réseau. Il faut tout d'abord que l'on accorde suffisamment d'attention à l'événement. Comme un projecteur, les processus de contrôle exécutif, dépendant notamment des régions frontales, orientent l'attention et mobilisent nos ressources pour mettre l'événement suffisamment en lumière. Si pendant tout le repas avec notre ami, on a la tête ailleurs, il y a peu de chances qu'on crée un souvenir durable.

La probabilité que le code de l'événement dans l'hippocampe dure est aussi déterminé par l'importance personnelle et émotionnelle de l'événement. Par exemple, si vous avez organisé ce repas pour fêter quelque chose d'heureux, comme l'anniversaire de l'un de vous ou une réussite, il y a beaucoup de chances de garder un souvenir durable du repas. Le souvenir aura plus de chance d'être bien encodé que s'il fait partie d'une routine, par exemple, vous mangez ensemble tous les vendredis. Le fait qu'un événement soit lié à une émotion, qu'elle soit positive ou négative, augmente énormément ses chances qu'il soit bien encodé. Et quant à l'importance personnelle, c'est un principe organisateur fondamental de la mémoire. Le self ou le soi représente notre identité, qui nous sommes, quelles sont nos valeurs et nos objectifs dans la vie. Nous opérons un tri continu dans les événements vécus pour ne garder en mémoire que les événements qui sont cohérents avec le self. C'est pour ça que l'oubli est inhérent, puisque tout ce qui n'est pas cohérent avec le self sera oublié.

Enfin, en toile de fond de ce que l'on vit, il y a toutes nos expériences passées et nos connaissances générales. Cela aide à organiser nos souvenirs et à les renforcer, par exemple en créant un lien avec des événements similaires que l'on a déjà vécus. Dans notre exemple, le repas au restaurant peut évoquer d'autres repas et enrichir l'expérience avec des associations. Par exemple, si vous vous souvenez que les fois précédentes où vous êtes allés dans ce restaurant,

vous avez à chaque fois choisi les pâtes au menu, vous pourriez vous dire que cette fois-ci, vous prendrez une pizza. Cela créera le lien avec des événements passés.

Avec ce repas au restaurant, j'ai pris l'exemple d'un événement qui a de grandes chances d'être bien encodé et de rester gravé dans la mémoire pour un long moment. Mais souvent, les critères ne sont pas remplis. Dans beaucoup de cas, les événements ne sont pas encodés et donc on les oubliera tout de suite. Très souvent, c'est parce qu'ils ne reçoivent pas assez d'attention. Plusieurs exemples d'oubli que j'ai donnés au début entrent dans cette catégorie.

Imaginez que vous rentrez chez vous avec des sacs de course et la clé de la maison à la main. Vous êtes un peu encombré.e par les sacs. Pour être plus à l'aise, avant de les amener à la cuisine, vous jetez les clés sur la table basse du salon. Mais vos pensées sont toutes accaparées par l'urgence de mettre les produits frais au frigo le plus vite possible. Il y a fort à parier que plusieurs heures plus tard, vous chercherez partout dans la maison après vos clés, sans vous rappeler où vous les avez mises. C'est souvent le même scénario quand on cherche des objets comme ses clés, ses lunettes, son téléphone portable. Souvent, on les a déposés dans un endroit aléatoire, sans y prêter attention. La trace mnésique de l'action n'a donc eu aucune chance d'être fixée par l'hippocampe. Pour cela, il y a 2 solutions. Premièrement, lorsque vous déposez un objet, focalisez votre attention sur le geste. Vous pourriez même vous dire : « Attention, je mets les clés sur la table du salon ». Mais avouons que ce n'est pas toujours faisable. La 2e solution est peut-être la meilleure. Il faut créer un automatisme en mettant toujours les objets à la même place. Par exemple, prévoyez une boîte à clés à l'entrée et prenez l'habitude de toujours y mettre votre clé. Ainsi, vous n'aurez plus besoin de votre mémoire épisodique pour retrouver les objets. Sans le moindre effort cognitif, vous saurez où ils sont et vous les trouverez là où ils sont toujours.

Le contrôle exécutif permet aussi de résister aux interférences. Quand on oublie pourquoi on est allé dans une pièce, le plus souvent, c'est parce que quelque chose d'autre a captivé notre attention. Par exemple, quelqu'un nous a parlé pendant le trajet, ou il suffit même d'avoir pensé à quelque chose d'autre pendant quelques secondes. Sans le projecteur sur l'événement et son maintien dans le foyer de notre attention (ici, le moment où on se dit « je dois aller chercher un tournevis dans la cave »), le souvenir de celui-ci s'efface tout de suite.

Enfin, une des raisons possibles au fait d'oublier ce que quelqu'un nous a raconté ou ce que l'on a entendu à la radio par exemple, c'est qu'on n'y a pas prêté suffisamment attention. Nos vies sont bien remplies et nous avons souvent des préoccupations en tête. Si par exemple, votre conjoint vous dit : « Demain soir, nous sommes invités chez Pierre » et qu'en même temps vous repensez à un problème non résolu au travail, vous n'encoderez pas l'information. Dans le même ordre d'idées, ne dites jamais rien d'important que vous voudriez que la personne retienne si cette personne est en train de regarder son téléphone. Les smartphones sont des aimants à attention. Quelqu'un qui est absorbé ainsi n'encodera aucune information extérieure à son centre d'attention.

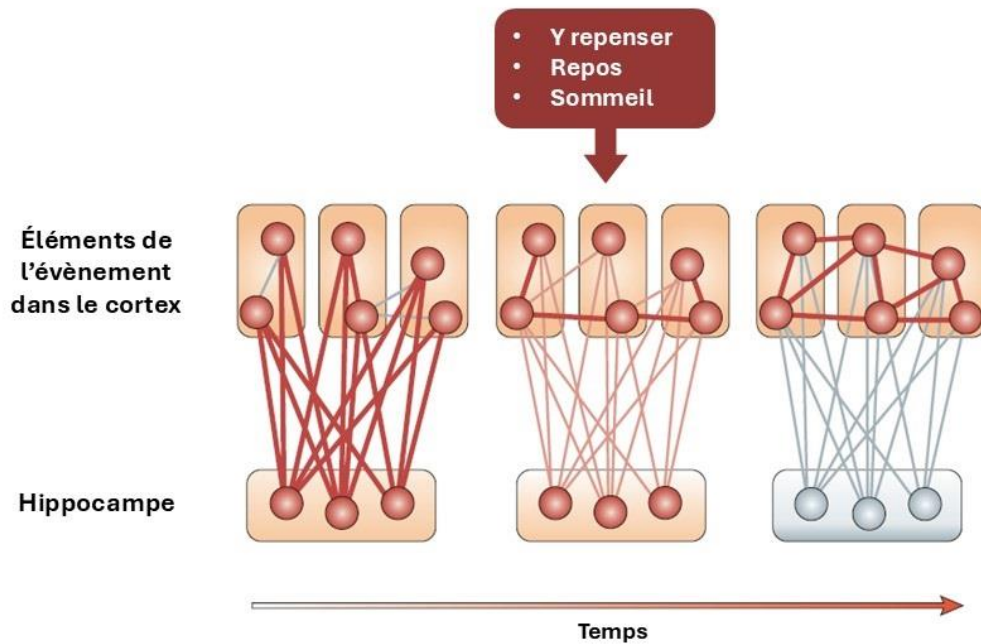
Voici donc déjà un mécanisme tout à fait normal des oublis : nous formons des souvenirs durables uniquement pour les événements qui ont retenu suffisamment notre attention. Beaucoup d'événements sont oubliés aussi parce qu'ils n'ont pas d'importance pour notre self. La mémoire sert notamment à créer notre identité et inversement notre identité détermine ce dont nous nous souvenons. Si on reprend l'exemple d'un repas, il n'y a aucune raison de garder un souvenir durable de notre petit déjeuner, sauf s'il s'y est passé quelque chose d'important. Nous faisons continuellement un tri dans les événements pour n'encoder à long terme que ceux

qui sont utiles pour nous. Ce n'est donc pas étonnant que vous oubliez beaucoup de choses d'importance moindre.

Enfin, il y a un dialogue constant entre les souvenirs d'événements individuels et nos connaissances plus générales. D'une part, souvent, nous n'avons pas besoin de nous rappeler chaque épisode précis que l'on a vécu, mais plutôt un schéma général qui se répète. Par exemple, vous garderez en mémoire les grandes étapes à faire lorsque vous prenez un train. Il n'est pas utile de se rappeler chaque fois que vous avez pris un train pour cela. D'autre part, les connaissances générales peuvent aider à mémoriser un événement précis. Ceci s'applique notamment aux étudiants. Lorsque vous étudiez une matière, ce sera plus facile d'en mémoriser les détails précis si vous arrivez à les accrocher à d'autres choses que vous avez apprises.

2.2. Consolidation

Une fois passée l'étape de l'encodage, le fait qu'un souvenir va rester gravé très longtemps dans votre mémoire dépend de la consolidation. Cela repose sur la réactivation du code par l'hippocampe. Chaque fois que le code d'un événement est réactivé, le lien entre les éléments qui composent l'événement se renforcent. Au fil des réactivations, les éléments sont solidement liés les uns aux autres et on n'a plus besoin du code d'accès de l'hippocampe. La réactivation a lieu chaque fois que l'on repense à un événement. Pour les étudiants à nouveau, c'est pour cela qu'il est important d'étudier plusieurs fois une matière. C'est la répétition qui renforce le souvenir. La réactivation a également lieu de manière automatique pendant le sommeil. Mes collègues qui travaillent sur le sommeil ont montré que dormir est indispensable pour consolider ses souvenirs. Pour les étudiants encore, veillez toujours à avoir une bonne nuit de sommeil avant un examen. Cela aidera à consolider ce que vous avez étudié. Passer une nuit blanche la veille d'un examen pour encore réviser n'est pas une bonne idée. Par ailleurs, ce rôle du sommeil dans la consolidation explique en partie aussi pourquoi quelqu'un qui souffre de troubles du sommeil a souvent aussi des difficultés de mémoire. Récemment, on a aussi découvert qu'un moment de repos après avoir appris quelque chose favorise sa consolidation, contrairement à une situation où nous entamons une autre activité tout de suite après l'apprentissage. Le surmenage, où on enchaîne énormément d'activités sans jamais souffler, va peser négativement sur votre consolidation des souvenirs et va favoriser l'oubli accéléré des événements.



2.3. Récupération

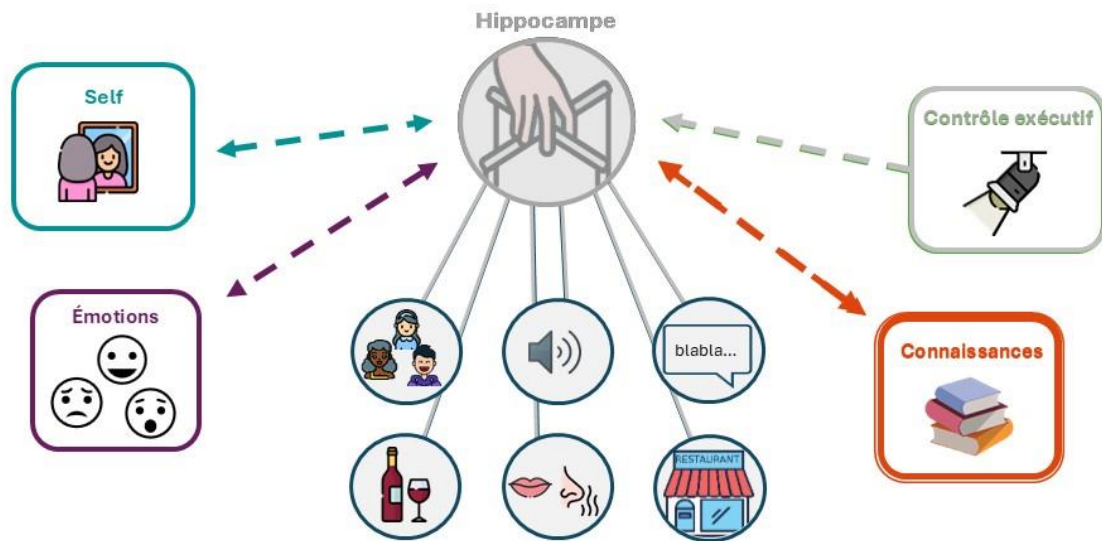
Une fois qu'un souvenir a bien été encodé et consolidé, il est ancré dans le cerveau. Pour le récupérer, il faut parfois trouver la bonne clé d'accès. Souvent tout part d'un élément isolé (par exemple, le visage de votre ami). La région des visages permet de réactiver le code spécifique de l'élément du restaurant dans l'hippocampe. L'hippocampe réactive alors tous les autres éléments du souvenir et vous pouvez vous rappeler tous les détails. Cela peut se faire de manière automatique, comme dans l'exemple célèbre de la Madeleine de Proust. Mais parfois, nous avons besoin de nos ressources attentionnelles pour réfléchir et trouver une stratégie pour créer la bonne clé qui va réactiver le souvenir que l'on recherche. De bonnes ressources attentionnelles sont alors indispensables pour cette récupération qui demande plus d'effort.

3. Changements mnésiques liés à l'âge

Depuis 20 ans, j'étudie avec mon équipe les changements liés à l'âge en mémoire épisodique. Certaines études montrent que l'efficacité de la mémoire commence à décliner dès l'âge de 40 ans. Mais nos études ont surtout regardé ce qui se passe à partir de 65 ans. Actuellement, nous commençons une étude pour cibler plus particulièrement la tranche 40-60 ans car c'est une tranche très peu étudiée.

Je vais d'abord vous parler du vieillissement normal avant d'aborder le cas de la maladie d'Alzheimer. Nos études et celles d'autres laboratoires ont à la fois regardé les processus de mémoire qui changent avec l'âge et le lien avec les changements au niveau du cerveau. Vous savez peut-être que le cerveau vieillit comme le reste du corps et que cela se marque par la mort de neurones, qui crée une atrophie de certaines régions du cerveau. Les deux régions les plus sensibles à la mort des neurones au cours du vieillissement sont l'hippocampe et les régions frontales. Donc, ce sont deux éléments clés du fonctionnement de la mémoire qui sont perturbés.

Changements mnésiques liés à l'âge



Lorsque nous avons comparé des groupes de personnes ayant entre 20 et 30 ans avec des groupes de personnes ayant entre 65 et 80 ans, nous avons constaté une diminution des performances de mémoire dans différentes tâches. Cela concerne les tâches où il faut se souvenir d'associations entre différents éléments. Par exemple, mémoriser le prénom d'une personne inconnue dont on montre le visage, ou mémoriser à quel endroit sur un écran un objet a été présenté, ou encore mémoriser à quel moment un mot a été présenté, par exemple au début d'une série ou au milieu. Nous avons observé aussi que les groupes de personnes plus âgées se souviennent moins souvent des détails précis des événements. Ces changements sont notamment liés à une diminution de l'efficacité de l'hippocampe à cause de la perte naturelle des neurones avec l'âge. L'hippocampe a donc plus de difficultés à créer le code qui relie les différents éléments pour faire un souvenir complet. Par ailleurs, la difficulté de créer des souvenirs riches est aussi due au fait que l'atrophie des régions frontales diminue l'efficacité du focus attentionnel, qui aide à bien encoder et à récupérer les événements vécus. Précédemment, j'ai donné des exemples où on oublie des choses parce qu'on n'a pas été suffisamment attentif. Avec l'âge, cela s'amplifie simplement parce que les régions frontales n'offrent plus l'apport attentionnel aussi efficacement qu'auparavant.

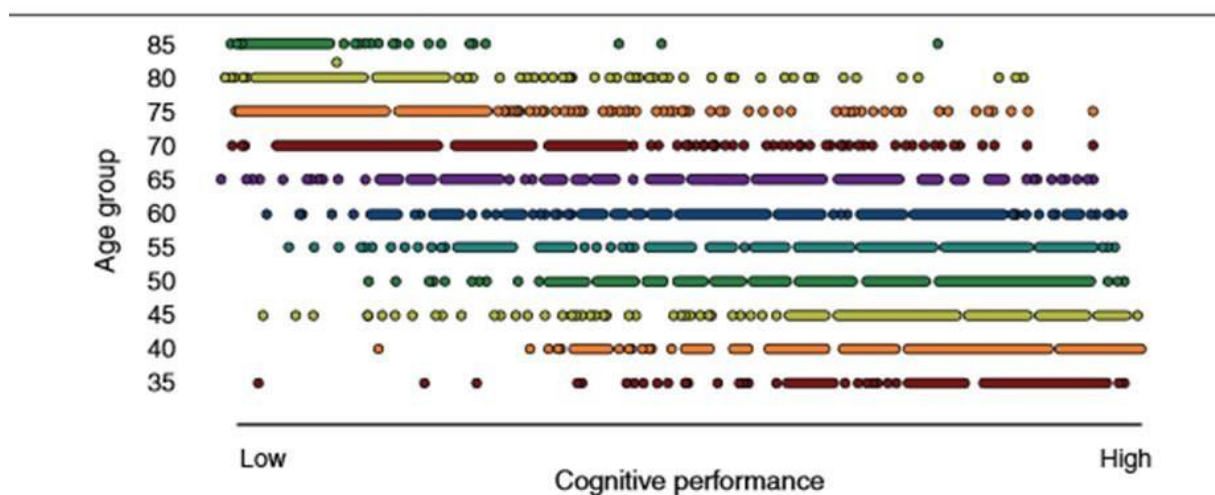
Par contre, les éléments eux-mêmes restent bien mémorisés. Nous avons ainsi constaté que si on demande aux participants de reconnaître un visage tout seul ou un objet tout seul, il n'y a aucune différence entre les personnes les plus jeunes et les personnes les plus âgées.

Il y a un aspect de la mémoire qui fonctionne mieux lorsqu'on est plus âgé. C'est notre stock de connaissances générales. Celui-ci s'est construit tout au long de la vie et il ne souffre pas de changements cérébraux dus au vieillissement. Ces connaissances préalables peuvent soutenir les souvenirs. Par exemple, nous avons observé dans nos études que la difficulté à apprendre des associations peut être contournée s'il existe un lien sémantique entre les éléments à associer. Par exemple, s'il faut mémoriser des paires de mots comme chat - lion, chaise - table, qui possèdent un lien, les personnes plus jeunes et les personnes plus âgées s'en souviennent aussi bien. De même, si on doit mémoriser que 2 objets vont ensemble lorsqu'ils ont une association

que l'on rencontre dans la vie de tous les jours, par exemple une brosse à dents et un tube de dentifrice, on n'observe aucun effet de l'âge sur les scores de mémoire pour ces associations. De plus, les personnes âgées se souviennent très bien, voire même mieux que les personnes plus jeunes, de l'essence même de l'événement, qui est stocké dans nos schémas.

En résumé, au cours du vieillissement, la nature de la mémoire change un peu avec des souvenirs moins riches en détails précis, mais plus solides en termes de sens général.

Quand je décris ce changement lié à l'âge, je parle d'une tendance moyenne. En réalité, il y a beaucoup de variabilité entre les personnes. De la même manière que nous n'avons pas tous des cheveux gris au même moment, le cerveau de chacun change de manière différente. À un même âge, certains ont l'esprit alerte et une mémoire très performante, alors que d'autres seront très confus et oublient beaucoup.



C'est ce que l'on voit sur ce graphique qui représente les performances cognitives (notamment de mémoire) de personnes de différents âges. Même si on voit globalement une moins bonne mémoire au fur et à mesure que l'âge augmente, certaines personnes âgées ont une plus mauvaise mémoire que les autres et certaines personnes âgées ont une mémoire aussi bonne que des personnes de 35 ans. D'ailleurs, cette variabilité existe tout au long de la vie. Nous ne sommes pas tous comparables en termes de capacité mnésique. Même très jeune, on peut avoir une mémoire moins efficace que la moyenne simplement parce que le cerveau de chacun est unique.

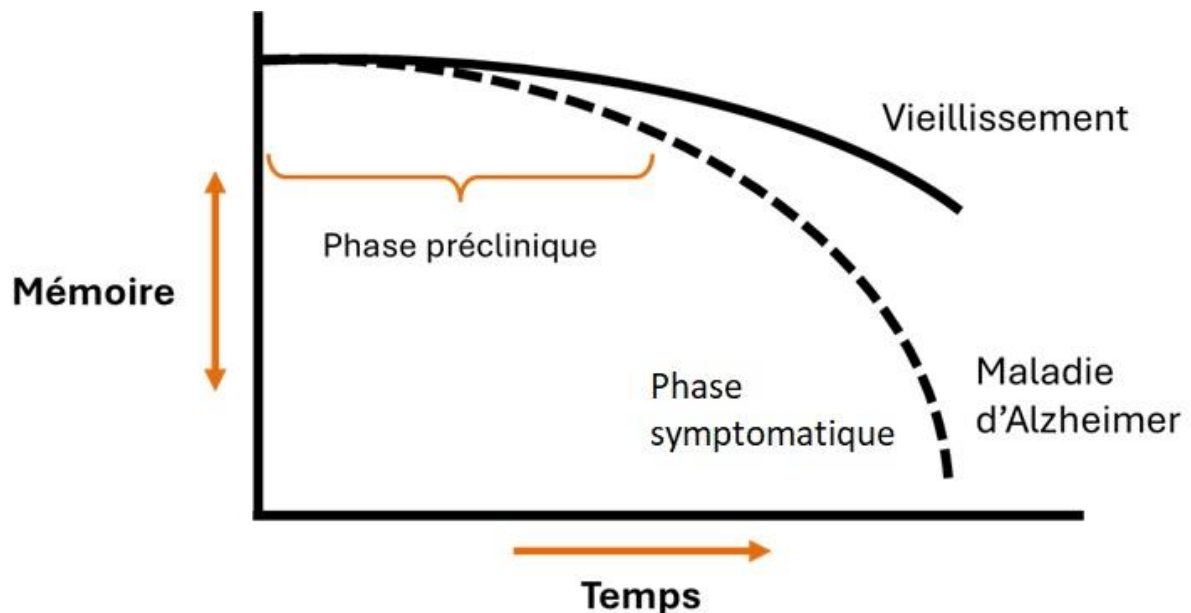
Dès le début de la vie, la variabilité dans l'efficacité du cerveau et donc de la mémoire est liée aux caractéristiques génétiques. Mais tout au long de la vie, beaucoup de choses vont contribuer à façonner notre cerveau et notre mémoire. Il y a par exemple les études que l'on fait et le métier que l'on exerce, le type de loisir que l'on pratique, plusieurs éléments du style de vie comme la pratique d'activité physique, l'alimentation, la consommation d'alcool, le tabagisme, et enfin l'état de santé avec notamment l'hypertension. Avec mes collègues du GIGA Centre de Recherche du Cyclotron, nous étudions les différents facteurs de vie qui ont une influence soit néfaste, soit protectrice sur la mémoire.

Récemment, nous avons reçu plusieurs personnes qui se plaignaient de leur mémoire. Nous avons proposé à ces personnes une IRM pour analyser la présence d'atrophie dans le cerveau, un

bilan neuropsychologique, avec plusieurs tests de mémoire, et un questionnaire sur différents éléments du style de vie mentionné ici. Nous avons observé que les difficultés de mémoire qui se manifestaient par des scores plus faibles que la norme n'étaient pas liées à une atrophie cérébrale plus importante, mais à la présence plus fréquente de comportements comme une consommation importante d'alcool (par exemple 3 verres par jour) et la prise continue de somnifères et d'anxiolytiques. L'adage « un esprit sain dans un corps sain » s'applique à ce résultat.

4. Les deux phases de la maladie d'Alzheimer

La forme la plus courante de la maladie d'Alzheimer apparaît à partir de 65 ans et commence par des difficultés de mémoire. Quand on analyse les difficultés de mémoire liées à la maladie d'Alzheimer, la recherche se penche sur les 2 moments de la maladie. Le moment qui correspond à la présence de symptômes bien visibles s'appelle la phase clinique. Le moment avant que les premiers symptômes n'apparaissent s'appelle la phase préclinique.



4.1. La phase symptomatique

La maladie d'Alzheimer est causée par des accumulations pathologiques de protéines amyloïdes et tau dans le cerveau, et à la mort accélérée des neurones. Cela touche tout le réseau de la mémoire, notamment l'hippocampe et les régions frontales. Si au tout début, les symptômes peuvent ressembler aux difficultés de mémoire que l'on rencontre avec l'âge, très vite, ils progressent et prennent une ampleur telle que cela se remarque par l'entourage.

Les oublis sont très fréquents et ils concernent tous les types d'informations. La personne touchée oublie ce qu'on vient de lui dire en quelques secondes. Si parfois elle s'en souvient, elle pourra confondre l'origine de l'information, par exemple penser qu'une personne a dit quelque chose alors qu'en fait c'est une autre personne qui a donné l'information. Elle n'encode plus bien les noms des nouvelles personnes rencontrées, et à un stade plus avancé, cela s'étend même aux personnes proches. Elle pourrait parler à des inconnus parce qu'elle confond les visages

connus et les visages inconnus. Les oublis peuvent entraîner des conséquences embarrassantes dans la vie quotidienne, voire dangereuse. La personne peut oublier de prendre ses médicaments ou oublier qu'elle les a déjà pris et re-prendre le cachet au risque de surdosage.

Cuisiner est plus laborieux, avec des difficultés à organiser les différentes étapes et des oublis d'ingrédients ou du temps de la cuisson. La personne oublie de payer ses factures et a besoin d'aide pour les démarches administratives compliquées. Les oublis rapides font qu'il devient difficile pour une personne souffrant de la maladie d'Alzheimer de suivre les conversations. Elle renonce à lire et à regarder des films car elle perd le fil et confond les personnages.

Le fait de chercher des objets, qui peut être banal chez tout le monde, comme je l'ai dit avant, prend une ampleur beaucoup plus importante. Souvent, on m'a raconté qu'une personne perd ses clés et les retrouve dans le frigo, ou cherche son portefeuille et le retrouve dans l'armoire à chaussures.

Le fait de chercher ses mots, ce qui arrive aussi à tout le monde, surtout lorsqu'on est fatigué ou préoccupé, devient très fréquent. Si on fait attention au discours d'une personne souffrant de la maladie d'Alzheimer, on entend beaucoup de « trucs » et de « choses », et il y a plus de pauses qu'habituellement.

Quand les symptômes sont là, il y a malheureusement peu de choses à faire. La pathologie a tellement envahi le cerveau que même si on trouvait un traitement médicamenteux qui enlève les pathologies amyloïdes et tau, ils ne seraient pas efficaces à ce stade. Par contre, cela reste utile de consulter un ou une neurologue car il/elle peut vérifier s'il y a une autre explication possible aux symptômes. Certains médicaments améliorent les capacités attentionnelles et ralentissent l'évolution de la maladie. Les équipes de neuropsychologues, logopèdes et ergothérapeutes peuvent aussi aider à mettre en place des routines pour limiter les conséquences sur la vie quotidienne.

4.2. La phase préclinique

Actuellement, l'attention des chercheurs est surtout orientée sur la phase préclinique. C'est lié à une découverte très importante. On a vu que les pathologies amyloïdes et tau commencent à apparaître dans le cerveau environ 20 ans avant l'apparition des premiers symptômes. Dès lors, tous les efforts des firmes pharmaceutiques se focalisent sur cette période, car les médicaments pouvant enlever la pathologie amyloïde et tau du cerveau ne peuvent être efficaces que lorsque la pathologie ne fait que débiter.

Nous, neuropsychologues, avons aussi notre rôle à jouer. Notre but est d'identifier les personnes qui sont dans la phase préclinique et qui ont plus de risques que d'autres de voir un jour apparaître les symptômes d'une maladie d'Alzheimer. Cette détection permettra d'indiquer quelle personne bénéficiera le plus des médicaments anti-Alzheimer le jour où ils existeront. De plus, indépendamment des traitements pharmacologiques, il y a tout intérêt à mettre en place des interventions cognitives pour renforcer le fonctionnement de la mémoire et organiser le fonctionnement de la vie quotidienne de manière à pouvoir mieux résister lorsque les premiers symptômes apparaissent.

Avec mon équipe, nous essayons de développer des tests de mémoire qui permettent de détecter des difficultés tellement subtiles que personne ne les remarque dans le quotidien des personnes au stade préclinique. L'élément clé qui facilite notre travail, c'est que la pathologie cérébrale de

la maladie d'Alzheimer suit une progression typique. Elle commence systématiquement dans une région du cerveau précise avant de progresser dans d'autres régions, ce qui déclenche alors l'apparition des symptômes. La première région qui est touchée avant qu'il y ait des symptômes s'appelle le cortex transentorhinal.

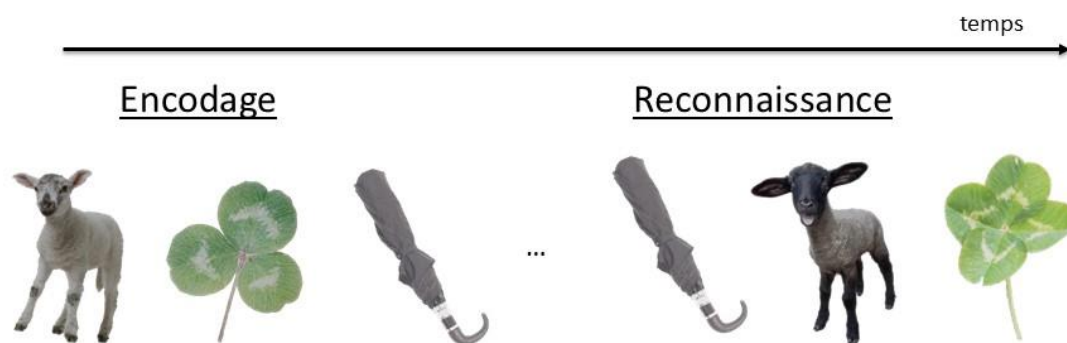
Notre objectif est de comprendre à quoi sert exactement cette région. Ce qui est très intéressant, c'est que c'est une région qui n'est pas touchée lors du vieillissement normal. Cela veut dire que dans le cas de la maladie d'Alzheimer, le stade débutant ou préclinique va se distinguer du vieillissement normal. Il est donc possible de créer des tests qui détectent uniquement la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer et qui ne seront pas affectés par les changements normaux liés à l'âge.

Depuis une dizaine d'années, nous avons fait plusieurs études pour comprendre à quoi sert exactement le cortex transentorhinal et nous pensons avoir trouvé une réponse.

À travers nos études, où nous avons créé plusieurs sortes de tâches et avons relié la capacité à les réaliser à l'intégrité de différentes régions du cerveau. Nous avons vu que les tâches qui sont associés au cortex transentorhinal ont toutes quelque chose en commun. Elles impliquent de traiter des entités. Une entité, c'est un objet ou un concept qui est défini par des caractéristiques qui, ensemble, le rendent unique et permettent de le distinguer d'autres objets et concepts qui lui ressemblent.

Je vais illustrer ce concept d'entité au moyen de deux tâches que nous utilisons.

Cortex transentorhinal : Représentation des entités

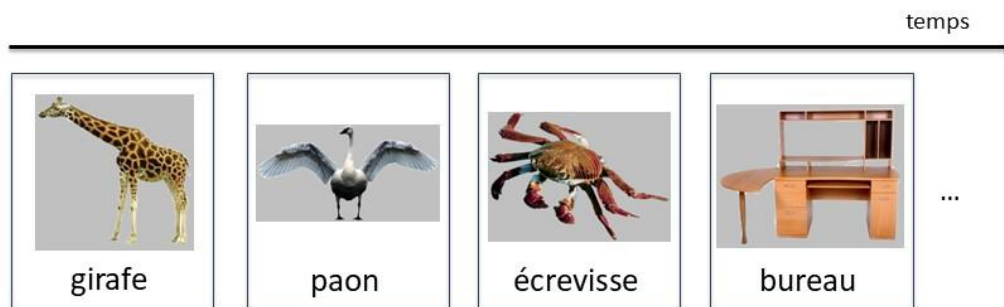


Besson et al. (2021)

La première tâche se passe en 2 parties. Dans la première partie, on fait défiler sur un écran d'ordinateur des images d'objets et d'animaux. On demande aux participants d'essayer de mémoriser chaque image pour pouvoir la reconnaître par après. Après une petite pause, dans la 2e partie, on montre à nouveau des images et, pour chaque image, on demande à la personne de dire le plus vite possible si oui ou non elle l'a vue dans la première partie. La particularité, c'est qu'en plus des images que la personne a vues, il y a des images qui leur ressemblent beaucoup.

Pour bien réussir la tâche, il faut donc se souvenir très précisément de à quoi chaque objet et chaque animal ressemblait. Nous avons vu que des personnes dont le cortex transentorhinal est intact réussissent bien à reconnaître les objets. Par contre, dès que le cortex transentorhinal est atrophié, on voit que les participants font beaucoup d'erreurs et n'arrivent pas à distinguer les objets vus de ceux qui leur ressemblent.

Cortex transentorhinal : Représentation des entités



Frick et al. (2023)

Dans une autre tâche, nous montrons aux participants une image et un mot. La tâche du sujet est de dire si l'image et le mot font référence à la même chose. Ce qui nous intéresse le plus, c'est quand l'image et le mot ne correspondent pas. Là, nous avons fait varier le degré de proximité entre les concepts (de relativement éloignés à très proches). Nous avons mesuré combien d'erreurs les participants font en fonction du degré de similitude entre les 2 concepts. Nous avons remarqué que les erreurs pour les concepts différents mais proches étaient d'autant plus nombreuses quand le cortex transentorhinal était atrophié.

Actuellement, nous commençons des projets de recherche pour vérifier que notre hypothèse est correcte et qu'une difficulté à encoder des entités est un signe cognitif caractéristique de la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer. Notamment, nous allons proposer les tâches qui mesurent la capacité à représenter des entités à un grand nombre de personnes n'ayant pas de trouble cognitif avéré à partir de l'âge de 50 ans. Nous prendrons une mesure du cerveau par IRM pour estimer le degré d'atrophie du cortex transentorhinal. Nous pourrions ainsi vérifier à nouveau que la capacité à réaliser correctement les tâches dépend de cette région cérébrale. Puis nous allons suivre chaque personne pendant plusieurs années en leur proposant un bilan neuropsychologique. Au début, celui-ci sera tout à fait normal pour tout le monde, mais certaines personnes pourraient au fil du temps développer quelques difficultés correspondant aux premiers symptômes d'une maladie d'Alzheimer. Notre hypothèse est que le score aux tâches sensibles à l'atrophie du cortex transentorhinal devrait être déjà diminué au début chez les

personnes qui vont voir leur bilan cognitif s'appauvrir par la suite. Notre espoir est de pouvoir proposer un nouveau test aux neurologues et neuropsychologues afin qu'ils puissent dans leur consultation en clinique de la mémoire détecter très tôt qu'une personne a des risques importants de développer plus tard les symptômes d'une maladie d'Alzheimer.

5. Conclusion

En bref, la mémoire est par nature un système qui favorise l'oubli des événements vécus. Les oublis normaux concernent des choses peu importantes, qui ne sont pas utiles pour les objectifs de l'individu et auxquelles on n'a pas prêté beaucoup d'attention. A l'inverse, nous oublions peu les événements marquants et importants pour nous. La mémoire est fragilisée par toute une série de facteurs qui empêchent notamment les régions attentionnelles de focaliser l'attention sur les événements et l'hippocampe de créer des traces durables, comme les préoccupations, l'anxiété, le manque de sommeil et le surmenage. Avec l'âge, les oublis sont souvent plus fréquents car l'hippocampe encode moins efficacement les associations entre les éléments composant un événement et l'âge diminue l'efficacité des régions frontales mobilisant nos ressources attentionnelles indispensables à une bonne mémoire. Mais les personnes âgées ont en revanche de meilleures connaissances sur les schémas habituels des événements et ont tendance à mieux mémoriser l'essence même des événements. La maladie d'Alzheimer est un processus très long, qui peut durer plusieurs décennies. Il y a une longue phase sans symptômes. C'est en réalité le moment où il est le plus important de détecter les signes subtils indiquant que le cerveau subit une dégénérescence. Nous travaillons à des tests qui permettraient de détecter ces signes subtils pour permettre aux cliniciens d'identifier les personnes qui ont besoin d'une prise en charge précoce visant à retarder et limiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer. Lorsque la pathologie a envahi tout le cerveau, de nombreux symptômes apparaissent, incluant de sévères difficultés de mémoire, entraînant une limitation de l'autonomie dans la vie quotidienne.