

Le rapport annuel de la recherche médicale sur la maladie d'Alzheimer

Prévenir la maladie d'Alzheimer : et si c'était la solution pour demain ?



**FONDATION
VAINCRE
ALZHEIMER**



CONTACTS

Mathilde Mignon, attachée de presse , Agence RP Digital
mathilde.mignon@rp-digital.fr - 06.34.37.13.05

Daphné Goro, responsable de la communication et du marketing
d.goro@vaincrealzheimer.org - 01.42.46.50.86

Rédaction : D^r Nicolas Brard – **Entretiens experts** : D^r Marion Lévy, D^r Maï Panchal
Conception et réalisation graphique : Mint – **Crédit photo** : Fondation Vaincre Alzheimer, istockphoto

**Le rapport annuel de la recherche
médicale sur la maladie d'Alzheimer**

**Prévenir la maladie
d'Alzheimer :
et si c'était la solution
pour demain ?**



**FONDATION
VAINCRE
ALZHEIMER**



SOMMAIRE

Le mot de la Présidente	p. 7
Remerciements	p. 9
Synthèse	p. 11
Infographie	p. 13
PARTIE 1. Les dernières avancées de la recherche	p. 15
Comprendre la maladie d'Alzheimer : un nouveau regard sur les mécanismes	p. 17
Métabolisme et neuroinflammation : deux moteurs silencieux de la maladie d'Alzheimer	p. 17
Reconsidérer l'importance de la protéine Tau	p. 19
La santé vasculaire, un nouvel enjeu fort	p. 19
Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer aujourd'hui : bilan et perspectives	p. 21
Une évolution des critères diagnostiques	p. 21
Les nouvelles recommandations de diagnostic	p. 23
Les biomarqueurs du sang et du LCR	p. 24
Les biomarqueurs digitaux	p. 24
Traiter la maladie d'Alzheimer : espoirs et précautions	p. 27
Immunothérapies anti-amyloïdes : des traitements validés en pratique clinique	p. 27
De nouveaux traitements en développement	p. 30
Nouvelles recommandations pour les symptômes psychologiques et comportementaux (SPC) dans les maladies neurocognitives	p. 32
PARTIE 2. La prévention du déclin cognitif	p. 33
Qu'est-ce que la prévention du déclin cognitif ?	p. 35
La prévention primaire : agir avant l'apparition des premiers signes	p. 35
La prévention secondaire : détecter et intervenir précocement	p. 36
La prévention tertiaire : ralentir l'évolution de la maladie	p. 37

Les différents facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer	p. 39
Les facteurs non modifiables	p. 39
Les facteurs de risque modifiables	p. 40
Des facteurs de risque potentiels	p. 45
Les différentes stratégies de prévention	p. 49
Les interventions multi-domaines : une réponse globale à un défi complexe	p. 49
L'étude FINGER : un tournant dans la prévention du déclin cognitif	p. 51
Les émules de l'étude FINGER : un phénomène mondial	p. 52
ICOPE Monitor	p. 54
Conclusion : vers une prévention intégrée et accessible	p. 55
La Fondation Vaincre Alzheimer : la fondation de référence scientifique sur les maladies neurocognitives	p. 57
Bibliographie	p. 59

Le mot de la Présidente



Depuis 2005, la Fondation Vaincre Alzheimer œuvre avec conviction pour faire progresser une recherche d'excellence et innovante sur les maladies neurocognitives. Forte de ses trois missions : le financement d'une recherche internationale de haut niveau, la formation des professionnels de santé et la sensibilisation du public sur ces maladies et leur méthode de prévention, la Fondation Vaincre Alzheimer s'est imposée comme une référence scientifique majeure dans le domaine.

Ce rapport annuel illustre pleinement cette ambition. Il présente un état des lieux des avancées de la recherche, à l'échelle nationale et internationale, avec un focus particulier sur un thème clé.

Membre du 1^{er} réseau international d'associations et de fondations financeurs de la recherche sur les maladies neurocognitives, réunissant notamment Alzheimer Nederland (Pays-Bas), Alzheimer Forschung Initiative (Allemagne), BrightFocus Foundation (États-Unis), la Fondation Stop Alzheimer (Belgique) et la Fondation Synapsis (Suisse), la Fondation Vaincre Alzheimer bénéficie d'une vision mondiale des recherches en cours. Grâce aux témoignages des plus grands experts internationaux et nationaux, elle apporte un éclairage précieux et rigoureux sur les avancées scientifiques au-delà de nos frontières.

Depuis 2023, la Fondation s'est engagée à rendre ces connaissances accessibles au plus grand nombre. Ce rapport vise ainsi à fournir une ressource claire, rigoureuse et fiable. Il est utile à la fois pour le grand public, les personnes malades et leurs proches, en quête de compréhension et d'espoir, à destination des journalistes, qui peuvent s'y référer comme à une source documentée et à jour, et enfin aux pouvoirs publics, afin de mieux identifier les obstacles à lever, notamment le manque de moyens et de professionnels formés pour diagnostiquer et accompagner les patients. Rappelons qu'en France, un malade sur deux ne serait pas ou mal diagnostiqué.

Après un premier rapport qui dressait un état des lieux de la recherche sur la maladie d'Alzheimer, dans un contexte d'arrivée des nouvelles immunothérapies, la Fondation Vaincre Alzheimer a ensuite abordé le sujet du diagnostic précoce, notamment les progrès réalisés sur la découverte des biomarqueurs sanguins. Cette année, nous avons choisi de mettre en lumière un sujet encore trop peu connu mais porteur d'un immense potentiel : la prévention.

Ce rapport 2025 propose tout d'abord un panorama des dernières avancées en matière de compréhension, de diagnostic et de traitements de la maladie d'Alzheimer. Il se concentre ensuite sur les facteurs de risque modifiables, au nombre de 14 selon le dernier consensus publié en 2024, et sur leur impact sur la santé cérébrale et le déclin cognitif. Ce rapport explore également les travaux de recherche menés pour développer des stratégies de prévention ciblées, efficaces et durables, à destination de la population générale, des personnes à risque ou déjà en tout début de déclin cognitif.

Nous sommes fiers de vous présenter ici notre troisième rapport annuel, un rapport rigoureux, documenté, et tourné vers l'avenir. Nous remercions très chaleureusement l'ensemble des experts qui ont contribué à sa rédaction. Leur implication et leur exigence scientifique font de ce document une référence de qualité au service de toutes et tous.

A blue ink signature, appearing to read 'ITM', is written in a stylized, cursive manner.

Isabelle Trousseau-Magny
Présidente de la Fondation
Vaincre Alzheimer

Remerciements

P^r Sandrine Andrieu



Sandrine Andrieu est Professeure de Santé Publique à l'université Toulouse III, praticien hospitalier et chef du service d'Epidémiologie Clinique et de Santé Publique du CHU de Toulouse.

Ses travaux de recherche étudient le processus de vieillissement et notamment la perte des fonctions liées à l'avance en âge, dans le but de concevoir des programmes de prévention nationaux et internationaux. Elle a élaboré la méthodologie de nombreux essais de prévention dans le domaine de la maladie d'Alzheimer et du déclin des fonctions cognitives (GuidAge, MAPT) et a été impliquée dans la conception d'essais de prévention au niveau européen (HATICE, MIND-AD, PRODEMOS). Au sein de l'IHU HealthAge, elle est responsable d'essais de prévention.

P^r Laura Baker



Laura Baker est professeure en médecine interne et en santé publique à l'Université Wake Forest (Caroline du Nord, États-Unis). Elle est une experte reconnue au niveau international dans le domaine du vieillissement

cognitif et des interventions non médicamenteuses qui permettent de protéger la santé du cerveau et prévenir le déclin cognitif et les maladies neurocognitives. Depuis 30 ans, elle mène de nombreuses études cliniques pour aider les personnes âgées à améliorer leur fonction cognitive et prévenir leur déclin. Elle est aussi l'une des principales investigatrices de l'étude U.S. POINTER, la plus grande étude jamais menée sur l'impact du mode de vie sur la santé du cerveau. Cette étude est la version américaine du programme FINGER, lancé initialement en Finlande.

D^r Sylvie Claeysen



Sylvie Claeysen est chercheuse à l'Institut de Génomique Fonctionnelle de Montpellier. Spécialiste de neuropharmacologie et des maladies neurocognitives, elle collabore étroitement avec des cliniciens, des chimistes et

des entreprises de biotechnologie pour développer des stratégies innovantes contre la maladie d'Alzheimer (médicaments multi-cibles, biomarqueurs). Membre du programme transversal Microbiote de l'Inserm, partenaire du programme national Systèmes alimentaires, microbiomes et santé, et co-responsable de l'étude clinique MICMALZ, elle explore également le potentiel de la modulation du microbiote intestinal comme nouvelle approche thérapeutique et préventive.

D^r Antoine Garnier-Crussard



Antoine Garnier-Crussard est gériatre, maître de conférences des universités et praticien hospitalier aux Hospices Civils de Lyon et à l'Université Claude Bernard Lyon 1. Responsable adjoint du CMRR de Lyon, il est

spécialisé dans le diagnostic et la prise en soin des malades avec troubles neurocognitifs. Ses travaux de recherche portent sur les facteurs associés à l'évolution naturelle de ces pathologies tels que la perte d'autonomie ou le déclin cognitif, en s'appuyant à la fois sur l'étude des lésions cérébrales via les biomarqueurs, et sur l'analyse de facteurs dits « systémiques » comme les comorbidités, la fragilité ou encore la polymédication, pour mieux comprendre les différences observées dans les profils cliniques.

Pr Gerd Kemperman



Gerd Kemperman est professeur à l'Université technique de Dresde (Allemagne) et dirige le Centre allemand pour les maladies neurodégénératives (DZNE). Il étudie comment le cerveau

continue à produire de nouveaux neurones tout au long de la vie, et comment ce processus joue un rôle sur le vieillissement du cerveau et la résistance aux différentes maladies neurocognitives comme la maladie d'Alzheimer.

Pr Edo Richard



Edo Richard est professeur de neurologie au centre médical universitaire Radboud, aux Pays-Bas. Il s'occupe de malades atteints de troubles cognitifs tout en menant en parallèle des recherches sur les maladies

neurocognitives. Il concentre ses recherches sur la prévention de la maladie, notamment le rôle de l'hypertension, les enjeux éthiques, et l'accompagnement des populations vulnérables, souvent moins bien informées

ou suivies médicalement. Très proche du terrain, il base ses recherches sur les problèmes concrets qu'il rencontre avec ses patients. Il contribue aussi à l'élaboration de recommandations médicales aux niveaux national et international, et joue un rôle clé dans la formation continue des neurologues aux Pays-Bas.

Dr Cécilia Samieri



Cécilia Samieri est directrice de recherche à l'Inserm, spécialisée en épidémiologie et en santé publique. Elle étudie l'épidémiologie du vieillissement cérébral dans le centre de recherche en santé publique de Bordeaux. Elle

cherche à comprendre le rôle des facteurs environnementaux (l'exposome) dans la survenue des maladies cérébrales liées à l'âge, en particulier la maladie d'Alzheimer. Ses travaux portent notamment sur le lien entre nutrition, mode de vie et vieillissement cérébral. Son objectif est d'identifier les facteurs et les mécanismes qui, tôt dans la vie, permettent au cerveau soit de s'adapter au vieillissement soit de conduire à une maladie d'Alzheimer. Elle compte ainsi définir des stratégies de prévention précoce, susceptibles de retarder ou d'éviter la maladie.

Nous tenons également à exprimer notre gratitude à notre réseau international d'associations et de fondations qui nous a permis d'échanger autour de la thématique. Ensemble, nous faisons du financement de la recherche une priorité, tout en défendant chaque jour les intérêts des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de leurs familles :

- Alzheimer Forschung Initiative (Allemagne)
- Alzheimer Nederland (Pays-Bas)
- BrightFocus Foundation (États-Unis)
- Fondation Stop Alzheimer (Belgique)
- Fondation Vaincre Alzheimer (France)
- Synapsis Foundation (Suisse)





Synthèse

Dans ce rapport, la Fondation Vaincre Alzheimer vous propose un panorama actualisé et complet des avancées de la recherche sur la maladie d'Alzheimer : compréhension de ses mécanismes, diagnostic et traitement. Cette année, nous avons fait le choix de consacrer la majeure partie du rapport à la question de la prévention : peut-on prévenir l'apparition de la maladie d'Alzheimer et si oui, comment ? À travers l'exploration de ces différents sujets, nous mettons en lumière les défis actuels et les perspectives prometteuses dans la lutte contre cette maladie.

Comprendre : vers une vision élargie des mécanismes de la maladie

La compréhension de la maladie d'Alzheimer a considérablement évolué. Longtemps centrée sur l'accumulation de deux protéines pathologiques – les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires liées à la protéine tau – la recherche intègre désormais d'autres processus biologiques. Le rapport met en avant le rôle clé du métabolisme cérébral et de l'inflammation chronique dans l'aggravation des lésions neuronales. Des perturbations du stress oxydatif, du fonctionnement des mitochondries et des mécanismes de nettoyage cellulaire contribuent à un cercle vicieux de dommages.

D'autres acteurs cellulaires, comme les cellules gliales (astrocytes, microglie, oligodendrocytes), sont désormais reconnus pour leur implication, bénéfique ou néfaste, dans la pathologie. Enfin, les troubles de la vascularisation cérébrale apparaissent de plus en plus comme des contributeurs majeurs, associant la maladie d'Alzheimer à des anomalies des petits vaisseaux.

Diagnostiquer : une transformation des outils et des critères

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer connaît une profonde mutation, grâce à l'arrivée de nouveaux biomarqueurs et outils technologiques. Historiquement fondée sur les symptômes cliniques et des examens neuropsychologiques, la détection de la maladie, de plus en plus précoce, s'appuie aujourd'hui sur des marqueurs biologiques issus du liquide céphalo-rachidien, de l'imagerie ou plus récemment du sang. Ces biomarqueurs permettraient d'identifier la maladie avant l'apparition des symptômes cognitifs majeurs, à un stade dit préclinique.

À l'heure actuelle, les critères diagnostiques de la maladie font aussi l'objet de débats internationaux : alors que certains pays, comme les États-Unis, plaident pour un diagnostic biologique pur, reposant uniquement sur les biomarqueurs, l'Europe défend une approche davantage « clinico-biologique » combinant symptômes

et biologie. Par ailleurs, les outils digitaux, comme les applications de repérage ou les tests cognitifs sur smartphone, ouvrent des perspectives pour une détection précoce à grande échelle, mais posent aussi des questions d'équité d'accès et de validité clinique.

Traiter : des avancées majeures, mais des défis persistants

Sur le plan thérapeutique, ces derniers mois ont été marqués par l'arrivée de traitements innovants, notamment les immunothérapies anti-amyloïdes comme le lecanemab et le donanemab, déjà autorisées dans plusieurs pays. Ces médicaments, qui ciblent les dépôts amyloïdes, permettent de ralentir le déclin cognitif chez des patients à un stade débutant. Leur déploiement s'accompagne cependant de défis logistiques et médicaux : surveillance des effets secondaires vasculaires potentiellement graves, formation des professionnels à leur détection, adaptation des parcours de soins.

Les efforts se multiplient pour développer des traitements visant d'autres mécanismes pathologiques, comme la protéine tau ou l'inflammation cérébrale. La recherche s'oriente de plus en plus vers des approches combinées et personnalisées, associant différentes cibles biologiques et intégrant les profils individuels des patients.

Prévenir : un enjeu collectif et multidimensionnel

La prévention constitue un axe prioritaire de la recherche, en pleine expansion. Contrairement à l'idée reçue selon laquelle la maladie d'Alzheimer serait une fatalité du vieillissement, des travaux d'experts ont montré que près de 40 à 45 % des cas

pourraient être évités ou retardés en agissant sur des facteurs de risque modifiables. Ces facteurs incluent notamment l'hypertension, le diabète, le tabagisme, l'inactivité physique, l'isolement social ou encore un faible niveau d'éducation.

Des pistes innovantes, comme la modulation du microbiote intestinal via l'alimentation ou les prébiotiques, sont explorées comme leviers précoces de prévention. La recherche s'appuie également sur de grandes bases de données pour mieux comprendre les liens entre microbiote, inflammation et risque de déclin cognitif. Depuis quelques années, différentes approches de prévention « multi-domaines », combinant activité physique, alimentation équilibrée, stimulation cognitive et prise en charge des facteurs cardiovasculaires, sont à l'étude. Des programmes phares, comme l'étude FINGER en Finlande ou ICOPE Monitor en France, démontrent la faisabilité et les bénéfices de ces stratégies intégrées. La prévention ne peut cependant se limiter à des recommandations générales : elle doit être adaptée aux besoins et aux réalités socio-économiques des individus, notamment des publics les plus vulnérables, souvent exclus des circuits de soins classiques. Enfin, une approche strictement comportementale, qui responsabilise uniquement l'individu sans agir sur les déterminants sociaux et environnementaux, montre ses limites. Une politique publique ambitieuse est nécessaire, impliquant non seulement les acteurs de la santé, mais aussi l'éducation, l'aménagement du territoire et les politiques sociales, afin de créer des environnements favorables à la santé cérébrale. ■

MALADIE D'ALZHEIMER

2 500 000

personnes atteintes*
en France

225 000

nouveaux cas par an



46 millions de cas
de maladies neuroévolutives
dans le monde

* (Sur la base de l'étude épidémiologique française
(Gabelle et al., J Prev Alzheimers Dis, 2023))

ÉTAT DES LIEUX DE LA RECHERCHE EN 2025

138 molécules en essai clinique

26 % des molécules à l'essai
ciblent les dépôts amyloïdes

1 traitement accepté en Europe

23 % des molécules à l'essai ciblent
la neuroinflammation

300 000 patients susceptibles
d'être éligibles aux traitements anti-amyloïdes

2 immunothérapies anti-amyloïdes
ayant prouvé leur efficacité

2 nouvelles recommandations nationales
(sur le diagnostic et la prise en soin des symptômes
psycho-comportementaux)



FOCUS SUR LA PREVENTION

14 facteurs de risque
modifiables

45 % des cas de malades
d'Alzheimer pourraient être évités

9 essais cliniques de prévention déjà
réalisés ou en cours dans le monde



PARTIE 1 :

Les dernières avancées de la recherche

Comprendre la maladie d'Alzheimer : un nouveau regard sur les mécanismes

Les recherches visant à mieux comprendre les mécanismes biologiques en jeu dans la maladie d'Alzheimer révèlent de nouvelles interactions complexes entre métabolisme, inflammation, protéines toxiques et santé vasculaire. Ces découvertes offrent de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour ralentir la neurodégénérescence.

L'ESSENTIEL

- Le stress oxydatif, les déséquilibres dans la consommation d'énergie du cerveau et une activation excessive du système immunitaire entretiennent un cercle vicieux qui aggrave les lésions cérébrales dans la maladie d'Alzheimer.
- De nouveaux mécanismes ont été identifiés expliquant l'accumulation et la propagation de la protéine tau dans le cerveau malade.
- Les dépôts amyloïdes deviennent de plus en plus toxiques pour le cerveau avec le temps.
- Un autre type de cellules du cerveau distinct des neurones, les oligodendrocytes, pourrait aussi produire la protéine pathologique amyloïde.
- Des problèmes au niveau des vaisseaux sanguins du cerveau jouent un rôle de plus en plus reconnu dans la maladie, ce qui implique de mieux les détecter et les prévenir.

Métabolisme et neuroinflammation : deux moteurs silencieux de la maladie d'Alzheimer

On a longtemps cru que la maladie d'Alzheimer était avant tout une affaire d'accumulation de protéines toxiques et de neurones endommagés. Mais la recherche révèle de plus en plus clairement que le dérèglement du métabolisme et l'inflammation chronique du cerveau jouent un rôle tout aussi central. Par ailleurs, ce sont l'ensemble des types cellulaires du cerveau, qui se révèlent aujourd'hui comme des acteurs de la pathologie, et pas uniquement les neurones. Ces

autres cellules, appelées cellules gliales, regroupent les oligodendrocytes, les astrocytes et la microglie. Toutes ces cellules jouent un rôle essentiel dans le maintien d'un environnement sain pour les neurones, en leur apportant, entre autres, un soutien (nutritif par exemple) et une protection adaptée contre l'inflammation.

L'implication du métabolisme cellulaire

Le métabolisme cellulaire désigne l'ensemble des processus qui permettent à une cellule de bien fonctionner, un peu comme une petite usine : prendre des matières premières, produire de l'énergie, fabriquer des produits et gérer les déchets.

Le cerveau est un organe très énergivore, et quand les centrales énergétiques des cellules, les mitochondries, ne fonctionnent plus correctement, elles produisent des molécules instables appelées radicaux libres. Ce phénomène, qu'on appelle stress oxydatif, accélère le vieillissement des neurones et les rend plus vulnérables. De nouvelles études montrent que ces dysfonctionnements énergétiques semblent jouer un rôle significatif dans la maladie d'Alzheimer et interviennent dès les stades précoces de son développement.

Le métabolisme des graisses (lipides) est également altéré dans le cerveau des malades d'Alzheimer. L'étude des lipides est d'ailleurs au cœur des nouvelles pistes explorées dans la recherche sur Alzheimer. Ce déséquilibre, particulièrement marqué dans les cellules gliales, favorise l'accumulation de la protéine toxique amyloïde. Un facteur de risque génétique bien connu de la maladie, le gène ApoE4, accentue ces effets. Récemment, plusieurs travaux ont montré que cette anomalie joue aussi un rôle dans l'accumulation de l'autre protéine toxique tau. Des traitements à l'étude visent aujourd'hui à éliminer les lipides excédentaires des cellules gliales, avec de premiers résultats prometteurs.

Toujours dans le domaine du métabolisme, une nouvelle hypothèse émerge quant à l'origine des dépôts amyloïdes : ceux-ci se formeraient directement à l'intérieur des microglies, plus précisément dans des « usines de recyclage ». Dans ces compartiments, la protéine APOE se combinerait avec l'amyloïde pour former des agrégats. Une fois libérés dans le cerveau, ces amas pourraient initier la formation des dépôts amyloïdes. Agir sur les microglies, dès l'initiation de ce processus, pourrait ainsi être une nouvelle cible pour éviter la genèse des dépôts amyloïdes.

Par ailleurs, les dépôts amyloïdes deviennent plus toxiques à mesure qu'ils vieillissent. En suivant leur maturation dans des modèles expérimentaux, les chercheurs ont récemment observé qu'ils deviennent plus denses et compacts avec le temps, causant

davantage de dommages aux connexions neuronales et déclenchant une réponse immunitaire plus forte autour d'elles.

L'implication de la neuroinflammation

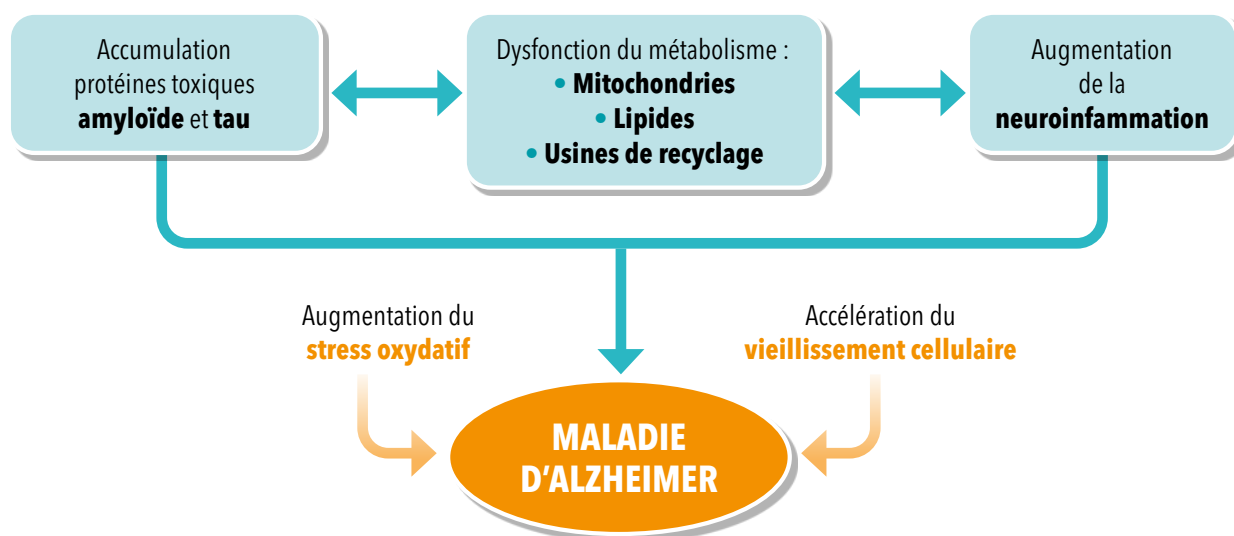
Lorsque la neuroinflammation est dérégulée, les agents immunitaires du cerveau, les cellules microgliales, peuvent passer d'un rôle protecteur à un rôle plus dommageable. En s'activant excessivement, elles entretiennent une spirale de dégénérescence. Des études récentes montrent que ces cellules expriment elles-mêmes certaines protéines toxiques, comme la protéine tau, ce qui souligne leur rôle actif dans la propagation de la maladie. Elles peuvent également être influencées à distance par des signaux venus du sang.

Penser « outside the box » : explorer de nouveaux types cellulaires

Jusqu'à présent, les neurones étaient considérés comme la principale source de la protéine amyloïde pathologique, mais ce dogme a été récemment remis en cause. D'autres cellules du cerveau, comme les cellules microgliales et plus surprenant, les oligodendrocytes, produisent elles aussi des quantités importantes d'amyloïde, contribuant à la formation des dépôts caractéristiques de la maladie. L'implication des oligodendrocytes est particulièrement novatrice. Ces cellules étaient surtout connues pour produire la gaine isolante permettant la bonne transmission de l'influx nerveux entre les neurones. Elles étaient donc traditionnellement peu étudiées dans la maladie d'Alzheimer.

Ces découvertes changent notre regard : la maladie d'Alzheimer ne se limite plus aux neurones, elle concerne tout un écosystème cellulaire et métabolique. Et cela ouvre de nouvelles pistes de traitement, en ciblant non plus seulement les protéines toxiques amyloïde et tau, mais aussi la neuroinflammation, l'équilibre énergétique du cerveau et la réponse des autres types de cellules immunitaires.

Les nouveaux acteurs moléculaires identifiés dans la maladie d'Alzheimer ouvrant la voie vers de nouvelles thérapies



Reconsidérer l'importance de la protéine Tau

Longtemps dans l'ombre des fameux dépôts amyloïdes, la protéine tau s'impose de plus en plus comme un acteur central de la maladie d'Alzheimer. Présente naturellement dans le cerveau, elle aide normalement au bon fonctionnement des neurones. Mais dans la maladie, elle se transforme, s'agrège à l'intérieur des cellules et forme des enchevêtrements toxiques. Ces accumulations sont étroitement liées au déclin cognitif, parfois plus que les dépôts amyloïdes eux-mêmes. Des chercheurs ont identifié une région du cerveau, le locus coeruleus, qui semble être l'un des premiers endroits touchés par les neurodégénérescences liées à tau. Cette région, impliquée dans le sommeil et l'éveil, pourrait jouer un rôle initiateur clé dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer – ce qui en fait une cible idéale pour une intervention précoce. Enfin, des stratégies émergentes visent non plus à bloquer la protéine tau avec des molécules extérieures, mais à activer les mécanismes internes de la cellule pour qu'elle s'en débarrasse elle-même,

un peu comme un système de tri sélectif intracellulaire. Testées sur des modèles expérimentaux, ces approches ont montré des résultats prometteurs, réduisant la présence des amas toxiques avec potentiellement moins d'effets secondaires sur la protéine tau normale. Ces stratégies offrent une alternative aux immunothérapies classiques, bien que des défis subsistent pour une application chez l'humain.

La santé vasculaire, un nouvel enjeu fort

Pendant longtemps, la maladie d'Alzheimer a été regardée presque exclusivement à travers le prisme du cerveau et notamment des neurones : leurs connexions, leur dégénérescence, les dépôts amyloïdes... Mais une autre pièce du puzzle attire désormais toute l'attention : les vaisseaux sanguins du cerveau.

Pourquoi ? Parce que les immunothérapies les plus récentes, comme le lecanemab ou le donanemab, s'accompagnent parfois d'effets secondaires graves, notamment des œdèmes ou des micro-hémorragies cérébrales. Ces effets, regroupés sous le nom d'ARIA, ont poussé les chercheurs

à regarder de plus près ce qu'il se passe autour des vaisseaux.

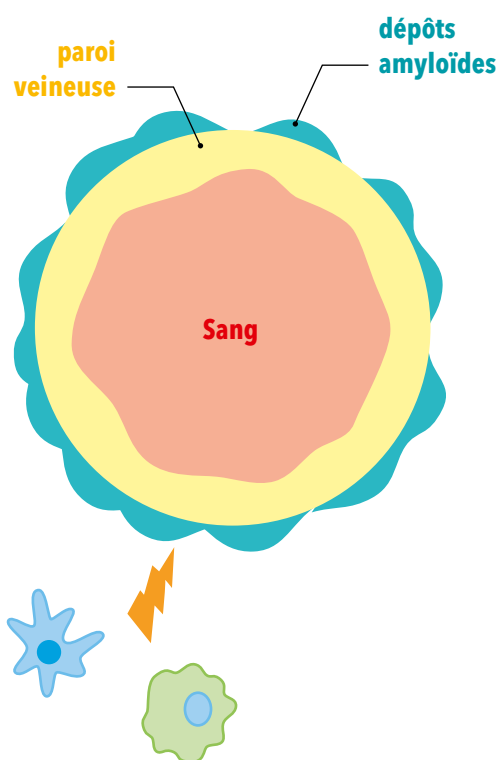
Leurs découvertes changent la donne : des cellules immunitaires logées juste à côté des vaisseaux, les macrophages péri-vasculaires et la microglie, joueraient un rôle central dans les réactions inflammatoires. En essayant d'éliminer les dépôts amyloïdes, ces cellules pourraient involontairement endommager les parois des vaisseaux, les rendant perméables, fragiles, et parfois dangereusement inflammés. Ces découvertes pourraient, à terme,

permettre de mieux identifier les biomarqueurs associés aux ARIA, pour potentiellement les traiter.

Par ailleurs, une récente étude de très grande ampleur a révélé de nouvelles associations génétiques entre la maladie d'Alzheimer et certaines anomalies vasculaires. Ces découvertes confirment que la santé vasculaire n'est pas un effet secondaire de la maladie, mais bien un élément clé de son développement, et une cible nouvelle pour de futures interventions thérapeutiques ciblées. ■

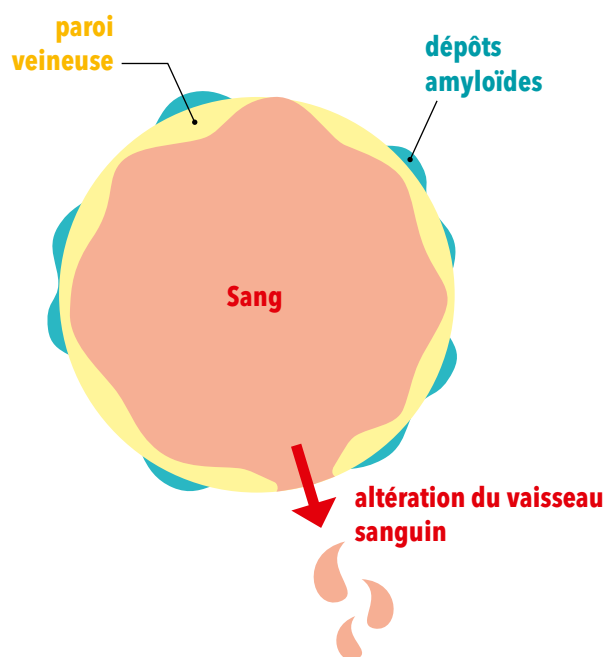
Comment l'immunothérapie anti-amyloïde fragilise les parois des vaisseaux cérébraux : le rôle inattendu des cellules immunitaires

Pendant le traitement :



Le vaisseau sanguin est nettoyé des dépôts amyloïdes. Cette action entraînerait, en parallèle, l'attaque des cellules immunitaires du cerveau qui fragilise la paroi des vaisseaux.

Après traitement :



Le vaisseau sanguin est altéré. La fragilisation des parois entraînerait des œdèmes et des micro-hémorragies.

Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer aujourd'hui : bilan et perspectives

Bien que les critères diagnostiques soient aujourd'hui encore débattus par la communauté scientifique internationale, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer évolue avec les avancées technologiques. Entre biomarqueurs biologiques et digitaux, de nouveaux outils permettent une détection plus précoce et accessible.

L'ESSENTIEL

- Les outils modernes permettent d'identifier la maladie d'Alzheimer à des stades légers, avant l'apparition de symptômes sévères, favorisant des interventions plus efficaces.
- L'agence américaine du médicament (FDA) a autorisé en mai 2025 le premier test sanguin pour aider au diagnostic de la maladie d'Alzheimer.
- Qu'ils soient issus du sang, du liquide céphalo-rachidien ou d'outils digitaux, de nouveaux marqueurs redéfinissent le diagnostic et ouvrent la voie à une médecine de précision.
- L'intégration des nouveaux outils, notamment digitaux, soulève des questions sur leur utilisation dans des contextes cliniques ou populationnels.
- De nouveaux critères diagnostiques, purement biologiques basés sur des biomarqueurs, ont été établis aux États-Unis par l'influente ONG *Alzheimer Association* en 2024, soulevant des questionnements quant à la définition de la maladie d'Alzheimer.
- À l'inverse, l'Europe et d'autres pays internationaux privilégient l'approche clinico-biologique combinant symptômes cliniques et marqueurs biologiques pour établir le diagnostic.

Une évolution des critères diagnostiques

Au cours des quatre décennies, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer a beaucoup évolué, en lien avec les progrès de la recherche. En 1984, les premiers critères diagnostiques reposaient sur l'identification de symptômes cognitifs graves impactant la vie quotidienne, complétés par des confirmations post-mortem des deux lésions cérébrales (dépôts amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires). Dans les années 1990, les progrès de la neuropathologie ont permis d'introduire des biomarqueurs pour évaluer

les lésions cérébrales et mieux comprendre les mécanismes biologiques de la maladie. Les années 2000 ont marqué un tournant avec l'émergence du concept de troubles cognitifs mineurs (MCI, pour *Mild Cognitive Impairment en anglais*), permettant un diagnostic plus précoce. L'intégration des biomarqueurs et de l'imagerie médicale (IRM, TEP-scan) a instauré une approche clinico-biologique devenue le standard, permettant de détecter la maladie avant l'apparition de symptômes graves.

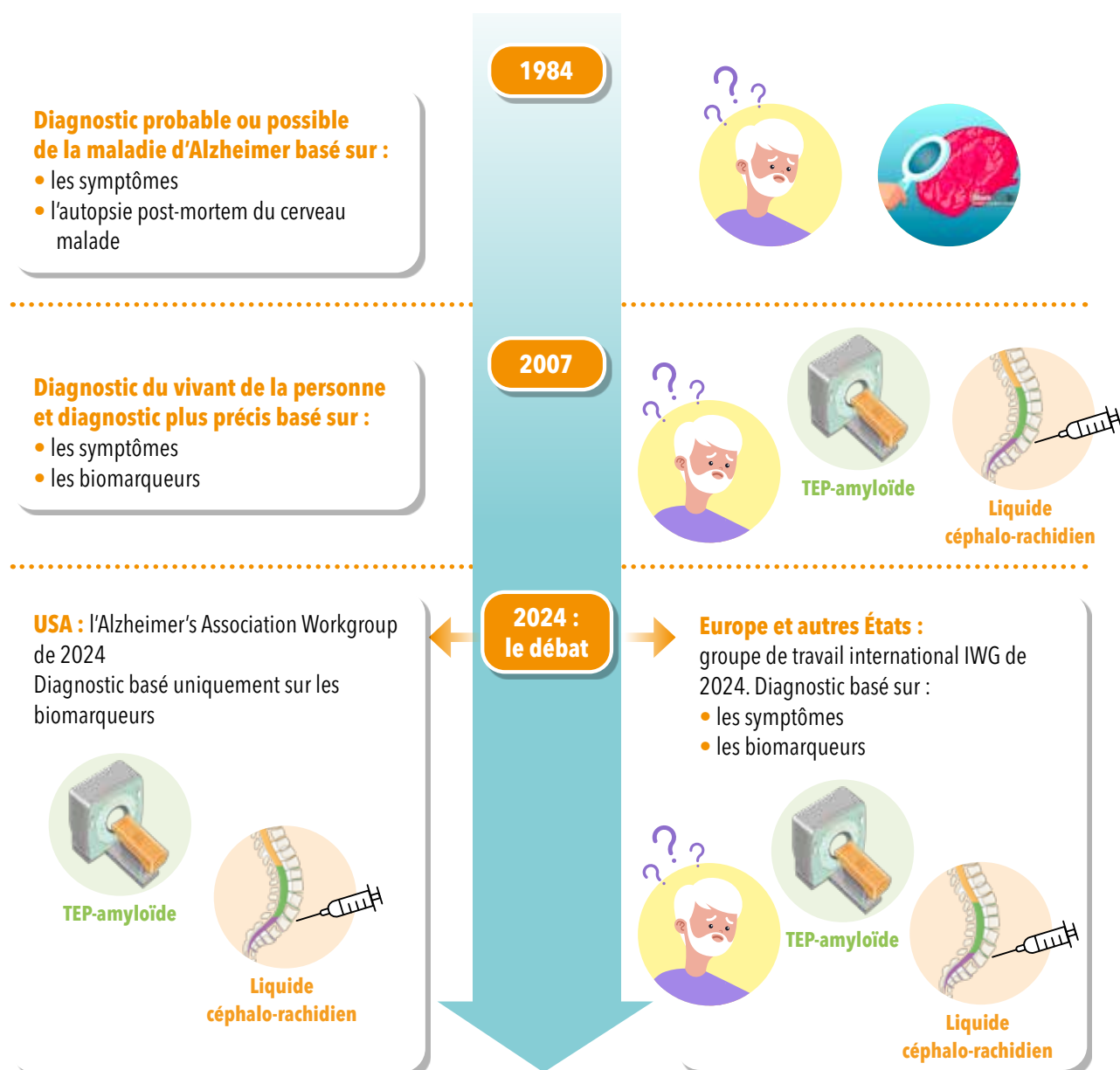
Plus récemment, des débats ont émergé autour d'une définition exclusivement biologique, notamment aux États-Unis, où les nouveaux critères diagnostiques publiés en

2024 par l'association américaine *Alzheimer's Association* redéfinissent la maladie comme un processus détectable par des biomarqueurs amyloïde et tau, sans nécessairement tenir compte des symptômes cliniques. Ces biomarqueurs sont classés en deux catégories : les «Core 1», pour identifier la maladie aux stades précoces, et les «Core 2», pour évaluer sa progression. Cette approche marque une rupture avec les critères précédents centrés sur les symptômes. En revanche, l'Europe, et particulièrement la France, maintient une approche clinico-biologique, combinant la présence de symptômes et des biomarqueurs pour éta-

blir un diagnostic. Ces principes, réaffirmés par l'International Working Group (IWG) en novembre 2024, insistent sur l'importance d'associer les manifestations cliniques aux marqueurs biologiques. L'IWG, constitué de médecins européens, d'Amérique du Sud, et de certains états d'Amérique du Nord, met également en garde contre un diagnostic basé uniquement sur des biomarqueurs chez les individus asymptomatiques, les considérant comme «à risque» de développer la maladie.

Ces divergences entre l'approche de l'ONG américaine et celle du groupe de médecins internationaux reflètent des visions

Évolution des critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer



distinctes sur le rôle des biomarqueurs et des symptômes cliniques, tout en soulevant des enjeux éthiques et pratiques liés à la prise en charge et au suivi des patients.

Les nouvelles recommandations de diagnostic

En 2025, la Fédération des Centres Mémoire, qui regroupe les professionnels de santé spécialisés dans le diagnostic et la prise en soins des maladies neurocognitives, a publié de nouvelles recommandations sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer en France. Celles-ci soulignent l'importance d'un diagnostic clinico-biologique, qui repose à la fois sur la présence de symptômes cliniques évocateurs et sur la positivité des biomarqueurs spécifiques de la maladie. Il est également recommandé d'adopter une approche intégrative de l'évaluation cognitive, combinant entretiens cliniques, épreuves standardisées, et, si possible, outils digitaux complémentaires. Un bilan neuropsychologique est considéré comme indispensable dans ce processus diagnostique. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, notamment au stade précoce ne peut être posé que si des performances

cognitives anormales sont objectivées par ce bilan, et si les biomarqueurs montrent à la fois une atteinte amyloïde et une atteinte tau. Si ce bilan ne révèle pas de déficits compatibles avec la maladie d'Alzheimer, il n'est pas possible de poser ce diagnostic, même si les biomarqueurs sont positifs.

Le diagnostic est qualifié de « précoce » lorsqu'il est établi au stade de troubles neurocognitifs mineurs ou au stade léger de la maladie d'Alzheimer. Dans les deux cas, il doit exister un impact sur les fonctions cognitives sans perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne de base.

Pour l'analyse des biomarqueurs, la ponction lombaire est recommandée afin d'examiner le liquide céphalo-rachidien (LCR). En cas de contre-indication à la ponction, en présence de cas atypiques ou de doutes, une tomographie par émission de positons (TEP) à la recherche de dépôts amyloïdes peut être envisagée comme alternative.

Enfin, les recommandations insistent sur la nécessité d'une réflexion éthique autour de l'annonce du diagnostic à un stade très précoce, en particulier chez les personnes malades encore autonomes. Ces directives rappellent que le consentement éclairé, l'information claire sur les limites des connaissances, et le respect de la temporalité du malade sont essentiels.

Les 5 nouvelles recommandations nationales pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer



Mieux repérer les premiers signes
pour favoriser un diagnostic précoce du malade



Organiser un parcours de coordination
entre les différents types de consultations
mémoire de France



Intégrer l'utilisation des biomarqueurs
de la maladie d'Alzheimer dans le cadre du
diagnostic



Structurer l'annonce diagnostique et le
parcours post-annonce, fondés sur une approche
éthique vis-à-vis du malade



Conférer un rôle central au médecin généraliste dans le repérage précoce
des signes évocateurs de la maladie, en lui
mettant à disposition des outils recommandés,
notamment digitaux

Adapté de <https://www.centres-memoire.fr/nouvelles-recommandations-2025-pour-le-diagnostic-de-la-maladie-dalzheimer-a-lire-absolument/>

Le rôle de l'analyse génétique dans le diagnostic

La Fédération des Centres Mémoire recommande qu'une analyse génétique soit proposée aux patients qui développent une maladie d'Alzheimer avant 66 ans, même lorsqu'il n'y a pas d'antécédent familial. L'analyse génétique à visée diagnostique n'est pas justifiée chez le malade avec un début tardif des symptômes (après 65 ans).

À l'avenir, il pourrait être recommandé d'analyser la présence du gène APOE4, facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, dans le cadre d'une aide à la décision pour démarrer ou suivre un traitement par immunothérapie anti-amyloïde.

Les biomarqueurs du sang et du LCR

Les biomarqueurs sanguins représentent une avancée majeure pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, offrant une alternative moins invasive que les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR). Ils sont désormais considérés comme des outils de triage prometteurs, pouvant servir de premier filtre dans le parcours diagnostique, notamment pour identifier les patients nécessitant des examens approfondis. Leur utilisation vise à fluidifier et à accélérer le parcours du diagnostic.

Grâce à des technologies comme l'immunodétection ultrasensible, il est désormais possible de détecter des protéines clés telles que la protéine amyloïde et une forme de la protéine tau (p-tau217) dans le plasma sanguin, rendant le diagnostic plus rapide et accessible. Ces biomarqueurs servent surtout à orienter les patients vers des examens complémentaires, sans permettre un diagnostic définitif.

En plus de leur rôle clinique, ces biomarqueurs pourraient prédire l'évolution de la maladie, suivre l'efficacité des traitements ou différencier les maladies neurocognitives entre elles. Aux États Unis, l'agence américaine du médicament a autorisé en mai 2025 le premier test sanguin pour aider au diagnostic de la maladie d'Alzheimer, permet-

tant de détecter les biomarqueurs p-tau217 et bêta-amyloïde 1-42 dans le sang. D'autres biomarqueurs comme p-tau181 sont toujours en attente d'autorisation. Leur utilisation reste encore limitée en Europe. Ce n'est pas encore un test de dépistage, certains médecins américains recommandent de les employer principalement pour exclure un diagnostic et de les réserver aux patients présentant des troubles mnésiques avérés. De récentes recherches suggèrent que la progression de la maladie pourrait également être suivie grâce à l'identification de nouvelles formes de la protéine tau, comme p-tau205 dans le liquide céphalo-rachidien et NTA-tau dans le sang. Ces biomarqueurs semblent mieux refléter la présence des enchevêtrements tau dans le cerveau et seraient plus étroitement liés au déclin cognitif.

Les biomarqueurs digitaux

Les biomarqueurs digitaux, qui incluent des applications numériques et des capteurs connectés, permettent d'évaluer des aspects cognitifs ou comportementaux de manière écologique, directement dans le quotidien des patients. L'évaluation écologique momentanée (Ecological Momentary Assessment - EMA) en est un exemple, offrant une mesure en temps réel des performances cognitives dans des situations de vie réelle.

Ces technologies permettent également une optimisation des tests neuropsychologiques, en rendant leur administration plus rapide et potentiellement réalisable à domicile. Cela facilite l'accès à une détection précoce, notamment dans des contextes où les consultations spécialisées sont rares ou difficiles à organiser.

En combinant intelligence artificielle et biomarqueurs digitaux, ces outils peuvent également aider à identifier les sous-types de la maladie ou à prédire son évolution. Cependant, leur déploiement nécessite encore des validations scientifiques rigoureuses et un cadre éthique clair pour

garantir leur efficacité et éviter les usages inappropriés. Ces biomarqueurs digitaux pourraient devenir un pilier central dans une approche de médecine personnalisée pour la maladie d'Alzheimer.

En 2025, les recommandations de la Fédération des Centres Mémoire reconnaissent les outils digitaux comme une aide précieuse au repérage des troubles cognitifs, notamment en médecine générale. Plusieurs solutions numériques francophones validées sont mentionnées :

L'application ICOPE Monitor, conçue par le Gérotopôle du CHU de Toulouse pour surveiller les fonctions clés du vieillissement (cognition, mobilité, nutrition...), contribue à une détection précoce des fragilités, en lien avec la capacité fonctionnelle globale (Voir détails p. 54).



XpressO est une application digitale conçue par l'entreprise canadienne MoCA Cognition pour l'auto-évaluation cognitive dans la population générale. Accessible depuis un ordinateur, une tablette ou un smartphone, elle propose des exercices de logique et de mémoire visuelle pouvant être réalisés à domicile. Lancée début 2024, elle a déjà enregistré 24 000 utilisations, avec une moyenne d'âge des utilisateurs de 56,2 ans, dont 60,6 % de femmes et 77,6 % résidant aux États-Unis. Cet outil est particulièrement utile pour identifier les personnes présentant un risque accru de troubles neurocognitifs mineurs (MCI), le positionnant comme un outil de présélec-



tion pertinent pour les soins primaires ou les essais cliniques.

Memscreen, une application mobile développée à l'Hôpital Lariboisière de Paris, évalue l'efficacité cognitive globale, la mémoire épisodique verbale et la rapidité psychomotrice. Validée dans deux cohortes (la cohorte britannique Whitehall II et cinq centres mémoire en France), soit un échantillon de 2 118 participants en population générale, elle se révèle particulièrement efficace pour détecter les troubles neurocognitifs mineurs (MCI), surpassant les tests classiques tels que le Mini-mental state examination ou le Trail Making Test. Avec une durée médiane de passation de seulement 4 minutes et 28 secondes, son format numérique, sa facilité d'utilisation et son efficacité en font un outil prometteur pour le repérage en soins primaires (notamment en médecine générale de ville) et l'orientation vers des évaluations spécialisées.

Le « Santé-Cerveau Digital Tool » (SCD-T), développé à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière de Paris, permet une évaluation automatisée de la mémoire épisodique verbale et de l'efficacité cognitive globale, et fait partie des initiatives en cours d'étude pour le repérage digital des troubles neurocognitifs.

Le groupe de travail de la Fédération des Centres Mémoire encourage l'intégration de ces outils digitaux validés dans les pratiques de première ligne, tout en soulignant la nécessité de poursuivre les recherches pour mieux définir leur place dans les parcours de soins. ■



Traiter la maladie d'Alzheimer : espoirs et précautions

La lutte contre la maladie d'Alzheimer progresse grâce à des avancées majeures dans les traitements. Les immunothérapies ciblant les protéines amyloïde et tau sont au cœur des stratégies actuelles, avec une attention croissante portée à la prévention et à la médecine personnalisée.

L'ESSENTIEL

- L'arrivée du Leqembi® (lecanemab) et du Kisunla™ (donanemab), deux thérapies aux résultats encourageants pour ralentir le déclin cognitif dans les formes débutantes de la maladie d'Alzheimer, va modifier de façon importante la prise en soin des malades dans les prochaines années.
- L'usage du Leqembi® en France va nécessiter des formations spécifiques et l'intégration d'outils d'intelligence artificielle dans le suivi et la prévention des ARIA (hémorragies et œdèmes cérébraux)
- De nombreuses autres thérapies sont à l'essai, notamment contre la protéine tau. Le futur des thérapies résidera probablement dans une combinaison de molécules visant les différents aspects de la maladie (multithérapie).
- Concernant les symptômes psychologiques et comportementaux de la maladie, de nouvelles recommandations ont été émises en 2024 mettant l'accent sur les interventions non pharmacologiques et la formation des aidants.

Immunothérapies anti-amyloïdes : des traitements validés en pratique clinique

Le Leqembi® (*lecanemab*), déjà approuvé aux États-Unis, et dans de nombreux autres pays, a reçu un avis positif de l'Agence européenne du médicament en novembre 2024, et a obtenu en avril 2025 l'autorisation de mise sur le marché de la part de la Commission européenne. Deux ans d'utilisation aux États-Unis montrent que les taux d'ARIA (hémorragies et œdèmes cérébraux) en pratique clinique sont similaires à ceux observés lors des essais cliniques, malgré une population élargie. Au Japon, l'utilisation du Leqembi® a augmenté plus rapidement, mais pourrait bientôt atteindre un plafond.

En France, la Fédération des Centres Mémoire recommande que le traitement par lecanemab soit réservé aux patients présentant un phénotype typique de la maladie d'Alzheimer (troubles de la mémoire, troubles du langage, etc.), avec des biomarqueurs positifs pour l'amyloïde (dans le liquide céphalo-rachidien ou en imagerie TEP) et une atteinte cognitive légère (score du test MMSE ≥ 22), sans perte d'autonomie significative. Cela représenterait aujourd'hui environ 300 000 patients, d'après les estimations*. Avant l'initiation du traitement, une réunion pluridisciplinaire incluant au

* Villain N. et al. « High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 2 : putative scenarios and timeline in case of approval, recommendations for use, implementation, and ethical considerations in France », *Revue Neurologique*, 178, 2022, p. 999-1010.

minimum un médecin spécialiste et un neuroradiologue est recommandée pour évaluer le rapport bénéfice/risque individuel, notamment en fonction des variants du gène APOE, qui doivent être systématiquement analysés. Les porteurs de deux copies du gène APOE4 ne doivent pas recevoir le traitement, compte tenu d'un risque significativement accru d'ARIA. Un protocole précis d'IRM de sécurité est également préconisé.

Défis de mise en œuvre en France

Le Leqembi® (lecanemab), développé par les laboratoires Eisai et Biogen, a obtenu en avril 2025 l'autorisation de mise sur le marché de la part de la Commission européenne. Mais l'arrivée prochaine du Leqembi® en France soulève des défis pratiques. L'accès au traitement nécessite une transformation du système de soins, notamment un parcours de diagnostic incluant des dosages biologiques et du génotypage APOE, la nécessité de structures capables d'administrer les perfusions bimensuelles du traitement, et le suivi de ses effets secondaires par IRM selon un protocole strict. Par ailleurs, les patients doivent recevoir une information claire sur les conditions de poursuite ou d'arrêt du traitement, notamment après 18 mois, en fonction de l'évolution de leur état cognitif.

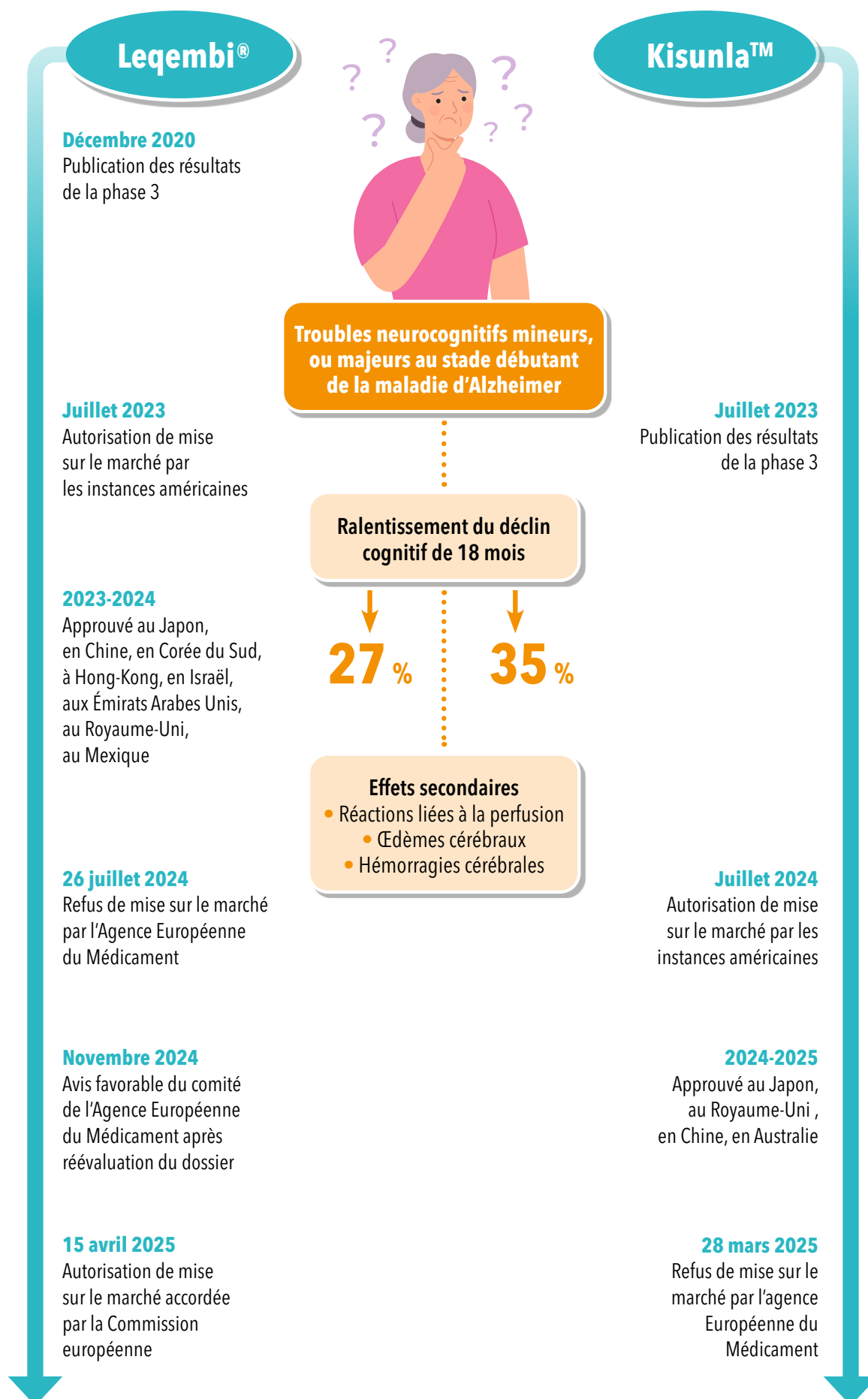
La détection des ARIA nécessite un suivi rigoureux par IRM et une formation spécifique des radiologues, tandis que des outils d'intelligence artificielle, comme le logiciel *icobrain aria*, approuvé aux États-Unis, pourraient être déployés pour faciliter l'analyse des images radiologiques. Ces avancées technologiques devront être intégrées dans les pratiques cliniques pour garantir un suivi optimal.

De même, le Kisunla™ (donanemab), développé par Eli Lilly et autorisé aux États-Unis, au Japon, en Chine, aux Émirats arabes unis et au Royaume-Uni, a innové en modulant la dose initiale pour réduire les effets secondaires graves, notamment les œdèmes cérébraux associés à l'amyloïde, diminuant leur incidence de 40 %. Ces ajustements de protocoles améliorent la sécurité pour des patients vulnérables, comme ceux porteurs de deux copies du facteur de risque génétique APOE4. Ces traite-

ments sont également étudiés aux États-Unis dans des essais de prévention secondaire, comme TRAILBLAZER-ALZ 3, pour retarder l'apparition des symptômes chez des malades asymptomatiques ou avec des troubles mineurs, mais positifs au biomarqueur amyloïde. En mars 2025, l'agence européenne du médicament a rejeté l'approbation du donanemab en raison de préoccupations sur les effets secondaires du traitement. Le laboratoire Eli Lilly a fait appel de cette décision et l'Europe doit statuer de nouveau d'ici l'été.

Pour autant, l'ensemble de ces résultats sont pris avec beaucoup de précautions par les experts. Ils soulèvent des espoirs et ouvrent la voie vers de futurs traitements, comme le souligne Cécilia Samieri, chercheuse épidémiologiste au Centre de recherche en santé publique de Bordeaux, « c'est très positif qu'on ait enfin quelques petits frémissements autour des traitements. Il y a certes le problème des coûts, et puis surtout l'éligibilité : pour le moment, c'est vraiment une petite fraction des patients qui va pouvoir bénéficier de ces thérapies. Mais ça va forcément stimuler d'autres recherches, des avancées ultérieures, et puis de nouvelles découvertes. » Il est vrai que ces traitements ne constituent pas une solution miracle pour la maladie. À ce propos, Edo Richard, neurologue au Radboud University Medical Centre à Nijmegen (Pays-Bas) précise : « L'effet de ces médicaments est extrêmement faible. Les gens pourraient ne pas remarquer la différence. Et le risque est élevé : hémorragies cérébrales, gonflement du cerveau. [...] Je ne m'attends donc pas à ce qu'ils (le lecanemab et le donanemab) aient un impact important sur le nombre de personnes atteintes de troubles neurocognitifs majeurs (stade léger) ou sur la progression de la maladie. » Cette posture est partagée par le Dr Kempermann, neuroscientifique au Centre Allemand des Maladies Neurodégénératives (DZNE) de Dresde, en Allemagne, qui, cependant, nuance : « L'effet reste très faible. Cela dit, je pense que ces avancées sont importantes. Je ne suis pas du tout en train de dire qu'il ne faut pas les suivre, au contraire. Mais ce que je veux dire, c'est que ça ne règlera pas le problème à court terme. Et cela ne changera même pas fondamentalement ce que les malades vivront, car il faudra encore beaucoup de temps avant de savoir précisément qui en bénéficiera vraiment. Donc, même dans cette optique, je pense qu'un focus sur la prévention reste essentiel. »

Historique des approbations/refus des deux immunothérapies anti-amyloïde



De nouveaux traitements en développement

L'arrivée de ces deux immunothérapies marque le début d'une nouvelle phase dans le développement de traitements contre la maladie d'Alzheimer. L'objectif est désormais de concevoir des thérapies plus simples à administrer, mieux tolérées, et plus efficaces. C'est dans cette direction que s'orientent les recherches actuelles.

Pour exemple, le *remternetug*, vise à éliminer les dépôts amyloïdes plus rapidement tout en réduisant les effets secondaires. En phase 3, cette immunothérapie s'appuie sur des injections sous-cutanées permettant aux patients de s'auto-administrer les doses à domicile.

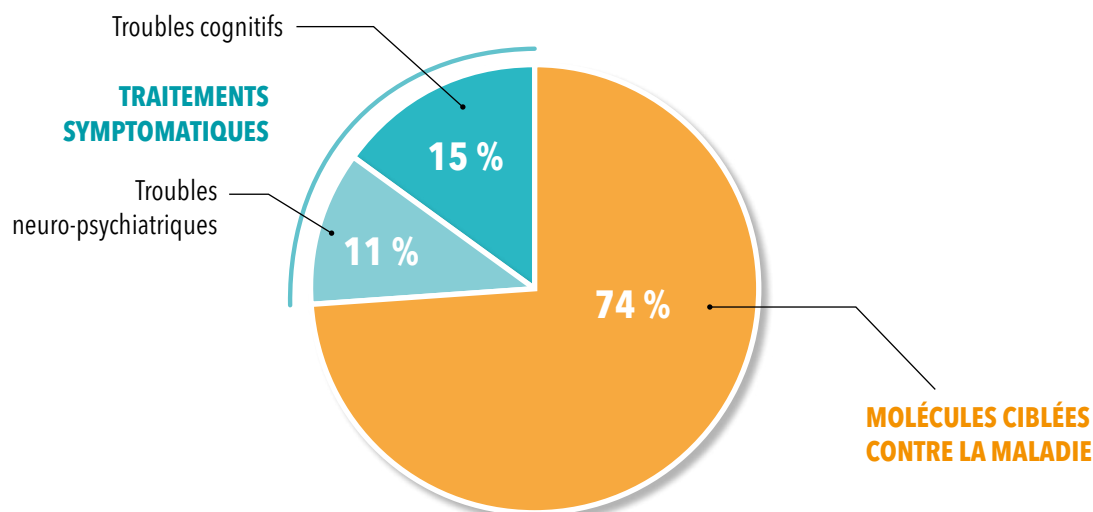
Par ailleurs, de nouvelles stratégies émergent et suscitent de grands espoirs comme celle du *trontinemab*, une immunothérapie qui utilise un système lui permettant de mieux pénétrer dans le cerveau, en s'appuyant sur des récepteurs spécifiques. Ce traitement, bien qu'encore en phase exploratoire, a démontré une forte efficacité dans la réduction des dépôts amyloïdes avec des effets secondaires modérés. Cependant, un décès lié à une hémorragie cérébrale chez un patient présentant une fragilité vasculaire a conduit les chercheurs à élargir les critères d'exclusion pour renforcer sa sécurité.

Le développement de médicaments par voie orale est également à l'étude. L'essai GABRIELLA teste une nouvelle molécule, le *RO7269162*, chez des personnes âgées de 60 à 85 ans présentant un risque de développer la maladie d'Alzheimer, ou des troubles neurocognitifs légers. Ce traitement par voie orale vise à réduire la production de la protéine amyloïde impliquée dans la formation des dépôts dans le cerveau. L'essai a pour but de vérifier si ce médicament est bien toléré et s'il agit sur certains marqueurs biologiques liés à la maladie.

Les thérapies ciblant la protéine tau progressent également. Actuellement en phase 2, le *bépranemab* est le premier anticorps à ralentir l'accumulation des dégénérescences neurofibrillaires, l'autre lésion cérébrale majeure de la maladie d'Alzheimer. Bien qu'il n'ait pas encore montré d'amélioration cognitive globale, des sous-groupes de patients avec une faible concentration initiale de tau semblent bénéficier de cette thérapie.

Autre exemple innovant : le *BIB080* est un traitement expérimental qui utilise une approche génétique basée sur l'ARN messager, comme dans le cas de certains vaccins contre la COVID-19. Ce traitement vise à réduire la production de la protéine tau dans le cerveau en bloquant les « messages » génétiques (ARNm) qui permettent au corps de produire tau. Administré directement dans le liquide céphalo-rachidien, il a montré

Les différents types de traitements médicamenteux développés



de bons résultats en phase 1 pour diminuer les niveaux de tau, avec peu d'effets secondaires. Des études sont en cours pour vérifier s'il peut ralentir la perte de mémoire. D'autres anticorps comme le *Posdinemab* et le *BMS-986446* poursuivent leurs essais cliniques, renforçant l'idée que les traitements combinés anti-amyloïde et anti-tau pourraient être la clé pour ralentir efficacement la maladie.

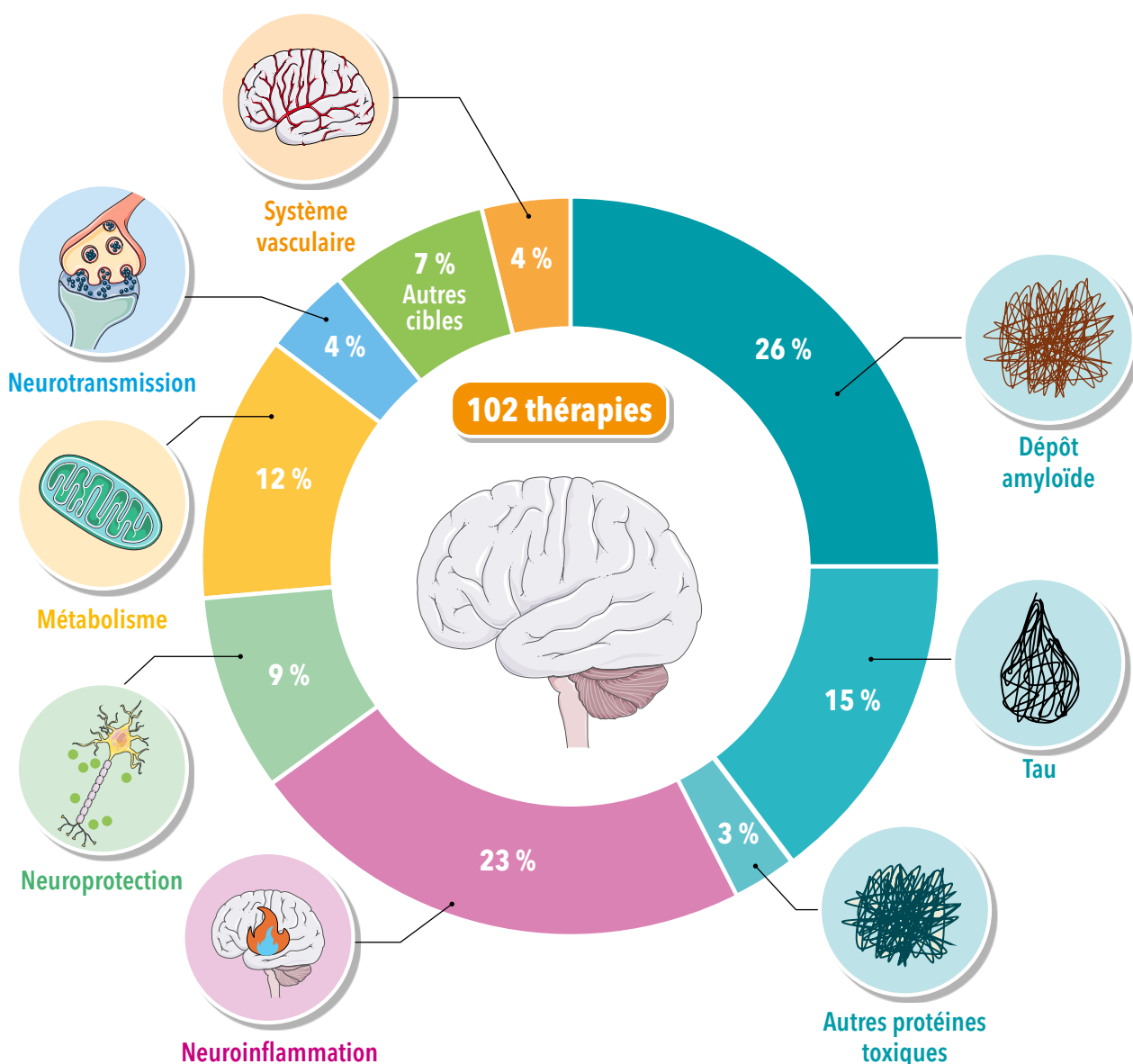
Le repositionnement de molécules, l'espoir d'un traitement rapidement accessible

Face à la complexité de la maladie d'Alzheimer et au temps nécessaire pour développer de nouveaux traitements, les chercheurs explorent une voie plus rapide : celle du repositionnement. L'idée ? Tester des médicaments déjà utilisés pour d'autres maladies, dont la sécu-

rité est bien connue, afin de vérifier s'ils peuvent aussi agir sur les mécanismes d'Alzheimer. Cette approche offre l'espoir d'accélérer l'arrivée de nouveaux traitements, tout en limitant les risques liés aux essais cliniques.

Le repositionnement du *sémaglutide*, un médicament antidiabétique, suscite un intérêt croissant dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer. En tant qu'agoniste des récepteurs GLP-1, il traverse la barrière hémato-encéphalique et pourrait agir sur plusieurs mécanismes de la maladie. Des études précliniques suggèrent qu'il réduit la neuroinflammation, améliore le métabolisme cérébral du glucose, protège les synapses et diminue l'accumulation des protéines amyloïdes et tau. Par ailleurs, une étude observationnelle a montré que les patients diabétiques traités par *sémaglutide* présentaient un risque réduit de développer la maladie d'Alzheimer. Actuellement, les essais cliniques EVOKE et EVOKE+ évaluent son efficacité chez des patients aux stades débutants de la maladie.

Les thérapies ciblées contre la maladie d'Alzheimer en cours de développement



Nouvelles recommandations pour les symptômes psychologiques et comportementaux (SPC) dans les maladies neurocognitives

La maladie d'Alzheimer ne se limite pas aux seuls troubles cognitifs. D'autres symptômes, dits psycho-comportementaux, peuvent également apparaître, parfois dès les stades débutants de la maladie. Ces changements de comportement, comme une soudaine apathie ou agressivité, varient beaucoup d'un patient à l'autre. Il est essentiel de les prendre en charge, car leur traitement peut améliorer significativement la qualité de vie des malades.

En 2024, les nouvelles recommandations sur la prise en charge des symptômes psychologiques et comportementaux (SPC) des maladies neurocognitives mettent l'accent sur des interventions non pharmacologiques personnalisées et pluridisciplinaires, pour améliorer la qualité de vie des patients et des aidants. Les SPC, qui incluent des manifestations telles que l'agitation, l'apathie ou l'agressivité, touchent entre 60 et 90 % des patients atteints de maladies neurocognitives. Ils aggravent non seulement leur dépendance, mais altèrent également la qualité de vie de leurs aidants.

Les interventions non pharmacologiques sont recommandées en première intention pour réduire l'impact des SPC. Ces approches, basées sur des thérapies comme la musicothérapie, l'activité physique adaptée ou les interventions occupationnelles, offrent des résultats efficaces tout en respectant le bien-être des malades. L'une des clés du succès de ces interventions réside dans leur personnalisation : elles doivent s'adapter à l'histoire personnelle, aux préférences et au stade de la maladie de chaque malade*.

* https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/wp-content/uploads/2024/03/guide-inm_edition-2024_francais.pdf

La formation des aidants et des soignants joue également un rôle crucial. En leur offrant des outils pour mieux comprendre et gérer les SPC, ces programmes permettent de réduire le stress de ces derniers tout en améliorant la qualité des soins, que ce soit en institution ou à domicile. La pluridisciplinarité, qui implique une coordination entre différents professionnels de santé, et l'innovation technologique, notamment via des outils digitaux, renforcent encore ces démarches. Les recommandations mentionnent également l'importance d'un suivi longitudinal, de l'anticipation des épisodes aigus et du recours raisonné aux traitements médicamenteux en cas d'échec des approches non médicamenteuses.

Concernant les avancées pharmacologiques pour traiter les changements comportementaux liés à la maladie d'Alzheimer, une nouvelle encourageante a récemment été annoncée aux États-Unis. En mai 2023, l'agence américaine du médicament (FDA) a approuvé l'utilisation du brexpiprazole pour le traitement de l'agitation associée à cette maladie. Ce médicament a montré une efficacité notable, notamment pour réduire l'agressivité verbale ou physique, formes fréquentes de l'agitation. Il s'agit de la première autorisation officielle d'un traitement ciblant un syndrome neuropsychiatrique dans le cadre de la maladie d'Alzheimer.

Le brexpiprazole semble par ailleurs mieux toléré que les antipsychotiques et neuroleptiques utilisés jusqu'alors. Cependant, le brexpiprazole fait l'objet d'une mise en garde en raison d'un risque plus important de mortalité, comme observé avec ce type d'antipsychotiques chez les patients présentant des troubles cognitifs majeurs.

D'autres traitements prometteurs, encore en phase d'essai, comme la pimavansérine, pourraient également permettre de traiter les symptômes hallucinatoires.

On estime au niveau mondial que 45 % des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer présentent des symptômes d'agitation. Ces troubles augmentent la probabilité d'un placement en institution, diminuent la qualité de vie des patients et augmentent la détresse des aidants. ■

PARTIE 2 :

La prévention du déclin cognitif

Qu'est-ce que la prévention du déclin cognitif ?

Face au vieillissement global de la population, la prévention du déclin cognitif est devenue un enjeu de santé publique majeur. La maladie d'Alzheimer, qui en est la forme pathologique la plus fréquente, affecte des millions de personnes à travers le monde. Pourtant, contrairement à une idée longtemps répandue, cette maladie n'est pas une fatalité du grand âge. De nombreuses recherches ont mis en évidence l'influence de facteurs environnementaux, biologiques et sociaux sur le risque de développer des troubles cognitifs majeurs. Ainsi, un champ de recherche s'est structuré autour de la notion de «prévention», visant à agir contre le développement et la progression de la maladie. On parle principalement de prévention primaire et secondaire, chacune visant des objectifs spécifiques.

L'ESSENTIEL

- La prévention du déclin cognitif est devenue un enjeu majeur de santé publique, reposant sur l'idée que la maladie d'Alzheimer n'est pas une fatalité inévitable du grand âge.
- La prévention primaire agit avant l'apparition des symptômes en ciblant les facteurs de risque modifiables (hypertension, éducation, mode de vie...) et pourrait éviter ou retarder jusqu'à 45 % des cas, selon les estimations actuelles.
- La prévention secondaire vise à détecter la maladie très tôt, grâce aux biomarqueurs et aux tests cognitifs, pour intervenir avant l'apparition des symptômes majeurs et ralentir la progression.
- La prévention tertiaire cherche à ralentir l'évolution de la maladie et préserver la qualité de vie des personnes déjà diagnostiquées, en combinant traitements, accompagnement psychosocial et adaptations de l'environnement.

La prévention primaire : agir avant l'apparition des premiers signes

La prévention primaire consiste à intervenir avant l'apparition de toute manifestation clinique de la maladie. Elle vise à réduire l'incidence de la maladie dans la population générale, en identifiant et en modifiant les facteurs de risque.

Dans cette optique, l'article de Livingston *et al.* (2024, *The Lancet*) a eu un impact considérable en proposant une synthèse actua-

lisée des facteurs de risque modifiables identifiés. L'approche défendue par cette commission repose sur l'idée que jusqu'à 45 % des cas de troubles neurocognitifs majeurs, incluant la maladie d'Alzheimer, pourraient être évités ou retardés si ces facteurs étaient efficacement pris en compte à l'échelle individuelle et sociétale. L'approche la plus pertinente reposerait donc sur une stratégie «multi-domaines», c'est-à-dire combinant plusieurs leviers dans une approche personnalisée, allant de l'activité physique et de la nutrition à différentes formes de stimulation cogni-

tive. C'est celle privilégiée par la plupart des grandes études de prévention comme US POINTER et FINGER.

Cécilia Samieri, souligne néanmoins qu'il faut manier ce chiffre de 45 % avec précaution : « Ce chiffre est basé sur ce que l'on sait aujourd'hui, à partir des facteurs de risque jugés comme les plus robustes sur la base des études épidémiologiques existantes (qui ont certaines limites), et sans considérer pleinement le fait que ces facteurs sont reliés entre eux sous la forme de profils de risque. De plus, la recherche existante n'a pas encore tout étudié et il y a probablement des facteurs de risque importants encore méconnus ou mal caractérisés et donc non intégrés dans cet effort de synthèse. C'est le cas notamment des expositions chimiques (polluants), physiques (bruit) et biologiques (infections) qui sont loin d'avoir été décryptées ». Elle défend le concept d'exposome, c'est-à-dire l'ensemble des facteurs environnementaux auxquels nous sommes exposés tout au long de la vie, depuis la vie fœtale jusqu'à notre mort, en dehors du facteur génétique. Par exemple, l'éducation, facteur de risque établi, illustre bien cette logique de prévention à long terme. Selon Edo Richard, les facteurs de risque vasculaires jouent un rôle central dans la prévention. Il souligne notamment l'importance de la gestion de l'hypertension, qui, bien que son lien avec les troubles cognitifs ne soit pas encore totalement compris, constitue une cible privilégiée, car son traitement est non seulement accessible et peu coûteux, mais à un impact global, bien au-delà des maladies neurocognitives.

La prévention secondaire : détecter et intervenir précocement

La prévention secondaire vise à identifier la maladie à un stade préclinique ou très précoce, lorsque les lésions cérébrales sont déjà présentes, mais que les symptômes cognitifs sont encore minimes,

voire absents. Elle implique notamment le recours aux biomarqueurs (tests sanguins, ponction lombaire, imagerie cérébrale) et aux évaluations cognitives standardisées. L'enjeu est alors de retarder la progression vers des troubles neurocognitifs majeurs avérés. La prévention de la maladie d'Alzheimer s'inscrit aujourd'hui dans une dynamique mondiale, avec des stratégies variées selon les pays et les avancées récentes de la recherche.

C'est dans ce contexte que les avancées en matière de biomarqueurs représentent un espoir majeur. Le développement de marqueurs sanguins comme le phosphotau 217, qui vient d'être approuvé par la FDA, permettrait, selon Cécilia Samieri, « d'aider à la détection précoce des lésions, en supplément de l'arsenal diagnostique habituel (tests cognitifs, imagerie) », ouvrant ainsi la voie à des interventions ciblées à un stade plus précoce.

Cette approche est également portée par des essais cliniques dans lesquels des traitements validés comme le donanemab ou le lecanemab sont administrés à des personnes porteuses de biomarqueurs positifs, mais encore peu ou pas symptomatiques. Ces essais ambitionnent de ralentir l'évolution pathologique avant qu'elle n'ait un impact fonctionnel significatif, comme le souligne Sandrine Andrieu, médecin épidémiologiste spécialiste en essais de prévention au Centre d'Épidémiologie et de Recherche en santé des Populations à Toulouse : « Les nouveaux biomarqueurs vont révolutionner l'épidémiologie d'intervention. Ils permettent de mieux stratifier les populations et de définir des critères de jugement intermédiaires lors des essais de prévention [...] je pense qu'on va faire des progrès fulgurants. »

En pratique, la prévention secondaire repose également sur le suivi régulier des personnes présentant des troubles neurocognitifs mineurs, un état intermédiaire entre le vieillissement normal et le trouble neurocognitif majeur (c'est-à-dire quand le trouble neurocognitif impact l'autonomie

dans le quotidien). Selon Antoine Garnier-Crussard, médecin gériatre aux Hospices Civils de Lyon, ces patients doivent être accompagnés pour retarder au maximum l'évolution vers des troubles neurocognitifs majeurs déclarés.

Enfin, la prévention secondaire suppose également une meilleure sensibilisation du grand public aux signes précoces et une organisation du parcours de soin permettant un repérage systématique des troubles neurocognitifs mineurs, précurseurs de la maladie. Edo Richard insiste sur la nécessité de mieux informer la population sur les facteurs de risque modifiables et les mesures préventives accessibles, bien que les preuves sur l'impact direct de ces changements de mode de vie sur la maladie d'Alzheimer restent encore à consolider.

Pour illustrer la complexité de la prise en soin de la maladie d'Alzheimer qui combine à la fois traitements pharmacologiques et mesures de prévention, plusieurs experts font l'analogie avec le cancer : « Dans le cas du cancer, même si des traitements existent, il reste essentiel d'agir sur les facteurs de risque, comme arrêter de fumer ou pratiquer une activité physique. On continue à travailler les deux en parallèle : les thérapies et la prévention. Il n'est évidemment pas question de traiter toute la population avec des traitements lourds comme une chimiothérapie. C'est la même logique pour la maladie d'Alzheimer » explique Cécilia Samieri. Même son de cloche chez Gerd Kempermann : « Nous avons déjà mené de nombreuses guerres contre le cancer et obtenu des résultats étonnants, mais cela ne nous a pas encore permis de nous débarrasser du problème principal. Nous ne savons pas ce qu'est vraiment la maladie d'Alzheimer. Il est donc difficile de dire si nous pouvons l'abolir. Il y a tellement de chevauchements avec toutes les autres maladies. La neuro-dégénérescence en général est tellement complexe que l'idée que nous puissions la résoudre est probablement hyperbolique. Cependant, nous pouvons améliorer la situation, nous devons le faire à la fois sur le plan thérapeutique et sur le plan préventif,

nous devons veiller à améliorer la situation des soins et nous devons nous occuper de l'impact sociétal général de la maladie. »

La prévention tertiaire : ralentir l'évolution de la maladie

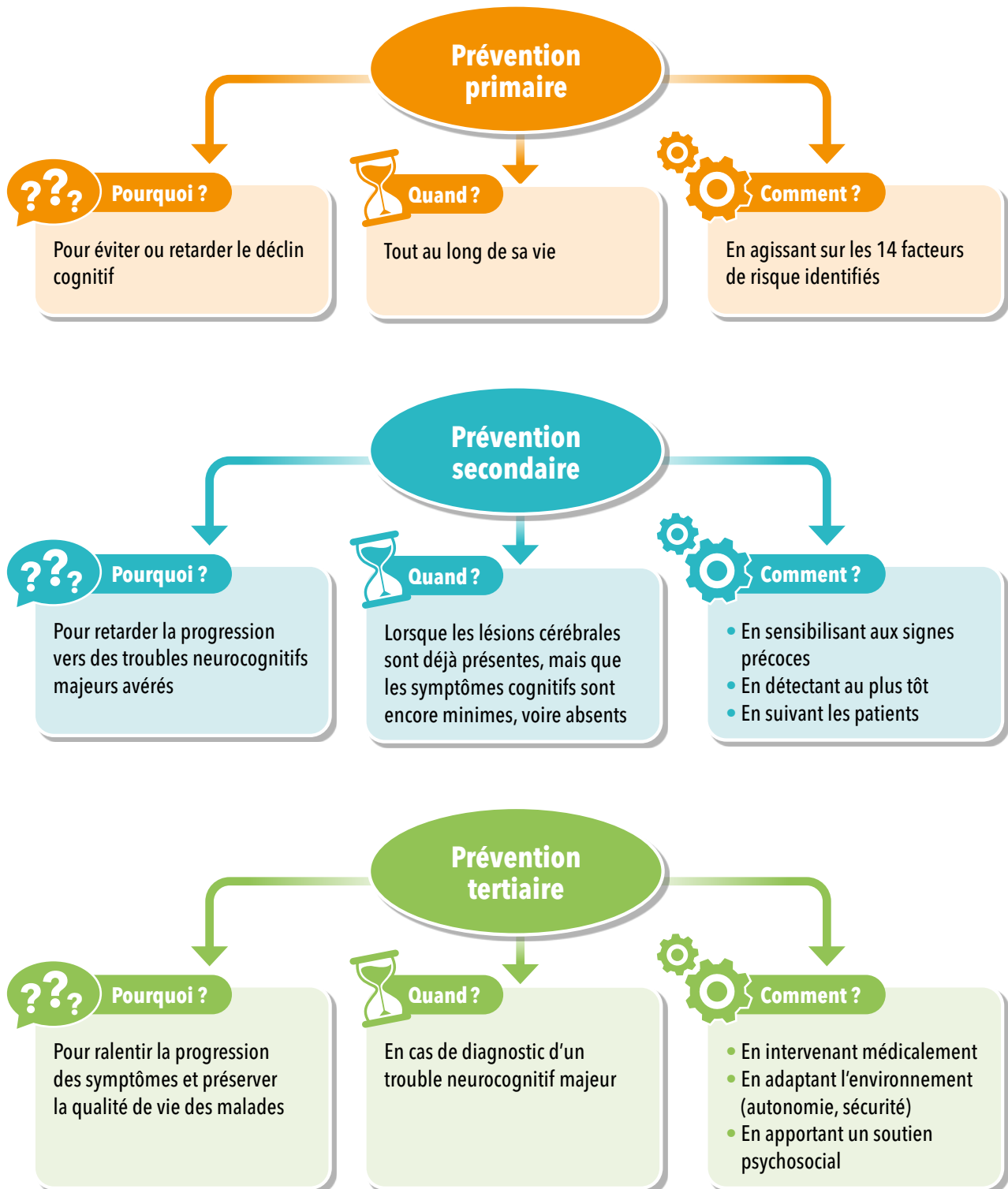
La prévention tertiaire de la maladie d'Alzheimer vise à ralentir la progression des symptômes et à préserver la qualité de vie des personnes déjà diagnostiquées. Elle repose sur une approche globale combinant des interventions médicales, des adaptations de l'environnement et un soutien psychosocial.

Chez les malades, il est crucial d'éviter certains médicaments susceptibles d'aggraver les troubles cognitifs, tels que les anticholinergiques, les fluoroquinolones et les morphiniques. Une attention particulière est également portée à la prévention des hospitalisations, des anesthésies générales et des infections, qui peuvent accélérer le déclin cognitif. Des aménagements de l'environnement, comme la création d'un cadre de vie sécurisant et stimulant, sont essentiels pour prévenir les troubles du comportement. Par ailleurs, des activités adaptées, telles que la musicothérapie, l'art-thérapie ou l'activité physique, peuvent améliorer le bien-être des patients et ralentir la progression des symptômes.

La formation et le soutien des aidants sont indispensables pour leur permettre de mieux comprendre la maladie et d'adopter des stratégies d'accompagnement efficaces. Une prise en charge pluridisciplinaire, impliquant médecins, psychologues, ergothérapeutes et autres professionnels, favorise une approche personnalisée et coordonnée des soins.

En intégrant ces différentes dimensions, la prévention tertiaire contribue à maintenir l'autonomie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et à améliorer leur qualité de vie au quotidien. ■

Les différents types de prévention du déclin cognitif



Les différents facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurocognitive complexe, multifactorielle, dont le développement résulte d'interactions entre des facteurs biologiques, environnementaux et comportementaux. Dans ce contexte, la notion de facteur de risque est centrale : elle désigne tout élément qui, en augmentant la probabilité de développer la maladie, devient une cible privilégiée pour la recherche, le diagnostic et la prévention.

L'ESSENTIEL

- La maladie d'Alzheimer est multifactorielle, avec des facteurs de risque non modifiables et modifiables, sur lesquels la prévention peut agir tout au long de la vie.
- Quatorze facteurs de risque modifiables ont été identifiés par le rapport de Livingston *et al.* (2024), représentant jusqu'à 45 % des cas évitables ou retardables de troubles neurocognitifs majeurs.
- Les experts soulignent l'importance de l'environnement social et structurel : la prévention ne peut reposer uniquement sur la responsabilité individuelle.
- Certains facteurs émergents sont encore à l'étude, comme le sommeil, les infections, le microbiote ou la pollution.
- La prévention est un enjeu de santé publique globale, qui nécessite des politiques intersectorielles ambitieuses et inclusives, ciblant en priorité les populations les plus vulnérables.

La compréhension fine de ces facteurs de risque permet d'identifier les populations les plus vulnérables, de construire des modèles prédictifs et, à terme, de développer des interventions ciblées. C'est sur cette base qu'a été conçue la classification aujourd'hui largement partagée, distinguant d'une part les facteurs non modifiables (liés à l'âge, au sexe, ou à la génétique) et, d'autre part, les facteurs modifiables, qui constituent les leviers principaux de la prévention. Cécilia Samieri rappelle dans ce cadre l'importance d'avoir « une approche globale de l'exposome, pour vraiment décrypter quelles sont les contributions non génétiques des troubles neurocognitifs majeurs et de la maladie

d'Alzheimer. Je pense que c'est vraiment rentré maintenant dans les mentalités, quand on travaille chez l'Homme en tout cas, que chaque facteur va contribuer de façon modérée au risque de développer la maladie, et que c'est un ensemble de facteurs de risque, sous la forme de profils de risque, qui est susceptible de contribuer de façon significative au risque. »

Les facteurs non modifiables

Certains facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer sont considérés comme non modifiables, car ils sont liés à des aspects biologiques et génétiques sur lesquels

nous avons peu ou pas de contrôle direct. Ces facteurs comprennent principalement l'âge, le sexe et la génétique. Bien que ces facteurs soient considérés comme non modifiables, certaines pistes de recherche suggèrent qu'ils pourraient être partiellement influencés par des interventions ciblées. L'évolution des connaissances en biologie du vieillissement et en génétique pourrait ainsi ouvrir la voie à de nouvelles stratégies pour retarder ou prévenir l'apparition de la maladie d'Alzheimer.

L'âge : principal facteur de risque

L'avancée en âge est le principal facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. Plus l'on vieillit, plus le risque de développer la maladie augmente. Le risque double tous les cinq ans après 65 ans, atteignant environ 30 % chez les plus de 85 ans. Selon Sandrine Andrieu, cette réalité est renforcée par le fait que les avancées médicales ont permis de réduire la mortalité cardiovasculaire, ce qui allonge l'espérance de vie et, par conséquent, donne la possibilité aux maladies neurocognitives de se déclarer avec l'avancée en âge. Pour autant, ce n'est pas une fatalité. «Ce n'est pas parce qu'on vieillit qu'on développe forcément des troubles neurocognitifs majeurs, mais plus on vieillit, plus on est exposé à une accumulation de lésions cérébrales», précise-t-elle. Il existe d'ailleurs des débats sur la nature véritablement non modifiable de ce facteur. Sandrine Andrieu, Cécilia Samieri et Gerd Kempermann insistent sur la différence entre le vieillissement chronologique et le vieillissement biologique : «Nous devrions penser en termes de "vulnérabilité liée à l'âge" plutôt qu'en termes d'âge absolu», confirme ce dernier. Sandrine Andrieu ajoute que «L'âge est modifiable ! Ce qui n'est pas modifiable, c'est notre âge chronologique, c'est-à-dire le temps qu'on a passé sur Terre. Ce que l'on peut modifier aujourd'hui, c'est comment ce temps passé sur Terre, nous l'avons vécu au niveau biologique, c'est à dire comment le vieillissement biologique s'exprime chez chacun d'entre nous. Le facteur de risque de

la maladie d'Alzheimer, doit certainement être plutôt lié au vieillissement biologique.»

Le sexe : une prédominance féminine encore mal comprise

Le sexe joue également un rôle clé dans la susceptibilité à la maladie d'Alzheimer, les femmes étant plus touchées que les hommes. Cette surreprésentation est souvent attribuée à une espérance de vie plus longue, mais des différences hormonales, génétiques ou immunitaires sont également envisagées.

La prédisposition génétique

La présence de certains gènes augmente significativement le risque de développer la maladie. Le plus connu est la forme $\epsilon 4$ du gène APOE, présent chez environ 15 % de la population, mais bien plus fréquent chez les patients atteints d'Alzheimer. Cette copie, transmise génétiquement, est associée à un risque multiplié par 2 à 4 chez les hétérozygotes, porteurs d'une seule copie de l'allèle, et jusqu'à 10 à 15 chez les homozygotes, porteurs de deux copies. Antoine Garnier-Crussard rappelle que «la majorité des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, comme la génétique, reste non modifiables à ce jour. Il est donc essentiel de rappeler que, dans la plupart des cas, les personnes qui développent la maladie n'y sont «pour rien». Sous-entendre qu'elles auraient pu l'éviter en faisant plus de sport ou en ayant un meilleur mode de vie n'est pas scientifiquement fondé et très culpabilisant. Cela n'enlève pas toutefois l'intérêt de promouvoir les mesures préventives, notamment non médicamenteuses, pour lutter contre les facteurs de risque modifiables de développer un trouble neurocognitif»

Les facteurs de risque modifiables

Les facteurs de risque modifiables sont ceux sur lesquels il est théoriquement possible d'intervenir, à travers des politiques publiques, des changements de compor-

tements ou des traitements. Leur prise en compte constitue un levier essentiel pour prévenir ou retarder l'apparition des troubles neurocognitifs majeurs, y compris la maladie d'Alzheimer. En 2024, deux facteurs ont été ajoutés à la liste : un LDL cholestérol élevé et les pertes d'acuité visuelle non corrigées. Ces ajouts marquent une reconnaissance croissante de l'impact des facteurs vasculaires et sensoriels dans le développement des pathologies neurocognitives.

Le niveau d'éducation : un déterminant majeur dès les premières années de vie

Parmi l'ensemble des facteurs de risque modifiables, le niveau d'éducation occupe une place singulière. Agissant dès l'enfance, il influence durablement la santé cérébrale. De nombreuses études ont montré qu'un faible niveau d'instruction augmente le risque de développer des troubles neurocognitifs majeurs à un âge avancé. Ce lien s'explique en grande partie par le concept de réserve cognitive. Plus une personne bénéficie d'une stimulation intellectuelle et sociale importante tout au long de sa vie – à commencer par sa scolarité – plus elle développerait des réseaux neuronaux résilients et une meilleure capacité à compenser les lésions cérébrales. Cette hypothèse est appuyée par de nombreuses données d'imagerie cérébrale et de suivi longitudinal, montrant que des individus avec un niveau d'éducation élevé peuvent présenter une charge amyloïde ou tau comparable à d'autres, tout en maintenant un fonctionnement cognitif intact plus longtemps.

Pour autant, ce facteur n'est pas figé et un faible niveau d'éducation dans l'enfance n'est pas une fatalité, parce qu'« on sait que les stimulations cognitives tout au long de la vie viennent compenser un manque d'éducation initiale » précise Sandrine Andrieu. La médecin prend l'exemple d'une étude conduite sur les vétérans américains démontrant cette idée : « Ils avaient interrogé un petit millier de jeunes

Américains enrôlés dans l'armée à l'âge de 20 ans. À l'époque, leur QI et leurs capacités cognitives avaient été évalués. Ils ont ensuite été réévalués à l'âge de 70 ans, en tenant compte de leur parcours de vie. Et ce qui est frappant, c'est que ceux qui avaient un faible niveau d'éducation et des performances cognitives modestes au départ, mais qui avaient exercé un métier stimulant intellectuellement, parvenaient à compenser leur niveau initial. C'est un exemple parmi d'autres, mais il illustre bien la plasticité du cerveau et l'importance de la réserve cognitive que l'on peut entretenir tout au long de la vie. »

Ces éléments rappellent que l'éducation formelle n'est qu'un des aspects de la stimulation cognitive. L'apprentissage tout au long de la vie, l'engagement dans des activités culturelles et le maintien de liens sociaux stimulants participent également à renforcer la plasticité cérébrale. Promouvoir l'éducation dès l'enfance est donc un levier de santé publique majeur, mais il est tout aussi essentiel de favoriser des environnements cognitivement stimulants tout au long de la vie, en particulier pour les personnes âgées.

Les facteurs cardiovasculaires et métaboliques : un axe central de prévention

Les maladies cardiovasculaires partagent de nombreux mécanismes physiopathologiques avec la maladie d'Alzheimer. Ces pathologies, souvent silencieuses à leurs débuts, peuvent entraîner des altérations vasculaires cérébrales, une inflammation chronique, voire favoriser le dépôt des protéines anormales de la maladie d'Alzheimer comme l'amyloïde ou tau. Plusieurs facteurs cardiovasculaires ou métaboliques ont été identifiés comme modifiables et significativement associés au risque de troubles cognitifs majeurs. Ils sont connus, mesurables, modifiables et leur prise en charge est bien établie.

Parmi eux, l'hypertension artérielle, et plus particulièrement lorsqu'elle débute à

l'âge moyen (40-65 ans), se distingue par son impact significatif sur le déclin cognitif. Laura Baker, Professeure de médecine interne et de sciences de la santé publique à la faculté de médecine de l'université Wake Forest, à Winston-Salem (États-Unis), souligne l'importance de ce facteur. À propos de l'étude SPRINT Mind sur le traitement de l'hypertension, elle déclare : « Je pense que cette étude est porteuse de beaucoup d'espoir pour les personnes présentant un risque de troubles de la mémoire. Elle a montré que les personnes ayant suivi un traitement intensif de l'hypertension visant à la ramener dans les valeurs normales couraient moins de risques de développer des troubles neurocognitifs mineurs et majeurs. Il s'agit d'une intervention assez simple, qui peut être réalisée en clinique. » Edo Richard appuie également ce propos : « Je pense que l'hypertension artérielle est une cible intéressante, car l'association n'est pas extrêmement forte, mais le facteur de risque est très courant. De plus, nous disposons de moyens très efficaces, peu coûteux et faciles à mettre en œuvre pour traiter et diagnostiquer l'hypertension. »

L'obésité renforce le terrain inflammatoire et augmente le risque de troubles associés comme le diabète de type 2. Ce dernier agit à la fois sur les vaisseaux et sur le cerveau lui-même, en perturbant la signalisation de l'insuline au niveau cérébral et en facilitant les dépôts d'amyloïde et la modification de la protéine tau. Son âge d'apparition semble jouer un rôle dans son importance en tant que facteur de risque. Plus le diabète apparaît tôt à l'âge adulte ou autour de la cinquantaine, plus le risque de développer un trouble cognitif majeur est élevé, alors que l'association est moins claire après 70 ans.

Enfin, le cholestérol LDL fait son entrée en 2024 parmi les facteurs modifiables. Un excès de LDL avant 65 ans est désormais clairement associé à un risque accru de déclin cognitif, renforçant l'importance de la prévention métabolique dès le milieu de vie.

Le mode de vie : un enjeu global

Les facteurs liés au mode de vie – tabac, alcool, alimentation, activité physique – forment un ensemble interconnecté. Ils sont aussi hautement inégaux : leur prévalence varie selon le statut socio-économique, l'éducation, l'accès aux soins ou l'environnement de vie. Une stratégie de prévention efficace ne peut donc se limiter à des messages individuels : elle doit être accompagnée de mesures structurelles pour réduire les inégalités de santé dès le plus jeune âge. Mais l'impact de ces mesures est à prendre avec précautions, comme le souligne Edo Richard : « On ne peut pas affirmer avec certitude qu'améliorer son mode de vie réduit le risque de troubles neurocognitifs majeurs. Mais en tant que médecins et chercheurs, notre devoir est d'être honnêtes : un mode de vie malsain augmente probablement ce risque. Et surtout, il y a déjà de nombreuses bonnes raisons d'adopter une meilleure hygiène de vie, pour le cœur, pour le bien-être général, et peut-être aussi pour le cerveau. »

La sédentarité : un facteur central et sous-estimé

L'activité physique est un facteur protecteur reconnu contre le déclin cognitif, même si le lien peut être bidirectionnel : la baisse d'activité peut aussi être un signe précoce de la maladie. L'activité physique agit notamment en améliorant la vascularisation cérébrale, en réduisant l'inflammation et en stimulant la plasticité du cerveau. De plus, même une activité légère, surtout en cas de sédentarité marquée, peut déjà faire la différence. Une récente étude a évalué qu'en restant assis plus de 12 heures par jour, les risques d'un déclin cognitif augmentaient de 63 %*. Par ailleurs, une méta-analyse portant sur 16 études et plus de 160 000 participants a mis en évidence une réduction allant jusqu'à 45 % du risque de

* Raichlen D.-A., Aslan D.-H., Sayre M.-K., Bharadwaj P.-K., Ally M., Maltagliati S., Lai M.-H.-C., Wilcox R.-R., Klimentidis Y.-C., Alexander G.-E., « Sedentary behavior and incident dementia among older adults », *JAMA*. 2023 Sep 12 ; 330(10) : 934-940.

développer la maladie d'Alzheimer grâce à la pratique régulière d'une activité physique*. Ces résultats proviennent d'études épidémiologiques, et doivent donc être interprétés avec prudence. Ils soulignent néanmoins l'importance majeure de l'activité physique pour la santé et plus spécifiquement pour la santé cérébrale. À ce propos, Sandrine Andrieu précise : « On sait que l'activité physique est bénéfique pour la santé en général, et c'est aussi vrai pour la maladie d'Alzheimer. Chez les personnes diabétiques, elle s'avère parfois plus efficace que certains traitements. Finalement, les facteurs de risque de troubles neurocognitifs majeurs sont souvent les mêmes que pour d'autres maladies chroniques. » Comme pour les autres facteurs liés au mode de vie, il est difficile de circonscrire l'effet réel de l'activité physique. Gerd Kempermann précise à ce propos : « Les personnes très actives physiquement ne perdent pas uniquement du poids grâce au sport. Elles modifient aussi souvent leur alimentation. Il existe donc des interactions naturelles entre les comportements, qui se renforcent mutuellement. »

Pour autant, l'adhésion des patients n'est pas aussi simple qu'on pourrait le penser, comme le souligne Edo Richard : « Cela fait près de vingt ans que je mène des études d'intervention, et je vois des patients au quotidien. Recommander un changement de mode de vie est facile, mais le faire adopter réellement est bien plus compliqué. Il faut rester modeste dans nos attentes : on ne transformera pas radicalement les habitudes des gens, ni leur risque de troubles cognitifs, du jour au lendemain. »

En matière de prévention, le défi est donc moins scientifique que sociétal : il s'agit de rendre l'activité physique accessible, valorisée, et intégrée au plus tôt dans les routines de vie.

* Hamer M, Chida Y. « Physical activity and risk of neurodegenerative disease : a systematic review of prospective evidence », *Psychol Med* 2009 ; 39:3-11.

Le tabagisme et la consommation d'alcool

Le tabac est un facteur de risque bien établi pour les maladies cardiovasculaires et pulmonaires, mais il l'est aussi pour les troubles neurocognitifs majeurs. Bonne nouvelle : même un sevrage tardif, avant 65 ans, permet de retrouver un risque proche de celui des non-fumeurs après quelques années. La consommation excessive d'alcool augmente également le risque de déclin cognitif, en lien avec des lésions cérébrales, une neuroinflammation et d'autres facteurs comme la dépression. Le lien entre alcool et cognition reste cependant complexe. « Les personnes qui consomment du vin avec modération ont-elles aussi un mode de vie modéré de façon générale ? Est-ce qu'elles prennent davantage soin de leur santé dans l'ensemble ? C'est ce genre de facteurs que nous avons encore du mal à mesurer précisément », précise Sandrine Andrieu.

Les facteurs psychosociaux

La dépression

La dépression est particulièrement complexe à interpréter dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, car elle peut être à la fois un facteur de risque, un symptôme précoce, et un facteur aggravant. Ce chevauchement temporel rend la relation entre dépression et déclin cognitif difficile à démêler, mais son rôle délétère n'est aujourd'hui plus contesté. Une étude sur des jumeaux suédois suggère que ce lien ne s'explique ni par la génétique ni par l'environnement précoce, renforçant l'hypothèse d'un facteur de risque causal. Plusieurs mécanismes sont proposés : la dépression pourrait favoriser l'atrophie de l'hippocampe, ou induire un état inflammatoire chronique, en plus d'impacter les comportements de santé (repli social, faible engagement cognitif, mauvaise hygiène de vie).

L'isolement social : le cerveau a besoin des autres

L'isolement social, défini comme une faible fréquence de contacts avec d'autres personnes, est reconnu comme un facteur

de risque indépendant de troubles neurocognitifs majeurs. Chez les personnes âgées, cela concernait près de 2 millions de personnes en 2021 ; un chiffre en très nette augmentation depuis 2017, où le chiffre de 900 000 était avancé (Baromètre 2021 – Petits Frères des Pauvres). Le manque d'interactions sociales peut accélérer le déclin cognitif en réduisant la stimulation cérébrale et en favorisant d'autres aspects comme la dépression et la sédentarité.

Les troubles sensoriels : perte auditive et troubles visuels non corrigés

Les troubles sensoriels, souvent négligés, jouent pourtant un rôle majeur dans le déclin cognitif. La perte auditive figure dans le rapport Livingston depuis 2017, tandis que les troubles visuels non corrigés ont été ajoutés en 2024. Leur impact est double : ils augmentent la charge cognitive nécessaire pour interagir avec le monde, et réduisent les stimulations sociales et cognitives, favorisant l'isolement et la sédentarité.

La perte auditive concerne environ 20 % de la population mondiale, et sa prévalence augmente avec l'âge. De nombreuses études longitudinales ont non seulement démontré un lien robuste entre perte auditive et risque accru de troubles neurocognitifs majeurs, et que cette relation est proportionnelle à la sévérité de l'atteinte auditive. Le port d'appareils auditifs chez les personnes malentendantes permet de réduire significativement le risque de déclin cognitif. L'effet bénéfique observé pourrait être lié à une amélioration des interactions sociales, de l'humeur et de la stimulation cognitive.

La même logique vaut pour les troubles visuels. Les personnes souffrant d'un trouble visuel non corrigé ont un risque accru de développer des troubles neurocognitifs majeurs. Certaines affections visuelles spécifiques, comme les cataractes et la rétinopathie diabétique, sont significativement

associées à un risque plus élevé de maladie d'Alzheimer, contrairement au glaucome ou à la dégénérescence maculaire liée à l'âge. La correction de ces troubles visuels réduit le risque de développer des troubles neurocognitifs majeurs.

Traumatismes crâniens : un facteur sous-dépié, mais bien réel

Les antécédents de traumatismes crâniens, notamment avec perte de connaissance, sont associés à un risque accru de troubles neurocognitifs majeurs. Des cohortes nationales en Finlande, au Royaume-Uni ou en France montrent une surreprésentation des pathologies neurodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer, chez les anciens sportifs professionnels, en particulier les joueurs de rugby ou de football exposés à des impacts fréquents à la tête. Le risque de troubles cognitifs majeurs serait multiplié par trois chez les anciens footballeurs professionnels par rapport à la population générale, avec une prédominance chez les défenseurs, plus exposés aux têtes. Sur le plan biologique, plusieurs mécanismes sont évoqués : lésions axonales, accumulation des protéines toxiques tau et amyloïde, suractivation des cellules immunitaires du cerveau (microglie) ou encore atrophie du cortex cérébral. Bien que certains travaux d'imagerie ou d'autopsie n'aient pas retrouvé de lien systématique entre traumatisme crânien et marqueurs neuropathologiques classiques, une apparition plus précoce de symptômes cognitifs a été observée chez les personnes ayant subi un traumatisme.

Expositions environnementales : pollution de l'air et neurotoxicité

La pollution de l'air a été ajoutée à la liste des facteurs modifiables dans l'édition 2020 du rapport dans la Lancet Commission, sur la base d'études montrant un lien entre exposition aux particules fines (PM2.5) et augmentation du risque de troubles neurocognitifs majeurs, avec un effet cumulatif tout au long de la vie. Les sources de pollution peuvent être exté-

rieures (trafic, industrie) ou domestiques (chauffage au bois ou charbon, cuisinières), et leur impact peut être aggravé par des maladies cardiovasculaires pré-existantes. C'est un facteur non individuel, mais structurel et sociétal, qui appelle à des politiques publiques ambitieuses. Mais la pollution atmosphérique n'est pas la seule impliquée comme le souligne Cécilia Samieri : « Dans les risques chimiques, il n'y a pas que la pollution de l'air. On est exposé à de nombreux produits chimiques dans la vie quotidienne, comme les pesticides. Le niveau de preuve est encore modéré, car ces expositions ont été moins étudiées. » L'étude de ces polluants est un vaste champ de recherche auquel s'attaque la scientifique : « Dans nos cohortes, nous allons analyser des centaines, voire des milliers de molécules pour identifier des signatures chimiques associées au risque de développer des troubles neurocognitifs majeurs [...] On parle beaucoup des particules fines, les PM_{2,5}, mais ce sont probablement les particules ultrafines qui sont les plus nocives – pour de nombreuses pathologies, et pour le cerveau en particulier. C'est l'un des grands axes de recherche à venir. »

La nutrition, un facteur oublié

La nutrition n'est pas listée isolément parmi les facteurs de risque, mais elle influence pourtant de nombreux facteurs de risque : diabète, cholestérol, obésité, etc. comme le déplorent Sandrine Andrieu et Cécilia Samieri. Cette dernière précise d'ailleurs : « On peut travailler sur des messages spécifiques en nutrition pour la maladie d'Alzheimer. Il existe des nutriments spécifiquement importants, ou par exemple le modèle d'alimentation MIND, une variante du régime méditerranéen », tout en ajoutant la difficulté à obtenir des résultats significatifs sur ces études explorant le mode de vie, du fait des nombreux facteurs entrant en jeu. Sandrine Andrieu identifie également la dimension politique de l'alimentation : « L'accès à une meilleure

alimentation relève de décisions politiques, et de l'industrie agroalimentaire. Ce n'est pas uniquement une question de santé. C'est pourquoi les politiques publiques doivent être interministérielles et pensées pour agir à tous les âges de la vie. » À ce sujet, Cécilia Samieri salue la mise en place du Nutri-Score dans la société « Je pense que si l'on mise uniquement sur la volonté individuelle, seul un nombre limité de personnes, généralement issues de milieux socio-économiques élevés, aura envie de faire un check-up complet de leur mode de vie. On ne touchera alors qu'une frange très restreinte de la population. C'est pourquoi je crois davantage à des mesures plus généralisées, qui pourraient intégrer des consultations de prévention plus systématiques en médecine générale par exemple. Le Nutri-Score est, à ce titre, un outil particulièrement intéressant, car il est accessible à l'ensemble de la population directement en supermarché. »

Des facteurs de risque potentiels

Au-delà des 14 facteurs de risque modifiables identifiés, d'autres paramètres sont évoqués comme susceptibles d'influencer le risque de développer une maladie d'Alzheimer, bien qu'ils ne soient pas encore intégrés dans les modèles épidémiologiques de référence. Ces facteurs font l'objet de recherches actives. Ils ouvrent la voie à de nouvelles pistes de prévention, mais nécessitent encore des preuves robustes avant d'être intégrés dans les recommandations de santé publique. Ces facteurs incluent notamment les troubles du sommeil, le microbiote intestinal, le stress chronique, les infections virales et certaines expositions environnementales.

Le sommeil : un régulateur clé du cerveau encore sous-exploré

Parmi les facteurs de risque potentiels de déclin cognitif, le sommeil fait l'objet d'un

intérêt croissant. Les troubles du sommeil – comme l’insomnie chronique, la somnolence diurne excessive ou l’apnée obstructive – sont fréquents chez les personnes âgées et ont été associés, dans plusieurs études épidémiologiques, à un risque accru de maladie d’Alzheimer. Les mécanismes avancés pour expliquer ce lien incluent une altération du système glymphatique (chargé de l’élimination des déchets cérébraux, notamment la protéine amyloïde), une augmentation du stress oxydatif, des perturbations de la plasticité synaptique et une désorganisation des rythmes circadiens.

Inflammation systémique et infection : une complexité en cours d’éclaircissement

Des études montrent qu’avoir subi une infection grave nécessitant une hospitalisation pourrait augmenter le risque de troubles neurocognitifs majeurs, même en dehors d’infections cérébrales. Pneumonies, infections urinaires, virus de l’herpès ou encore COVID-19 sont étudiés pour leur impact potentiel sur le cerveau – bien que les résultats restent parfois contradictoires. L’inflammation systémique chronique pourrait jouer un rôle central, notamment lorsqu’elle s’accompagne de taux élevés de marqueurs inflammatoires.

D’autres facteurs, comme les maladies dentaires inflammatoires (parodontites, caries), pourraient également jouer un rôle via des mécanismes similaires. Les pistes explorées incluent une altération de la barrière hémato-encéphalique, l’activation prolongée de la microglie et des effets vasculaires inflammatoires. À ce jour, toutefois, aucune stratégie anti-inflammatoire ou anti-infectieuse n’a clairement démontré son efficacité pour prévenir le déclin cognitif.

Plusieurs troubles psychiatriques à l’étude

Les troubles psychiatriques, notamment les troubles bipolaires, les psychoses, la schizophrénie, le trouble de stress post-traumatique (PTSD) et l’anxiété, sont de plus en plus étudiés pour leur lien avec un risque accru de troubles neurocognitifs majeurs. La schizophrénie apparaît comme l’un des troubles les plus fortement associés au risque de déclin cognitif. Le trouble bipolaire est lui aussi concerné, notamment en cas de parcours marqué par de nombreuses hospitalisations. Pour d’autres troubles comme l’anxiété ou le syndrome de stress post-traumatique, les résultats restent plus nuancés, souvent compliqués à interpréter à cause de facteurs associés comme la dépression. ■

Le microbiote intestinal : une nouvelle frontière pour la recherche

Longtemps relégué au second plan, le microbiote intestinal – ensemble des micro-organismes vivant dans notre tube digestif – émerge aujourd'hui comme un acteur important dans les maladies neurocognitives. Loin d'être une simple composante digestive, il interagit avec le cerveau via l'axe intestin-cerveau, influençant potentiellement l'immunité, l'inflammation, et les fonctions cognitives. Les scientifiques s'intéressent aujourd'hui de près aux métabolites produits par ces bactéries, notamment les acides biliaires secondaires, qui semblent jouer un rôle dans la régulation du métabolisme cérébral. Une avancée majeure selon Sylvie Claeysen, chercheuse spécialiste du microbiote à l'Institut de Génomique Fonctionnelle à Montpellier, qui se lie à la question de la prévention : « Toute cette piste métabolique est vraiment prometteuse. Le régime méditerranéen, la prévention du diabète... tout cela contribue aussi à maintenir un microbiote en bonne santé. Ce régime apporte des fibres, des prébiotiques bénéfiques, qui nourrissent des bactéries capables de produire des acides biliaires secondaires aux effets plutôt protecteurs. Finalement, on commence à relier tous ces éléments entre eux. »

L'alimentation apparaît donc comme un levier de prévention accessible. Sylvie Claeysen met en avant plusieurs interventions prometteuses basées sur l'alimentation pour agir sur le microbiote intestinal, en lien avec la prévention de la maladie d'Alzheimer, à base de probiotiques (bactéries vivantes comme les lactobacilles) ou des prébiotiques (fibres nourrissant

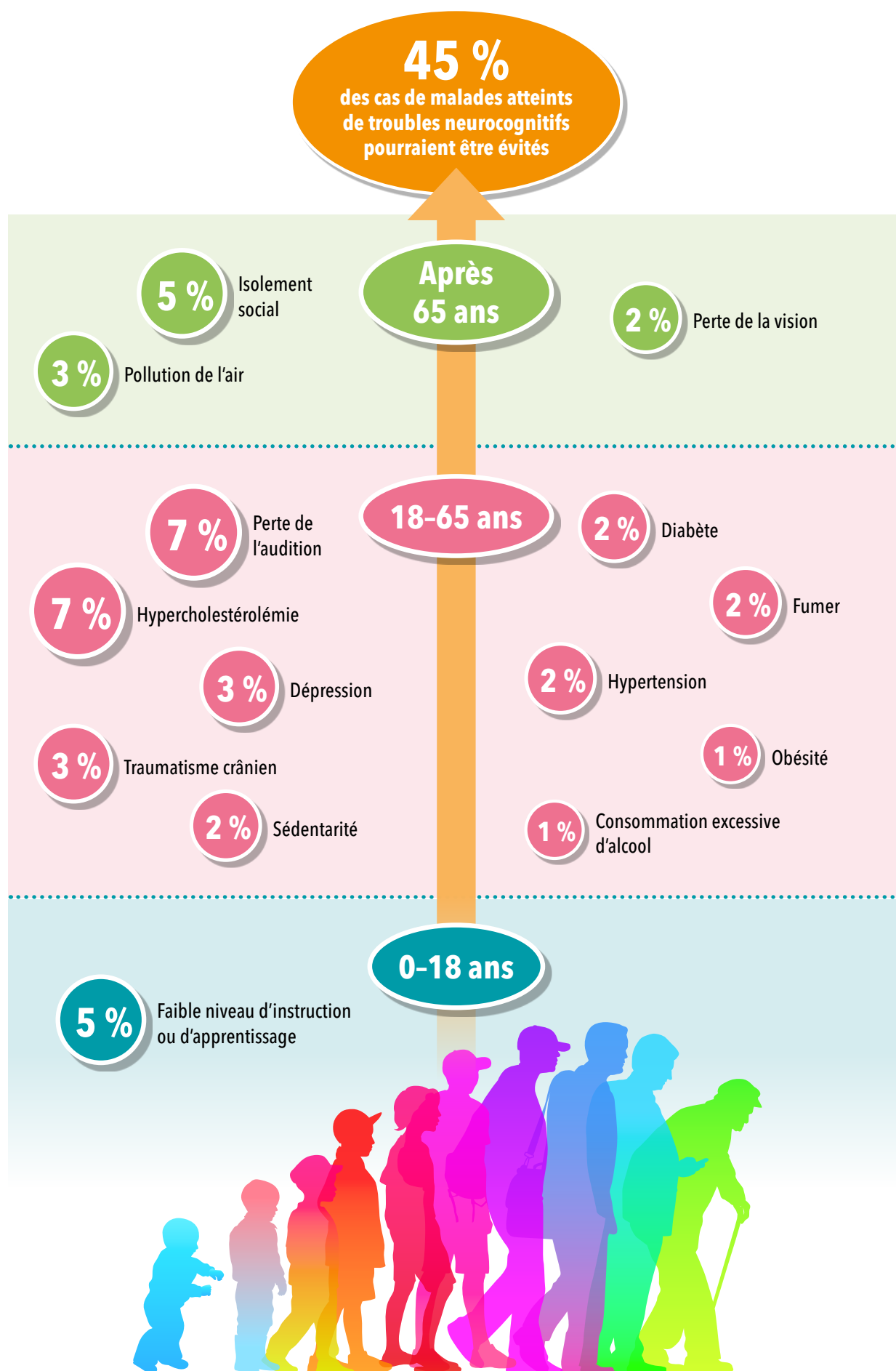
ces bactéries). Elle insiste aussi sur l'importance d'une prévention précoce, notamment via l'éducation des jeunes, en sensibilisant dès le collège ou le lycée à l'impact de l'alimentation, des sucres, des aliments ultra-transformés et des pesticides, qui sont associés à l'accumulation d'amyloïde.

L'étude du microbiote humain progresse rapidement, portée par des projets d'envergure comme The French Gut, une initiative participative visant à collecter 100 000 échantillons de selles accompagnés de données déclaratives de santé et d'alimentation. L'objectif est de dresser une cartographie du microbiote « sain » des Français, et d'alimenter une base de données européenne plus vaste. Sylvie Claeysen plaide pour une meilleure mise en commun des données issues de différentes cohortes, souvent très spécialisées en France (maladies du foie, Alzheimer, etc.), afin de croiser les informations en neurologie, gastroentérologie, nutrition, santé cardiovasculaire... Cette approche permettrait d'obtenir des profils biologiques beaucoup plus riches, exploitables et réutilisables.

Un des atouts majeurs de la recherche sur le microbiote est sa dimension évolutive : contrairement à des tissus cérébraux prélevés à titre post-mortem, les études sur le microbiote peuvent s'inscrire dans des suivis longitudinaux. Il est ainsi possible de recouper les échantillons de selles avec des dosages sanguins, voire des biomarqueurs amyloïdes, pour suivre l'évolution du risque au fil du temps.

Encore à ses débuts, l'exploration du microbiote dans la maladie d'Alzheimer ouvre ainsi une voie prometteuse pour une prévention personnalisée, agissant très en amont dans la cascade des événements pathologiques.

Près d'une maladie d'Alzheimer sur deux pourrait être évité par la prévention primaire en agissant sur les 14 facteurs de risques identifiés



Traduit de l'anglais. Livingston, et al. 2024, The Lancet Commissions

Les différentes stratégies de prévention

La prévention de la maladie d'Alzheimer repose sur une approche globale visant à atténuer les facteurs de risque et à renforcer les mécanismes protecteurs. Il est important de rappeler que la plupart des connaissances actuelles reposent sur des études épidémiologiques, essentiellement observationnelles et rétrospectives, qui établissent des liens statistiques entre des facteurs de risque et la maladie, mais ne permettent pas de prouver des relations de cause à effet. L'enjeu actuel est donc de démontrer, grâce à des essais cliniques, le potentiel d'une action ciblée sur ces facteurs de risque pour prévenir la maladie. Les stratégies actuelles consistent principalement en des interventions multi-domaines, dont la faisabilité et les effets réels sont évalués dans des études spécifiques, telles que FINGER et ICOPE.

L'ESSENTIEL

- Les interventions multi-domaines sont aujourd'hui au cœur des stratégies de prévention du déclin cognitif. Elles combinent plusieurs leviers d'action comme l'activité physique, l'alimentation, la stimulation cognitive ou la gestion des facteurs cardiovasculaires, dans une approche globale de la santé cérébrale.
- L'étude FINGER a démontré l'efficacité de cette approche intégrée, avec des bénéfices mesurés sur les performances cognitives. Elle a permis de poser les bases d'une prévention active, bien que des limites persistent quant à l'impact à long terme sur l'incidence réelle de la maladie d'Alzheimer.
- La personnalisation des interventions est essentielle : adapter les programmes au mode de vie, aux capacités et au contexte socio-culturel des individus améliore leur efficacité. Le soutien comportemental et la proximité avec les participants jouent un rôle déterminant.
- Le modèle FINGER a inspiré une dynamique mondiale, avec plus de 40 déclinaisons à travers le réseau WW-FINGERS. Chaque pays l'adapte à ses réalités sanitaires, sociales et culturelles.
- Le programme ICOPE Monitor et son application, initiative de l'OMS déployée par le CHU de Toulouse en France, illustre l'intégration de la prévention dans le parcours de soins, via des outils digitaux de repérage précoce et une coordination territoriale. L'objectif est d'agir avant l'apparition de la dépendance, en s'appuyant sur les capacités intrinsèques des personnes âgées.

Les interventions multi-domaines : une réponse globale à un défi complexe

Longtemps considérée comme inévitable, la maladie d'Alzheimer est aujourd'hui abordée sous un angle radicalement nouveau :

celui de la prévention. Parmi les stratégies les plus prometteuses, les interventions dites « multi-domaines » s'imposent comme une approche incontournable. Elles reposent sur une idée simple, mais puissante : agir simultanément sur plusieurs facteurs de risque modifiables afin de ralentir, voire prévenir, le déclin cognitif chez les personnes âgées.

Cette approche intégrée marque un tournant dans l'histoire de la recherche sur la prévention des maladies neurocognitives. Elle ne vise plus une cible unique, comme l'accumulation de la protéine amyloïde ou l'inflammation cérébrale, mais s'attaque aux causes multiples et imbriquées du vieillissement cérébral : la sédentarité, la mauvaise alimentation, l'isolement social, les troubles métaboliques ou encore le manque de stimulation intellectuelle. Elle s'appuie ainsi sur une vision systémique du cerveau, replacé au cœur de son environnement biologique, psychologique et social.

Le concept d'exposome structure cette vision globale. À ce propos, Cécilia Samieri précise : « L'exposome, c'est l'ensemble des facteurs environnementaux auxquels nous sommes exposés tout au long de notre vie, depuis la période prénatale jusqu'à la mort [...] Dans la maladie d'Alzheimer, on distingue trois grands types de facteurs : les

aspects psychosociaux (niveau d'études, richesse du réseau social, dépression), les facteurs liés au mode de vie (nutrition, activité physique, santé cardiométabolique, sommeil), et les risques chimiques, physiques ou biologiques » et poursuit « L'idée reste de penser la prévention de façon globale : il n'y aura pas de prescription miracle pour éradiquer la maladie, mais c'est en agissant sur plusieurs de ces dimensions à la fois que l'on pourra être réellement efficace ».

Les premières grandes études menées en Europe, comme FINGER, MAPT ou PRE-DIVA, ont rapidement démontré la faisabilité et la pertinence de cette approche, malgré des résultats mitigés. Ces interventions proposent aux participants un accompagnement structuré sur plusieurs mois ou années, incluant un programme d'activité physique régulière, une alimentation de type méditerranéen, des ateliers de stimulation cognitive, un suivi médical



Les interventions multi-domaines incluent généralement des ateliers de stimulation cognitive, des programmes d'activité physique et nutritionnel

individualisé pour gérer les facteurs de risque cardiovasculaires, et un soutien motivationnel. L'objectif est de maintenir, voire d'améliorer, les fonctions cognitives, en renforçant la plasticité cérébrale et la réserve cognitive.

En revanche, elles ont souligné l'importance d'une approche personnalisée et d'un suivi rapproché des individus. Cette dimension individualisée est essentielle : il ne s'agit pas d'imposer un modèle rigide, mais d'adapter les recommandations au mode de vie, aux capacités et aux préférences de chacun. Antoine Garnier-Crusard décrit une étude à venir dans ce domaine : « L'idée serait de proposer une intervention multi-domaines, mais personnalisée. Plutôt que d'appliquer le même programme à tous. On commencerait par un bilan individuel pour adapter les actions à chaque personne : activité physique, nutrition, suivi cardiovasculaire... Le but est de construire une prévention sur mesure, qui pourrait s'intégrer directement au parcours de soins. »

Enfin, cette approche préventive ne peut réussir sans un accompagnement humain fort. Comme le rappelle Laura Baker « Chez les adultes, changer ses habitudes n'est pas simple. Ils ont une vie bien remplie, et ne sont pas toujours préparés à modifier leur comportement comme peuvent l'être les plus jeunes. Le changement repose sur de nombreux facteurs : la psychologie, les émotions, l'environnement... C'est un processus complexe, qui nécessite un accompagnement personnalisé. Sans un soutien adapté, beaucoup de personnes n'y parviendront pas. »

Toutefois, la mise en œuvre de ces interventions à large échelle reste un défi. Elles requièrent du temps, des moyens, et une coordination interdisciplinaire entre médecins, psychologues, diététiciens, éducateurs sportifs, et acteurs sociaux. Leur efficacité dépend aussi du contexte socio-économique et culturel des participants. En somme, les interventions multi-domaines incarnent une nou-

velle génération d'approches préventives. Elles traduisent l'idée que l'on peut, à tout âge, protéger le cerveau par une hygiène de vie globale, mais qu'un accompagnement est indispensable pour amener à ces changements.

L'étude FINGER : un tournant dans la prévention du déclin cognitif

Lancée en Finlande en 2009, l'étude FINGER (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*) a marqué un tournant décisif dans le domaine de la prévention de la maladie d'Alzheimer. Parmi plusieurs grandes études rigoureuses menées à la même époque, comme MAPT en France ou PREDIVA aux Pays-Bas, FINGER est la première à avoir montré un effet positif significatif d'un programme combinant plusieurs interventions non médicamenteuses sur le maintien des fonctions cognitives chez des personnes âgées à risque de troubles neurocognitifs majeurs. Comme le souligne Sandrine Andrieu, l'efficacité de FINGER ne repose pas seulement sur le programme en lui-même, mais sur la sélection des participants : « Les études FINGER et MAPT ont testé des interventions assez similaires. MAPT n'a pas marché. FINGER oui. [...] En réalité, lorsque l'on sélectionne des participants ayant le même profil que dans FINGER – c'est-à-dire des personnes plus à risque ou plus fragiles – les résultats sont positifs aussi avec MAPT. Ce qui manque encore à ces études, c'est une sélection des participants basée sur des biomarqueurs, pour mieux cibler ceux qui bénéficieraient le plus des interventions. » Cette observation implique que la sélection des individus à risque est un élément déterminant pour garantir l'efficacité des stratégies de prévention.

Les résultats de l'étude finlandaise ont eu un écho international et ont servi de modèle pour de nombreux programmes développés par la suite.

L'étude a été coordonnée par le Pr Miia Kivipelto à l'Institut Karolinska et à l'Université d'Helsinki, et elle a inclus 1 260 participants âgés de 60 à 77 ans, recrutés à travers tout le territoire finlandais. Tous présentaient un risque accru de troubles neurocognitifs majeurs, basé sur la présence de facteurs de risque, sans pour autant présenter des problèmes de mémoire. Ce profil a permis de cibler une population encore autonome, mais vulnérable – un moment clé pour agir. Les participants ont été répartis en deux groupes : l'un a bénéficié de conseils généraux de santé, tandis que l'autre a suivi une intervention multi-domaines structurée pendant deux ans. Ce programme comprenait des sessions régulières d'activité physique adaptée, des ateliers de nutrition personnalisée, des exercices cognitifs informatisés, une évaluation médicale régulière (notamment de l'hypertension, du diabète ou du cholestérol) et un suivi motivationnel individuel.

Les résultats, publiés en 2015 dans *The Lancet*, ont été sans équivoque : le groupe ayant suivi l'intervention multi-domaines a présenté une amélioration de 25 % de ses performances cognitives globales, et jusqu'à 83 % d'amélioration sur certaines fonctions exécutives spécifiques, par rapport au groupe témoin. Ces bénéfices ont été observés après seulement deux ans, et ont persisté sur le long terme, avec des effets encore mesurables lors du suivi à sept ans. Le succès de FINGER ne réside pas seulement dans ses résultats chiffrés, mais dans la preuve de concept qu'elle a apportée : il est possible, à l'échelle populationnelle, d'améliorer la santé cognitive de personnes âgées par des actions simples, coordonnées, et non médicamenteuses. Mais ce résultat n'est pas sans limitations. Comme le rappelle Edo Richard : « Cette étude a montré une amélioration de la cognition à court terme, ce qui est évidemment positif. Mais il ne faut pas en conclure trop vite qu'elle prévient le déclin cognitif ou la maladie d'Alzheimer. Même avec un suivi prolongé, rien ne prouve que ces effets soient durables. Il pourrait simplement s'agir d'un effet d'apprentissage tem-

poraire. Le résultat est encourageant, mais il reste difficile à interpréter. »

Les émules de l'étude FINGER : un phénomène mondial

Le succès de l'étude FINGER a rapidement suscité un intérêt mondial. À la suite de ses résultats, de nombreuses équipes de recherche à travers le monde ont cherché à adapter, répliquer ou enrichir ce modèle, en tenant compte des spécificités culturelles, sociales et sanitaires de leurs contextes locaux.

C'est dans cette dynamique qu'est né, en 2017, le réseau international WW-FINGERS (*World-Wide FINGERS*), coordonné par le Pr Miia Kivipelto. Cette initiative vise à déployer des essais cliniques multidomaines au niveau mondial, en conservant le socle méthodologique de FINGER, mais en l'adaptant à chaque territoire. Des déclinaisons sont en cours dans plus de 40 pays, dont les États-Unis (US-POINTER), la Chine (MIND-CHINA), le Canada (CAN-Thumbs-UP), le Japon, l'Inde, ou dans plusieurs pays d'Europe. L'objectif : évaluer à grande échelle la pertinence des interventions de prévention, tout en recueillant des données harmonisées pour mieux comprendre les facteurs de succès, les freins, et les mécanismes d'action.

Aux États-Unis, c'est le projet US-POINTER, co-dirigé par Laura Baker, médecin gériatre à Wake Forest University (Caroline du Nord, États-Unis), qui incarne cette déclinaison. Reprenant les grandes lignes de FINGER (activité physique, nutrition, stimulation cognitive, gestion médicale, coaching), il cible plus de 2 000 personnes âgées à haut risque cardiovasculaire et cognitif. Cette adaptabilité est au cœur du succès du modèle FINGER, qui repose sur des principes universels, mais dont les modalités varient selon les contextes, comme l'illustre Laura Baker : « Les Finlandais sont en bien meilleure santé que les Américains. Ils ont

recours au système de santé beaucoup plus régulièrement que nous. Nos concitoyens sont donc beaucoup plus diversifiés sur le plan de l'ethnicité et de l'état de santé. Nous disposons d'une région géographique plus vaste également. C'est pourquoi notre intervention est plus exigeante et demande un accompagnement renforcé : nous devons soutenir davantage les participants pour qu'ils puissent réellement changer leurs habitudes.»

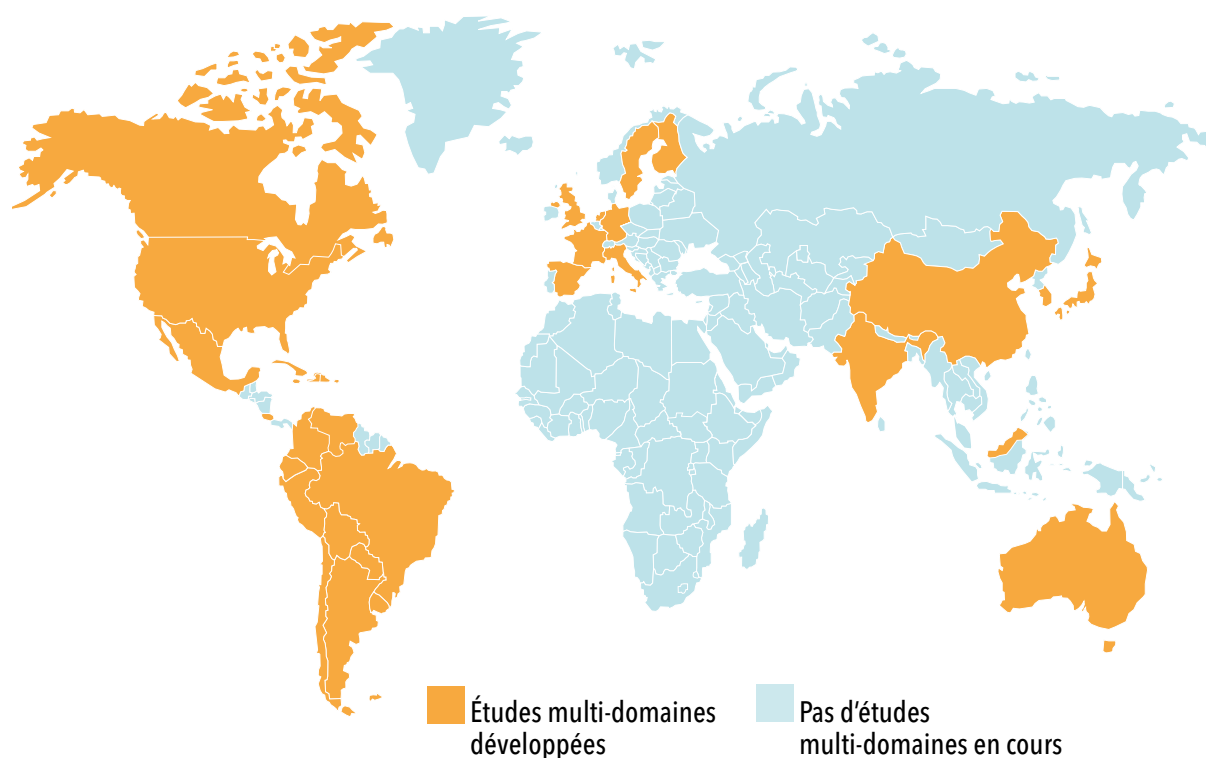
En Chine, l'étude MIND-CHINA (Multimodal Interventions to Delay Dementia and Disability in Rural China) a été lancée dans la région rurale de Yanggu, dans la province du Shandong, et inclut plus de 5 700 participants âgés de 60 ans et plus. Inspirée du modèle FINGER, cette étude pilote explore l'impact d'une intervention préventive multi-domaines sur des populations peu médicalisées, souvent plus exposées à des risques liés à l'environnement, à la nutrition et à l'isolement social. L'objectif est d'évaluer dans quelle mesure une intervention simple, mais bien structurée – combinant conseils sur le mode de vie, gestion des facteurs de risque cardiovasculaire, et stimulation cognitive –

peut ralentir le déclin cognitif dans un contexte de faible accessibilité aux soins.

Le projet Met-FINGER, en cours en Finlande, en Suède et au Royaume-Uni, propose de coupler les approches non médicamenteuses avec l'administration d'un traitement, la metformine, un antidiabétique qui permet de contrôler les taux de sucre dans le sang, un facteur de risque établi dans les troubles neurocognitifs majeurs.

En Europe, le projet EU-FINGERS, lancé en 2020, vise à adapter et à étendre le modèle FINGER à l'échelle européenne. Ce consortium multinational, financé par le programme JPND, regroupe des experts de 7 pays et s'appuie sur les enseignements de FINGER pour développer des outils de prévention personnalisée. Il s'agit de créer une « boîte à outils » de prévention des troubles cognitifs majeurs, intégrant des interventions multi-domaines et des approches de médecine de précision, afin de proposer des stratégies ciblées et efficaces pour prévenir ou retarder les troubles cognitifs. EU-FINGERS met également l'accent sur l'implication active des citoyens, notamment à travers un comité consultatif composé de personnes concer-

Pays dans lesquels sont développées les études multi-domaines de prévention issues de FINGER



nées par la maladie, afin de garantir que les interventions développées répondent aux besoins et aux attentes des populations.

En France, plusieurs projets s'inscrivent dans la même logique que FINGER. L'étude MAPT (Multi-domain Alzheimer Prevention Trial), bien que légèrement antérieure, partageait déjà une approche intégrée. Plus récemment, des programmes comme ICOPE Monitor, développé par le CHU de Toulouse en collaboration avec l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), reprennent cette logique de prévention active, souvent pilotée par les centres mémoire, les maisons de santé ou les collectivités.

Cette diffusion mondiale du modèle FINGER ne constitue pas une simple duplication. Chaque étude enrichit le corpus de connaissances avec ses spécificités : certaines intègrent de nouvelles technologies (applications de suivi, objets connectés), d'autres testent des interventions plus légères ou plus longues, d'autres encore s'intéressent à des populations spécifiques (patients diabétiques, personnes vivant seules, populations rurales...).

ICOPE Monitor

Si les grandes études comme FINGER ont démontré l'efficacité des interventions multi-domaines sur la cognition, la question de leur intégration dans le système de santé reste centrale. Comment faire de la prévention un véritable acte de soin, accessible à tous et inscrit dans le parcours de santé?

En France, le programme ICOPE Monitor (Integrated Care for Older People), promu par le CHU de Toulouse, représente une réponse ambitieuse à cette problématique. Il propose un modèle opérationnel de prévention de la dépendance, ancré dans les territoires et articulé autour des capacités fonctionnelles des personnes âgées.

Lancé en Occitanie, ICOPE Monitor vise à préserver l'autonomie des personnes de plus de 60 ans, en identifiant et en suivant précocement les signes de fragilité. L'un des principes fondateurs du programme est de ne pas attendre que les pertes de capacité deviennent visibles ou invalidantes, mais d'agir en amont, dès les premiers signaux faibles. Comme le rappelle Antoine Garnier-Crussard : « Le IC de ICOPE, c'est l'Intrinsic Capacity (capacité intrinsèque en français). L'idée est de repérer très tôt les premiers signes de fragilité – que ce soit sur le plan de la nutrition, de la mobilité, de la cognition, de l'humeur, de la vue ou de l'audition – et d'intégrer rapidement ces personnes dans un parcours de soins adapté. »

Le programme repose sur une application digitale gratuite, disponible sur smartphone, tablette ou ordinateur, qui permet aux personnes âgées – ou à leurs aidants – de réaliser un auto-suivi de six fonctions clés : cognition, locomotion, nutrition, audition, vision, et humeur. Ce dispositif d'« autodépistage » est simple, accessible, et pensé pour être utilisé sans accompagnement médical immédiat. En cas d'anomalie repérée par l'outil, une alerte est générée et relayée aux professionnels de santé partenaires (médecins généralistes, pharmaciens, infirmiers...), qui peuvent alors engager des actions ciblées. Ce modèle numérique est complété par une organisation territoriale coordonnée. Dans chaque département pilote, des coordinateurs assurent le lien entre les usagers, les soignants et les institutions. L'objectif est de garantir un parcours de prévention fluide et personnalisée, en mobilisant les ressources locales : maisons de santé, EHPAD, services sociaux, collectivités.

Ce programme permet également de collecter des données en continu, afin de suivre l'évolution des capacités fonctionnelles dans la population, d'évaluer les actions menées, et d'adapter les interventions en temps réel. ■

Conclusion : Vers une prévention intégrée et accessible

L'ESSENTIEL

- La prévention du déclin cognitif repose désormais sur des interventions multi-domaines, intégrant activité physique, nutrition, stimulation cognitive et prise en charge des facteurs de risque.
- Ces stratégies doivent être accessibles à tous, notamment aux personnes les plus vulnérables et isolées, souvent absentes des parcours de soins traditionnels.
- Les approches uniquement centrées sur les comportements individuels montrent leurs limites ; il est essentiel d'agir aussi sur les facteurs sociaux et environnementaux.
- Des programmes plus larges et inclusifs, comme ICOPE Monitor, peuvent mieux toucher l'ensemble de la population.
- Construire une vraie politique de prévention nécessite une action collective et multisectorielle, impliquant non seulement la santé, mais aussi l'aménagement du territoire, l'éducation et les politiques sociales.

Les stratégies de prévention du déclin cognitif ont profondément évolué au cours de la dernière décennie. On est passé d'interventions isolées à des approches multi-domaines, personnalisées et coordonnées, intégrant l'activité physique, la nutrition, la stimulation cognitive ou encore la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires. Des études comme FINGER et ses déclinaisons internationales ont montré que ces interventions pouvaient non seulement améliorer la santé cognitive, mais aussi la qualité de vie globale des personnes âgées. Ces résultats se traduisent désormais concrètement sur le terrain, comme le montre le programme ICOPE Monitor en France. Ils démontrent qu'il est possible de passer de la preuve à l'action, en intégrant la prévention dans les parcours de soins, au plus près des patients. Mais la prévention ne peut se réduire à une suite d'actions techniques ou à des messages comportementaux. Elle implique une approche humaine, équitable et contextualisée, qui prenne en

compte les réalités sociales, culturelles et économiques des individus. L'un des défis majeurs est de rendre ces stratégies accessibles au plus grand nombre, et notamment à celles et ceux qui en ont le plus besoin, mais qui sont les moins visibles du système de soins.

La prévention de la maladie d'Alzheimer ne peut s'envisager sans une compréhension fine des facteurs de risque à l'échelle de la population. C'est tout l'enjeu de l'épidémiologie de la prévention, discipline qui ne se limite pas à identifier des associations statistiques, mais cherche à hiérarchiser les risques, comprendre leur interaction, et anticiper leur impact collectif. L'objectif n'est plus seulement d'identifier les bons comportements, mais d'agir sur les bons facteurs, au bon moment, et chez les bonnes personnes – en combinant interventions ciblées et actions de santé publique généralisées. Pourtant, les chercheurs et cliniciens s'accordent sur le fait que seule une approche de santé publique

ambitieuse permettra d'atteindre les populations les plus vulnérables.

Bien que les campagnes de sensibilisation insistent sur les comportements à adopter – activité physique, régime alimentaire, arrêt du tabac, stimulation cognitive – une vision strictement comportementaliste et individuelle montre aujourd'hui ses limites. Comme le rappelle Antoine Garnier-Crussard, il ne suffit pas de promouvoir des comportements vertueux comme «ne pas boire, ne pas fumer, faire du sport» sans s'attaquer aux déterminants sociaux et systémiques qui limitent l'accès à la prévention. Il insiste sur l'importance de rendre les soins accessibles aux plus vulnérables, souvent absents du système de santé : «Dans les centres mémoire, on ne voit pas les personnes les plus à risque décrites dans l'article de Livingston et al. Elles sont absentes du système de soins, souvent isolées, parfois sans médecin depuis plusieurs années. L'enjeu de programmes comme ICOPE, c'est précisément d'aller à leur rencontre.» Et de conclure sur la nécessité d'une véritable ambition politique en matière de santé publique : «Je pense qu'au niveau politique, il faut vraiment adopter une approche inclusive, qui concerne tout le monde – et en priorité ceux qui en ont le plus besoin, même si ce sont les plus difficiles à atteindre.»

Cécilia Samieri souligne elle aussi un biais fréquent dans les études de prévention : «De toute façon, les gens qui participent à ces études-là, ce ne sont jamais les populations les plus défavorisées. [...] Ce sont ceux qui sont le plus informés.» Selon elle, compter uniquement sur la motivation individuelle n'est pas suffisant pour toucher les publics à risque : «Si l'on s'appuie uniquement sur la volonté individuelle, seules quelques personnes, déjà très engagées, feront un bilan complet de leur mode de vie pour agir sur leurs risques. Mais au final, on ne touchera qu'une minorité très spé-

cifique – celles et ceux qui font déjà tout bien et qui appartiennent, pour la plupart, à une catégorie socio-économique élevée.» Elle plaide donc pour des approches plus larges, structurées et accessibles, et rappelle : «Je crois davantage à des programmes plus larges et accessibles, comme le NutriScore, qui pourraient s'appuyer sur la médecine générale ou sur des consultations de prévention plus systématiques.»

Sandrine Andrieu insiste sur la nécessité de distinguer promotion de la santé et prévention ciblée : «La promotion de la santé vient avant la prévention. Elle ne concerne pas spécifiquement la maladie d'Alzheimer, mais vise simplement à adopter de bons comportements pour rester en bonne santé, sans se focaliser sur une pathologie en particulier. Ensuite, bien sûr, il y a aussi la prévention, qui s'inscrit tout au long de la vie.» Elle met également en avant l'importance de créer un environnement favorable aux comportements protecteurs : «J'imagine plutôt des politiques incitatives, qui encouragent les comportements protecteurs : par exemple, rendre les salles de sport gratuites à partir d'un certain âge, ou repenser l'aménagement du territoire pour faciliter la marche au quotidien.» Et rappelle que la responsabilité de ces politiques ne revient pas uniquement au ministère de la Santé : «Ce n'est pas au ministère de la Santé de gérer, seul, ces enjeux-là. D'autres ministères qui ont notamment en charge l'aménagement du territoire devraient s'impliquer à leur côté pour contribuer à l'effet levier et impliquer plus largement la population.»

En définitive, construire une véritable politique de prévention du déclin cognitif nécessite de dépasser les approches individuelles pour bâtir une stratégie collective, transversale et ambitieuse, portée à tous les niveaux de la société et soutenue par une volonté politique forte. ■



La Fondation Vaincre Alzheimer : la fondation de référence scientifique sur les maladies neurocognitives

Créé en 2005, la Fondation Vaincre Alzheimer est une Fondation Reconnue d'Utilité Publique. Elle est née de la volonté de grands experts scientifiques de s'unir à travers le **1^{er} réseau international d'associations et de fondations dédié au financement de la recherche sur les maladies neurocognitives**. La Fondation Vaincre Alzheimer collabore avec la BrightFocus Foundation (Etats-Unis), l'association Alzheimer Nederland (Pays-Bas), l'association Alzheimer Forschung Initiative (Allemagne), la Fondation Stop Alzheimer (Belgique), et la Fondation Synapsis (Suisse).

De cette alliance est né le **Comité scientifique international** de Vaincre Alzheimer – composé de 33 membres européens et appuyés par plus de 5 000 experts mondiaux – qui, chaque année, sélectionne les meilleurs projets à financer en France. L'évaluation de chaque projet français par 4 experts internationaux certifie leur **excellence scientifique**, une **vision mondiale de la recherche** financée et une **gestion rigoureuse et transparente des conflits d'intérêts**.

Forte de cette expertise internationale, la Fondation Vaincre Alzheimer développe trois axes stratégiques pour répondre aux enjeux nationaux actuels de la recherche :

→ **PRÉVENIR** : en sensibilisant le public sur les maladies neurocognitives et leurs méthodes de prévention.

→ **SOIGNER** : en améliorant le diagnostic et la prise en soin des malades par la formation des professionnels de santé et le renforcement des liens entre médecins, chercheurs et patients.

→ **GUÉRIR** : en accélérant l'arrivée de nouveaux traitements, par le soutien à la recherche médicale d'excellence.

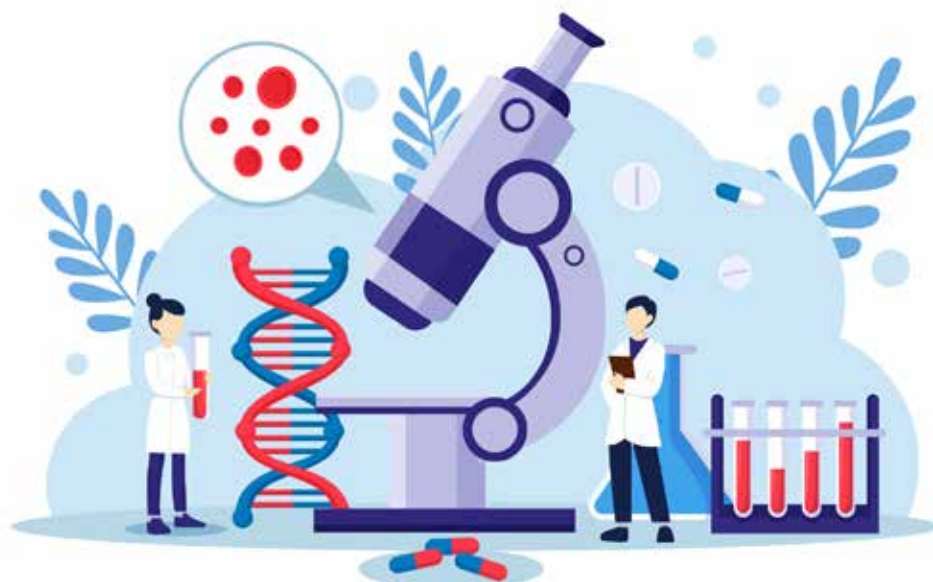
La particularité de la Fondation Vaincre Alzheimer est de proposer des **projets transfrontaliers** entre deux chercheurs venant du monde entier et travaillant sur les mêmes thématiques. Chaque pays finance son propre chercheur, tout en stimulant la coopération internationale pour **accélérer les avancées médicales, éviter les doublons et maximiser l'impact de chaque contribution**.

En 20 ans, la Fondation Vaincre Alzheimer et son réseau européen ont alloué **60 millions euros dans la recherche médicale**, avec **666** projets de recherche financés.

La Fondation Vaincre Alzheimer bénéficie du **label IDEAS**. Il atteste de la qualité de 90 bonnes pratiques en matière de gouvernance, de gestion financière et d'évaluation de son action. **En 2024, la part affectée aux missions sociales de la Fondation Vaincre Alzheimer représente près de 80 %.** ■

LA FONDATION VAINCRE ALZHEIMER EN 2024, C'EST :

- **Le 1^{er} réseau international d'associations et de fondations** dédié au financement de la recherche sur les maladies neurocognitives
- **60 millions d'euros** attribués à la recherche avec **666 projets financés** au sein de son réseau européen
- **37 projets transfrontaliers** financés pour **4,9 millions €** au sein de son réseau international
- Près de **80 % des dépenses affectées aux missions sociales**
- **1 rapport annuel de la recherche** : unique rapport français du monde associatif concernant l'état de la recherche médicale sur la maladie d'Alzheimer
- **1 annuaire national** des études et essais cliniques, unique registre en France
- **1 comité de patients**, une initiative nationale inédite dans le domaine des maladies neurocognitives
- **Le 1^{er} site internet d'information** destiné aux enfants de 6 à 12 ans
- **1 formation nationale qualifiante financée**, 1^{er} diplôme transdisciplinaire ouvert aux spécialités médicales impliquées dans la prise en soin des maladies de la cognition
- **1 Workshop européen** dédié aux jeunes chercheurs pour former les experts de demain
- **1 Lab'Tour national**, pour échanger avec les chercheurs experts et explorer les coulisses des laboratoires en France





Bibliographie

Partie 1 : Comprendre

Botella Lucena P. & Heneka M. T. (2024). Inflammatory aspects of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 148(1), 31. <https://doi.org/10.1007/s00401-024-02790-2>

Bueichékú E., *et al.* (2024). Spatiotemporal patterns of locus coeruleus integrity predict cortical tau and cognition. *Nature Aging*, 4(5). <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00626-y>

Chen H., *et al.* (2024). Neuroinflammation of microglial regulation in Alzheimer's disease: therapeutic approaches. *Molecules*. 2024 ;29(7):1478. <https://doi.org/10.3390/molecules29071478>

Cooper J. M., *et al.* (2024). SORL1 is a receptor for tau that promotes tau seeding. *Journal of Biological Chemistry*, 300(6), 107313. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107313>

Kaji S., *et al.* (2024). Apolipoprotein E aggregation in microglia initiates Alzheimer's disease pathology by seeding β -amyloidosis. *Immunity*, 57(11), 2651-2668. e12. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.09.014>

Lantero-Rodriguez J., *et al.* (2024). Plasma N-terminal containing tau fragments (NTA-tau) : a biomarker of tau deposition in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurodegeneration*, 19(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13024-024-00707-x>

Litvinchuk A., *et al.* (2024). Amelioration of Tau and ApoE4-linked glial lipid accumulation and neurodegeneration with an LXR agonist. *Neuron*, 112(3), 384-403. e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.10.023>

Lu N., *et al.* (2024). Circulatory proteins shape microglia state and boost phagocytosis. *bioRxiv*. 2024 Sep 30:2024.09.30.615861. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.09.30.615861>

Minhas P. S., *et al.* (2024). Restoring hippocampal glucose metabolism rescues memory in Alzheimer's disease models. *Science*, 383(6660), 1234-1239. <https://doi.org/10.1126/science.abm6131>

Iyer A. K., *et al.* (2024). Cell autonomous microglia defects in a stem cell model of tauopathy. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.05.15.24307444>

Rachmian N., *et al.* (2024). Identification of senescent, TREM2-expressing microglia in aging and Alzheimer's disease model mouse brain. *Nature Neuroscience*, 27(6), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01620-8>

Sasmita A.O., *et al.* (2024). Oligodendrocytes produce amyloid- β and contribute to plaque formation alongside neurons in Alzheimer's disease model mice. *Nat Neurosci* 27, 1668-1674. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01730-3>

Shade L.M.P., *et al.* (2024). GWAS of multiple neuropathology endophenotypes identifies new risk loci and provides insights into the genetic risk of dementia. *Nat Genet* 56, 2407-2421. <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01939-9>

Wood J. I., *et al.* (2024). Isotope Encoded Chemical Imaging Identifies Amyloid Plaque Age and Associated Synaptic Alterations in Alzheimer's Disease. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.10.08.617019>

Yu N., *et al.* (2024). Redox changes and cellular senescence in Alzheimer's disease. *Redox Biology*, 70, 103048. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103048>

Zhang T., *et al.* (2024). Novel crosstalk mechanisms between GluA3 and Epac2 in synaptic plasticity and memory in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 191, 106389. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106389>

Implicated in ARIA: Perivascular Macrophages and Microglia - AlzForum, 16 Aug 2024. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/implicated-aria-perivascular-macrophages-and-microglia>

Partie 1 : Diagnostiquer

Dubois B., *et al.* (2024). Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct—An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol*. 2024 ;81(12):1304-1311. doi:10.1001/jamaneurol.2024.3770

Dumurgier J., *et al.* (2025). MemScreen : une application mobile pour le dépistage précoce des troubles cognitifs légers. *Rev Neurol (Paris)*. 2025;181(Suppl):S120. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2025.01.236>

Fédération des Centres Mémoire. (2025). Recommandations pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. <https://www.centres-memoire.fr/nouvelles-recommandations-2025-pour-le-diagnostic-de-la-maladie-dalzheimer-a-lire-absolument/>

Jack C.R. Jr, *et al.* (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024 Aug;20(8):5143-5169. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>

Lesoil C., *et al.* (2023) Validation study of «Santé-Cerveau», a digital tool for early cognitive changes identification. *Alzheimers Res Ther.* 2023 Apr 3;15(1):70. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01204-x>

Partie 1 : Traiter

Alzforum. Clinical trials in Alzheimer's disease (CTAD) 2024: 17th edition. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/clinical-trials-alzheimers-disease-ctad-2024-17th>

Eli Lilly and Company. Lilly's Kisunla™ (donanemab-azbt) receives marketing authorization. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-kisunlatm-donanemab-azbt-receives-marketing-authorization>

Eli Lilly and Company. Modified titration of donanemab demonstrated reduction in ARIA-E in early Alzheimer's disease. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/modified-titration-donanemab-demonstrated-reduction-aria-e-early>

Alzforum. Fully loaded: secondary prevention studies with lecanemab and donanemab. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/fully-loaded-secondary-prevention-studies-lecanemab-donanemab>

Roche. CTAD 2024 presentation – Kulic: latest interim results from Brainshuttle-AD study. <https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/ctad-2024/medical-material/CTAD-2024-presentation-kulic-latest-interim-results-from-brainshuttle-ad-study-pdf.html>

Alzforum. Trontinemab data strengthen hope for brain shuttles. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/trontinemab-data-strengthen-hope-brain-shuttles>

Alzforum. Finally, therapeutic antibodies start to reduce tangles. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/finally-therapeutic-antibodies-start-reduce-tangles>

Alzforum. Leqembi side effects no worse in clinical use than they were in trial. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/leqembi-side-effects-no-worse-clinical-use-they-were-trial>

Fondation Médéric Alzheimer. Guide INM édition 2024. https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/wp-content/uploads/2024/03/guide-inm_edition-2024_francais.pdf

US Food and Drug Administration. FDA approves first drug to treat agitation symptoms associated with dementia due to Alzheimer's disease. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-treat-agitation-symptoms-associated-dementia-due-alzheimers-disease>

Zhong K. & Cummings J. (2025). A critical review of brexpiprazole oral tablets as the first drug approved to treat agitation symptoms associated with dementia due to Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother.* 2025 Jan;25(1):5-13. <https://doi.org/10.1080/14737175.2024.2407836>

Alzheimer's Association. Statement on FDA approval of brexpiprazole. <https://www.alz.org/news/2023/alzheimer-s-association-statement-on-fda-approval-of-brexipiprazole>

Villain N, *et al.* (2022) High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 2 : putative scenarios and timeline in case of approval, recommendations for use, implementation, and ethical considerations in France. *Rev Neurol (Paris).* 2022;178:999-1010. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.08.002>

Partie 2 : la prévention

Alzheimer's Association. US POINTER study. <https://www.alz.org/us-pointer/home.asp>

Alzheimer's Association. WW-FINGERS overview. <https://www.alz.org/wwfingers/overview.asp>

CAN-Thumbs-UP. <https://www.canthumbsup.ca/fr>

EU-FINGERS. <https://eufingers.com/>

Hamer M. & Chida Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med.* 2009 Jan;39(1):3-11. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003681>

ICOPE. <https://www.icope.fr/>

Iso-Markku P., *et al.* (2022). Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *Br J Sports Med.* 2022 Mar 17;56(12):701-709. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104981>

Karolinska Institutet. The FINGER study. <https://fbhi.se/the-finger-study/>

Livingston G., *et al.* (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet.* 2024;404(10452):572-628. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01296-0

Morris M.C., *et al.* (2015) MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015 Sep;11(9):1007-14. Epub 2015 Feb 11. doi: 10.1016/j.jalz.2014.11.009

Raichlen D.A., *et al.* (2023). Sedentary behavior and incident dementia among older adults. *JAMA.* 2023 Sep 12;330(10):934-940. doi:10.1001/jama.2023.15231

Certaines figures ont été créées en utilisant des images de Servier Medical Art. Servier Medical Art par Servier est sous licence Creative Commons Attribution 4.0 (CC BY 4.0)



164 rue de Vaugirard 75015 Paris • Tél. : 01 42 46 50 86

www.vaincrealzheimer.org