

SCIENCES DU VIVANT ET SOCIÉTÉ

HANDICAPS LIÉS À L'ÂGE : DERNIÈRES AVANCÉES SCIENTIFIQUES



Colloque organisé en partenariat avec l'Académie des Sciences

Le mardi 12 mars 2024

Dans la salle des Séances de l'Institut de France



ACADÉMIE
DES SCIENCES
INSTITUT DE FRANCE

FONDATION
BULLUKIAN

SOMMAIRE

Fonctions cognitives : vieillissement de l'orientation et de la mémoire spatiale	5
Les troubles moteurs : reflets du vieillissement	18
Vieillissement visuel : de la rétine à la vision fonctionnelle pour le maintien de l'autonomie	29
Audition et vieillissement : le vieillissement auditif est-il une fatalité ?.....	44
La maladie de Parkinson : des gènes aux pistes thérapeutiques	56
Immunosénescence.....	68
Le vieillissement et ses enjeux en matière de santé et d'autonomie	81
Conclusions et perspectives.....	93



INTRODUCTION

Patrick FLANDRIN

Bonjour à toutes et tous.

En l'absence du Président Alain Fischer qui nous rejoindra cet après-midi, il me revient d'ouvrir la séance.

Je suis particulièrement heureux de vous souhaiter la bienvenue au nom de l'Académie des Sciences. Merci pour votre présence, merci aux intervenants et bien sûr à la fondation Mérieux et à la fondation Bullukian grâce auxquelles cet événement existe.

Il se situe dans une tradition de collaboration entre nos institutions dont nous nous réjouissons et à laquelle nous sommes très attachés.

De manière générale, l'Académie des Sciences souhaite aborder les grands défis auxquels nos sociétés sont confrontées en leur donnant un éclairage scientifique. Aujourd'hui, c'est un sujet de très grande importance qui sera discuté ; le vieillissement dans ses multiples aspects et ses conséquences.

Je vais laisser le soin à notre Secrétaire perpétuel, Antoine Triller, de présenter plus en détail la journée et son organisation.

Avant de lui donner la parole, je vous souhaite à toutes et tous un excellent colloque.

(Applaudissements.)

Antoine TRILLER

Ce colloque est motivé par la situation d'un vieillissement important dans laquelle se trouve en particulier une grande partie des populations des pays occidentaux.

Plus généralement, d'ici à 2030, une personne sur 6 dans le Monde aura 60 ans ou plus.

Cette population âgée de plus de 60 ans passera de 1 milliard de personnes en 2020 à 1,4 milliard en 2050.

Dès maintenant, le nombre de personnes de plus de 60 ans est supérieur au nombre d'enfants de moins de 5 ans.

Le vieillissement de la population moyen repose sur des mécaniques démographiques complexes qui rendent une modélisation à long terme difficile.

Le problème économique est celui du nombre d'actifs dans nos pays par rapport au nombre de retraités. Il ne cesse de se réduire. En 1965, de 4,3 actifs pour

un retraité, en 2004, il était de 2 et aujourd'hui, il est de 1,6. Ceci crée évidemment une tension économique extrêmement forte.

Par ailleurs, il est important d'avoir une vieillesse en aussi bonne santé que possible et autonome car la perte de l'autonomie a un coût économique considérable.

Aujourd'hui, nous n'allons pas traiter l'intégralité du vieillissement qui comporte des mécanismes complexes. Nous allons seulement aborder certains aspects qui concernent le vieillissement que l'on peut qualifier de normal.

Pour conclure, il y a un avantage à vieillir que l'on ne perçoit pas toujours : on ne risque plus de mourir jeune...

Alain MERIEUX

En effet, la proportion des personnes âgées dans la population est appelée dans les décennies futures à connaître, en Europe et en France en particulier, une véritable explosion. Ce phénomène va entraîner une profonde mutation de la Société.

Pour bien accompagner des personnes de grand âge il faut des compétences et des moyens spécifiques.

Pour y répondre de nouvelles solutions sont nécessaires. Parmi celles-ci ; le maintien des capacités fonctionnelles le plus longtemps possible qui contribue à la limitation de la période de dépendance en fin de vie.

La Science peut apporter une contribution positive dans ce domaine, c'est l'objet de ce colloque.

Ces colloques sont nécessaires car la Science, du fait de sa complexité croissante et de ses nombreux aspects, est de moins en moins accessible à la culture commune comme cela a été illustré lors de crises récentes.

Il s'agit donc de rapprocher Science et Société, alors qu'elles ont tendance à s'éloigner l'une de l'autre.

C'est le défi auquel s'attaque depuis 1991 l'Institut des Sciences du Vivant association des Fondations Bullukian et Mérieux. Son ambition est d'être une passerelle entre Science et Société, c'est sa raison d'être. Ainsi, tous les ans, un colloque est organisé en partenariat avec l'Académie des Sciences avec pour l'objectif que la Science fasse un peu plus partie de notre culture !

Pour terminer, je tiens à remercier chaleureusement, Jean-Pierre DECOR qui anime cet Institut avec une grande compétence.

Pr Alain BERTHOZ

Collège de France – Académie des Sciences

Antoine TRILLER

Alain BERTHOZ est professeur au Collège de France, membre de l'Académie des Sciences et des Technologies. Il va vous parler des fonctions cognitives lors du vieillissement, en particulier dans le cadre de l'orientation et de la mémoire spatiale.

Cette question de la navigation est un des points très importants de la locomotion, de l'équilibre. Il va finalement nous ouvrir les portes pour aller vers la remédiation cognitive dans le cadre de ces déficits liés à l'âge.

Alain BERTHOZ



Monsieur le Secrétaire perpétuel, Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs, chers collègues et amis, merci de me donner cette opportunité. Je vais donc vous parler du problème des fonctions cognitives et plus particulièrement des questions d'orientation et de la mémoire spatiale liées à l'âge.

En effet, les déficits cognitifs liés à l'âge sont nombreux. Ils concernent tous les niveaux du fonctionnement du système nerveux. Leur compensation peut être due à des mécanismes cellulaires de réparation intrinsèques du système atteint ou au remplacement d'un réseau perturbé par un autre fonctionnel capable de produire le même processus ou comportement.

On a aussi beaucoup utilisé la notion de réserve cognitive pour désigner le fait que nous avons la capacité de compenser ces déficits.

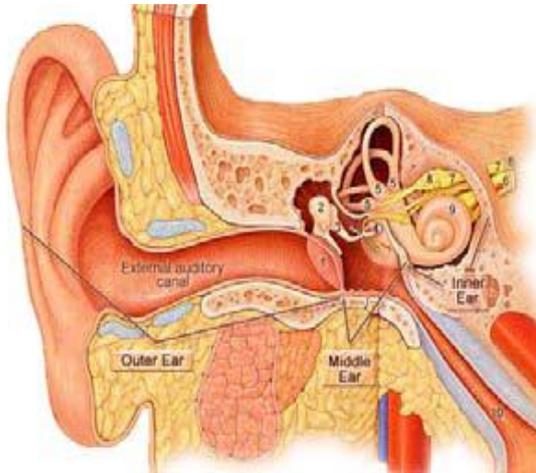
Dans cette présentation, je ne traiterai qu'un sujet très restreint de cette immense question, à savoir la perception et le traitement cognitif de l'orientation et de la mémoire spatiale ainsi que les déficits d'un système sensoriel peu connu mais fondamental pour la perception de l'espace : le système vestibulaire.

Il est en effet peu connu car on continue à parler uniquement des cinq sens...

1) Le système sensoriel vestibulaire et l'âge.

Son anatomie a été décrite par l'Italien Scarpa dans les années 1800. Sa fonction a été découverte par un Français, Pierre Flourens, en 1842. Les canaux semi-circulaires et les otolites dans l'oreille interne au voisinage de la cochlée mesurent les

rotations et les translations de la tête dans l'espace. Ils mesurent aussi l'inclinaison de notre corps par rapport à la gravité.



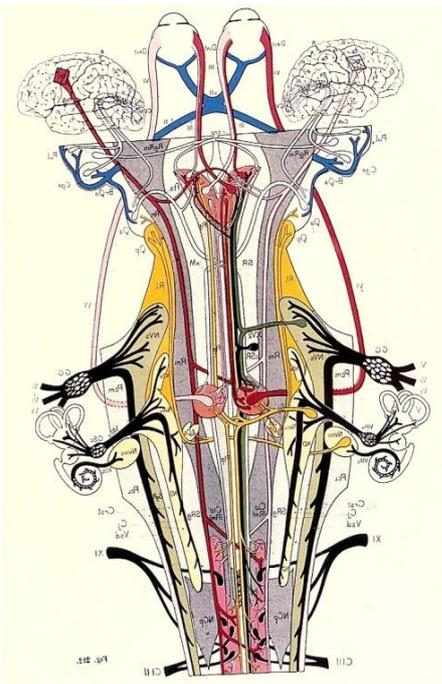
L'information vestibulaire est complétée par l'information visuelle sur le mouvement par un système sous-cortical, qui s'appelle le système optique accessoire. Il code les mouvements visuels dans le plan des canaux semi-circulaires. C'est un système en liaison complète avec le système vestibulaire.

Avec la vision, il constitue le référentiel fondamental pour assurer la cohérence de la cognition spatiale et corporelle.

En effet, par exemple, la marche est une activité qui implique tous les niveaux du fonctionnement cérébral du plus automatique au plus cognitif. Notre confrère Yves Agid a écrit un livre sur le sujet : « On pense quand on marche ».

Le système vestibulaire sert de référentiel spatial pendant la marche. En effet, la marche met en œuvre toute une série de mécanismes hiérarchisés, incluant la navigation, la décision, l'intégration avec le mouvement, avec l'émotion.

La magnifique image de Déjérine montre à quel point le système vestibulaire est en relation, non seulement avec le système de contrôle du mouvement des yeux, la posture, mais aussi avec les structures corticales, c'est-à-dire avec les structures de notre cognition.

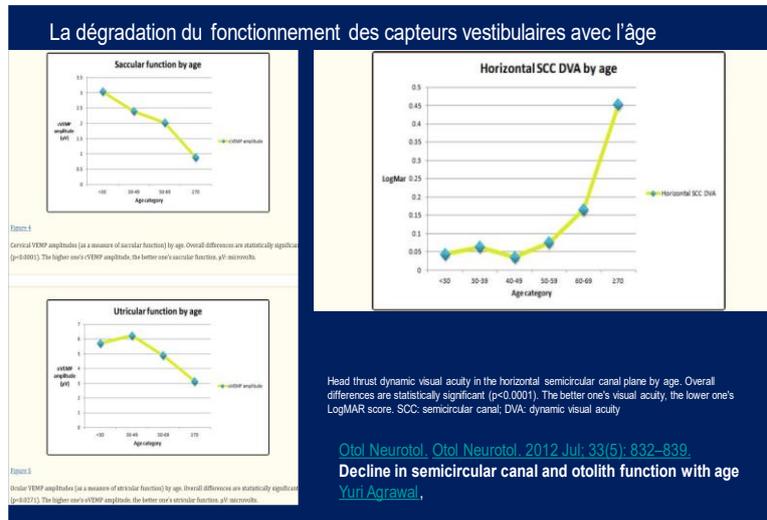


La pathologie vestibulaire liée à l'âge inclut un déficit fonctionnel de ces capteurs vestibulaires et de leurs relais centraux. Elle provoque des troubles des mouvements, de la vision, de l'équilibre, mais aussi des vertiges et des sensations de ne plus être dans le monde.

Les vertiges constituent un problème courant et important chez les personnes âgées. Leur prévalence a été estimée à 30 % chez les personnes de plus de 60 ans et à près de 50 % après l'âge de 85 ans. C'est l'âge que j'ai ; je suis un prototype de la personne âgée.

Leur présence constitue un facteur prédictif majeur des chutes chez les personnes âgées. Ils constituent la principale cause de décès accidentel après l'âge de 65 ans. Ils ont une prévalence chez les femmes et constituent un facteur majeur d'invalidité chez les personnes de plus de 65 ans.

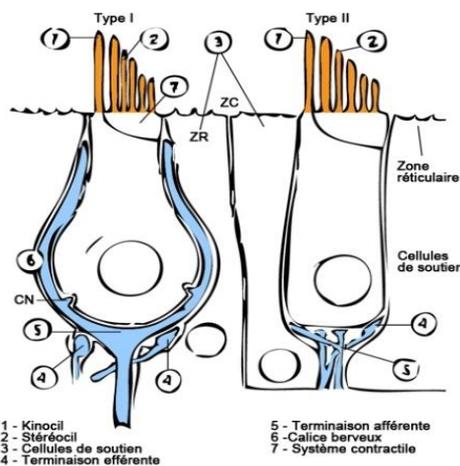
Ainsi, les vertiges chez les personnes âgées sont un syndrome gériatrique multifactoriel, sensoriel, neuronal, cardio-vasculaire, mais aussi cognitif.



Voici un exemple de mesures pratiquées par une équipe sur la dégradation du fonctionnement des capteurs vestibulaires avec l'âge. À gauche, vous avez les déficits du saccule, de l'utricule et à droite, ne vous méprenez pas, le fait que la courbe monte ne veut pas dire que cela va mieux, au contraire, c'est la dégradation d'un complexe de fonctionnement. C'est ainsi que

les auteurs ont publié cet article.

De façon générale, la pathologie vestibulaire se situe au niveau des canaux semi-circulaires : diminution du nombre de cellules de type 1. Il y a deux grands types de cellules dans ces récepteurs qui mesurent l'accélération de la tête. Des organes otolithiques ont aussi un déficit : diminution du nombre de cellules, diminution de l'allongement des latences, dégénérescence.



Aussi, dans les noyaux centraux, c'est-à-dire dans le front cérébral, au fond du cerveau, où l'information des capteurs arrive et est ensuite redistribuée vers la moelle et le cerveau, il y a aussi une diminution du nombre de neurones et une modification : l'augmentation du nombre de neurones géants.

Le cervelet, reçoit également des informations vestibulaires, qui coordonnent nos mouvements, mais il a aussi des fonctions cognitives puisqu'en plus de la partie centrale du cervelet impliqué dans la sensori-motricité, l'évolution nous a dotés de parties latérales. Nous avons découvert récemment avec les équipes de Oron Dereck et de Nill Berges leur implication dans des fonctions très cognitives. Elles n'étaient pas dans la description classique du fonctionnement du cervelet. Le système vestibulaire projette sur ces structures et joue un rôle de référentiel spatial fondamental.

Bien sûr, il existe une littérature sur les mécanismes de réafférentation spontanée des synapses vestibulaires primaires. En même temps que ce système est déficitaire, il a la capacité de s'autorégénérer. Ceci a été montré par Christian Chabbert

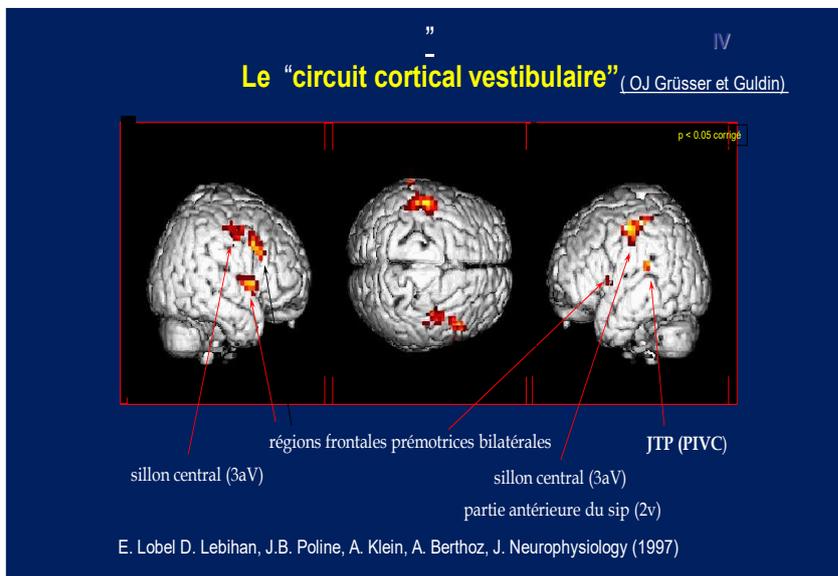
qui anime en France un réseau regroupant les chercheurs qui travaillent dans ce domaine.

Des déficits du système sensoriel vestibulaire peuvent induire des troubles cognitifs, non seulement de désorientation, mais aussi de ce que nous pouvons appeler la conscience de soi.

Ainsi une expérience a été conduite avec 24 patients vestibulaires anxieux et 18 patients sans anxiété à la recherche de symptôme de dépersonnalisation et de déréalisation. C'est à dire non seulement je ne sais plus qui je suis, mais le monde autour de moi n'est plus réel. Ces symptômes sont décrits par les psychiatres et très éloignés de ce que l'on attribue classiquement au système vestibulaire : le contrôle du mouvement des yeux et la posture.

Ce travail que j'ai effectué avec un médecin, Ognyan Kolev, il y a quelques années, a démontré que l'anxiété est associée à des symptômes de dépersonnalisation et de déréalisation chez les patients vestibulaires. Les mécanismes sont toutefois encore mal connus. Nous avons avec Roland Jouvent, responsable des services de psychiatrie à l'hôpital de la Salpêtrière, travaillé sur ces questions.

En plus des déficits périphériques, il est donc important de comprendre les bases neurales centrales des conséquences cognitives des déficits vestibulaires au cours du vieillissement, leur compensation et élaborer des tests expérimentaux pour le diagnostic et la réhabilitation des fonctions cognitives. Cela au-delà des tests classiques que l'on trouve chez son ORL qui testent des fonctions plutôt sensori-motrices.



Faisons une petite revue des projections corticales vestibulaires.

Il y a une zone dans le cerveau que nous appelons le cortex vestibulaire, zone dans la région pariéto-insulaire. Elle est extrêmement importante puisque c'est la zone de projection primaire des informations vestibulaires vers le cortex.

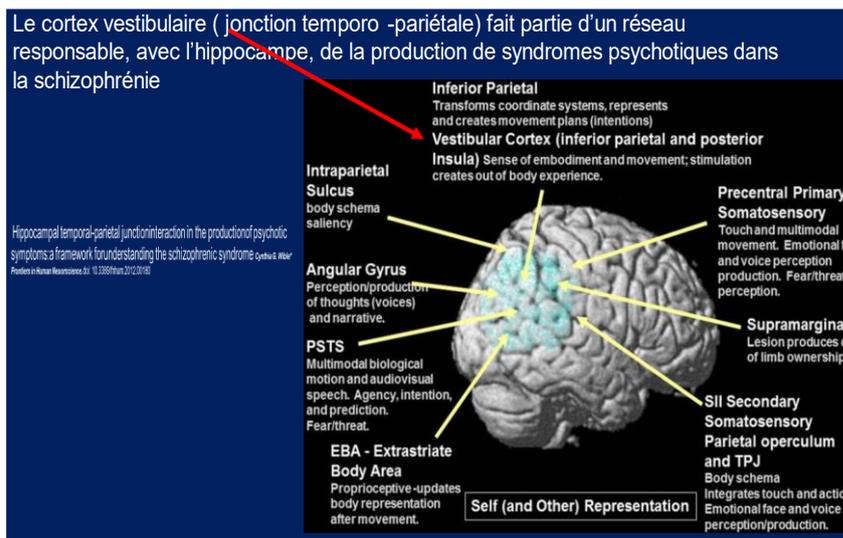
Wilder Penfield, neurologue canadien, avait décrit chez les patients épileptiques le fait que cette zone soit impliquée dans ce qu'il avait désigné en anglais « *awareness of body-scheme and of spatial relationships* ». En français, nous n'avons que la conscience. Les Anglophones ont deux mots : *consciousness* et *awareness*. Il avait donc déjà prédit par les expériences chez les patients épileptiques qu'elle était fondamentale pour la conscience du corps et qu'il y avait vraisemblablement là des structures neuronales qui constituaient un deuxième corps, un schéma corporel.

Avec, Philip Kahane, neurologue de Grenoble et son équipe, nous avons identifié qu'il n'y avait pas seulement cette région du cortex vestibulaire primaire qui était importante, mais aussi toute une zone le long du cortex périsylvien du sillon temporal supérieur, qui était impliquée dans des phénomènes de sortie du corps, de rotation, dans la relation de mon corps avec le monde en quelque sorte.

Olaf Blanke a mené des travaux remarquables à Lausanne avec Christophe Lopez qui est maintenant à Marseille. Ils ont montré que cette région est également impliquée dans des phénomènes de sortie du corps décrits déjà il y a longtemps par les neurologues sous forme d'autoscopie.

Il y a là vraiment une zone qui n'est pas simplement sensori-motrice, mais qui traite les problèmes des relations entre la perception du corps et du monde.

Grüsser avait déjà décrit le fait que la jonction tempo-pariétale n'était pas la seule impliquée et un concept intéressant, celui de circuit cortical vestibulaire. Ainsi plusieurs points dans différentes parties du cortex recevraient ces informations et joueraient ensuite un rôle important comme référence spatiale dans différentes fonctions dans lesquelles le cortex est impliqué.



Cette diapositive que j'ai trouvée dans la littérature retrace un travail mené par des spécialistes de la schizophrénie. Vous retrouvez la zone du cortex pariéto-insulaire. Le cortex vestibulaire est au centre de toute une région et serait impliqué avec l'hippocampe dans la production de syndromes psychotiques dans la schizophrénie. On

retrouve donc ce système dans des pathologies et une recherche en cours commence à décrire son rôle et ses déficits possibles dans un certain nombre de maladies, même psychiatriques.

Un autre aspect très intéressant et important de l'action du système vestibulaire à la cognition est la projection vestibulaire vers l'hippocampe et le cortex entorhinal.

Les projections vestibulaires sur l'hippocampe participent à l'élaboration des neurones qui codent l'espace.

S

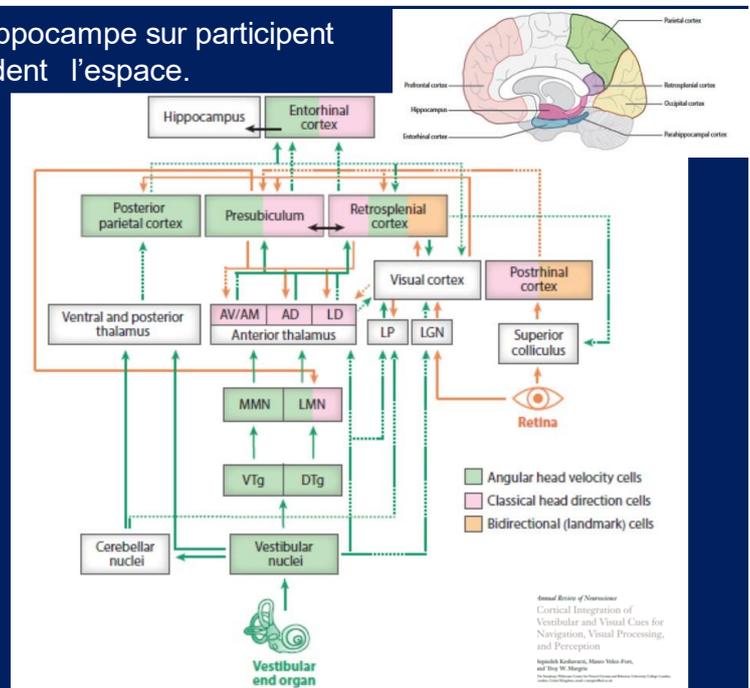
- **Neurones de place**, de contour, de bord etc.. dans l'hippocampe.
- **Neurones de grille** dans le cortex entorhinal.
- **Neurones de direction de la tête** dans le subiculum.
- **Transformations de coordonnées** dans le cortex rétrospinal.

Singe: O'Mara, S.M., E.T. Rolls, A. Berthoz, R.P. Kesner, (1994), Neurons responding to whole-body motion in the primate hippocampus: *J. Neurosci.*, v. 14, p. 6511-6523

Rat: Wiener, S.I., V.A. Korshunov, R. Garcia, A. Berthoz, (1995), Inertial, subthalamic and landmark cue control of

hippocampal CA1 place cell activity: *Eur. J. Neurosci.*, v. 7, p. 2206-2219.

Homme: Vitte, E., C. Derossier, Y. Caritu, A. Berthoz et al. (1996), Activation of the hippocampal formation by vestibular stimulation: a functional magnetic resonance study: *Experimental Brain Research*, v. 112, p. 523-526.



Cette diapo un peu compliquée résume le fait qu'à partir des capteurs vestibulaires, il y a tout un traitement des informations d'orientation de la tête dans l'espace, qui sont adressées progressivement vers des structures importantes comme le cortex rétro spinal, le subiculum, le cortex pariétal postérieur et à la fin vers l'hippocampe et le cortex entorhinal.

Dans l'hippocampe, on trouve des neurones qui codent la place. Ils indiquent « je suis là dans cet amphithéâtre ». D'ailleurs, ils fonctionnent également la nuit. Cela a donné lieu à l'attribution à John O'Keefe et à May-Britt et Edwar Moser du prix Nobel de médecine.

On trouve aussi dans le cortex entorhinal des neurones dits de grille qui ont valu le prix Nobel aux Moser. Si on fait parcourir une pièce à un rat, un neurone va se mettre à être activé dans un certain nombre d'endroit distribués suivant une grille avec des sommets répartis suivant des triangles collatéraux. Ainsi dans cette salle si je me promenais, ces neurones de grille s'activeraient suivant des points très précis en une grille géométrique.

On a également trouvé des neurones de direction de la tête, des neurones de bord, etc. Le système vestibulaire contribue à tout cet ensemble de construction des relations de mon corps dans l'espace et tout cela est aussi lié aux informations visuelles.

2) La mémoire spatiale

Dans cette deuxième partie nous allons aborder la mémoire spatiale.

Si vous essayez de vous rappeler le chemin que vous avez parcouru depuis l'entrée de l'Institut jusqu'ici, vous pouvez le faire de différentes façons. Vous pouvez vous rappeler les mouvements que vous avez faits pour traverser la cour, monter l'escalier, etc. C'est la mémoire dite égo-centrée, séquentielle.

Vous pouvez vous rappeler des épisodes : vous avez rencontré quelqu'un. Mais vous pouvez également avoir un plan de l'Institut et essayer de visualiser le voyage que vous avez fait depuis l'entrée sur ce plan.

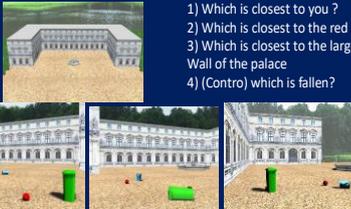
Ainsi il y a deux stratégies cognitives, l'une égo-centrée, séquentielle liée au mouvement, et la stratégie cartographique allocentrée, ainsi qu'un référentiel que nous appelons hétérocentré dont je n'ai pas le temps d'en parler. Il s'agit du fait, par exemple, que le Secrétaire perpétuel m'a dit tout à l'heure qu'il allait être très vigilant sur mon horaire et que j'utilise une partie de mon exposé comme référence.

Notre cerveau a la capacité de traiter ces différents référentiels et elle évolue au cours de l'âge. Depuis l'enfance, nous acquérons la capacité à partir d'un codage très égo-centré d'avoir une représentation cartographique et cela se dégrade éventuellement avec l'âge.

La littérature est très abondante depuis une vingtaine d'années sur les différences stratégiques cognitives pour ces codages égo-centré ou allocentrée de l'espace.

Différentes stratégies cognitives pour le codage égo-centré ou allocentrée de l'espace.

Attilio Berthoz, *Multiplicité des espaces et des stratégies cognitives de l'espace*, 9^e Travaux Académiques des Sciences, 9.10.2018



- 1) Which is closest to you ?
- 2) Which is closest to the red ball
- 3) Which is closest to the largest Wall of the palace
- 4) (Contro) which is fallen?

Egocentrique:
Parieto-frontal

Allocentrique:
Rétrospnéia
Parahippocampe

Committeri, Galati, Pizzamiglio, Berthoz
Lebihan, Paradis 2005

Il y a par exemple cette expérience du palais virtuel. C'est une recherche effectuée grâce à l'introduction de l'IRM avec Denis Le Bihan en 2005 et George Committeri, avec lequel nous avons travaillé beaucoup ces questions.

Nous montrons un palais en disposant des objets et une poubelle. Nous demandons au sujet en montrant simplement une image si la poubelle verte est plus proche de lui ou de la plus grande aile du palais. Cela demande de reconstituer complètement l'ensemble de la carte et de prendre une stratégie allocentrée.

Les deux types de représentation de l'espace que je vous ai proposé de faire concernant votre trajet de l'entrée de l'Institut jusqu'ici activent des réseaux différents dans notre cerveau : un réseau pariéto-frontal pour l'aspect égo-centré et un réseau qui va jusqu'à l'hippocampe et para hippocampe pour les stratégies plus allocentrées avec

peut-être des transformations de coordonnées dans le rétrosplénial, mais c'est plus compliqué à expliquer.

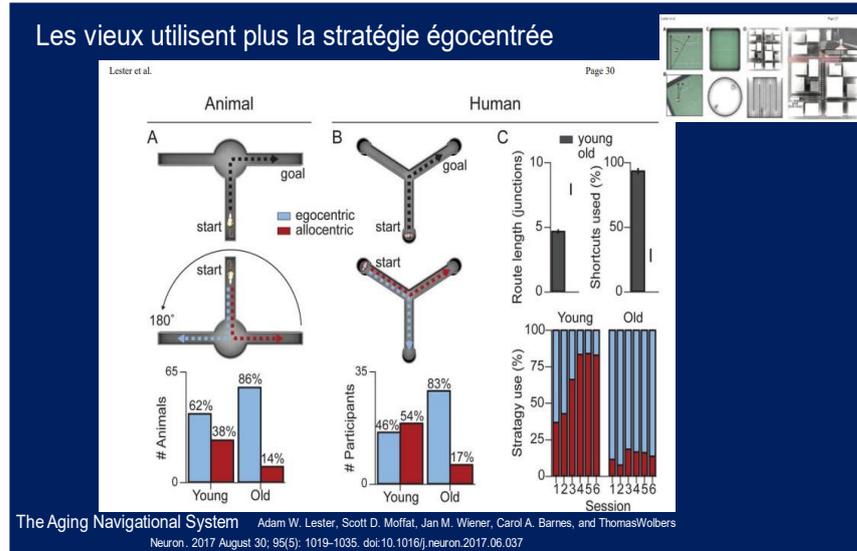
Nous avons également montré avec Neil Burgess, Kinga Igloi et Laure Rondireig qu'il y a une latéralisation dans ce traitement que nous faisons de l'espace. Les stratégies égocentrées (se rappeler son trajet par la séquence des événements, des épisodes) activent plus particulièrement l'hippocampe gauche et les stratégies allocentrées plus particulièrement l'hippocampe droit.

Le fait que la simulation mentale de nos trajets soit à gauche n'est pas étonnant puisque c'est à gauche que se situe le langage. Il y a peut-être une relation fonctionnelle intéressante entre le fait que je vais décrire un trajet avec le langage de façon séquentielle et le fait que c'est à gauche que l'évolution a organisé cette stratégie particulière.

En préambule de ce que je vais dire, je prie les dames de bien noter que cela ne veut pas dire que les femmes font les choses moins bien que les hommes. Les femmes ont tendance à travailler plutôt avec le cortex gauche qu'avec le cortex droit préférant souvent des stratégies égocentrées (utilisation de repères) que les stratégies allocentrées, bien qu'il y ait des interactions liées à l'éducation. Il existe également toute une littérature extrêmement intéressante sur la latéralisation et les relations entre les sexes. C'est à prendre avec beaucoup de précautions, toutefois. Un certain nombre de maladies de cet ordre sont aussi inégalement réparties entre les garçons et les filles.

La stratégie allocentrique est modifiée avec l'âge. Elle apparaît progressivement chez l'enfant. J'ai la chance de travailler actuellement avec des pédopsychiatres sur ces sujets. Entre 62 et 81 ans, il y a une perte progressive de la capacité de traiter nos relations avec le monde avec l'aspect cartographique. Autrement dit, on perd ce qui a été acquis au cours de l'enfance.

Chez les sujets âgés, la mémoire épisodique est en général moins bonne, c'est-à-dire le fait de se souvenir de là où on était quand on a vécu un événement. Les vieux utilisent plus que les jeunes la stratégie égocentrée. Des études et des publications très sérieuses, très quantitatives avec des paradigmes différents parlent de tout cela.



Il y a également des modifications anatomiques avec l'âge. Le volume de matière grise présente une réduction constante avec l'âge. La réduction accélérée commençant vers 65 dans des structures du lobe temporal essentielles à la navigation comme l'hippocampe. Le volume du cortex préfrontal décline aussi

et nous notons des déficits de performance à corrélérer avec la réduction de ce volume.

Mais Eleanor Maguire a montré que le volume de l'hippocampe chez les chauffeurs de taxi à Londres est plus gros que chez les autres londoniens. Par conséquent, nous pouvons par l'exercice, par la navigation, l'activité, compenser ces réductions de volume.

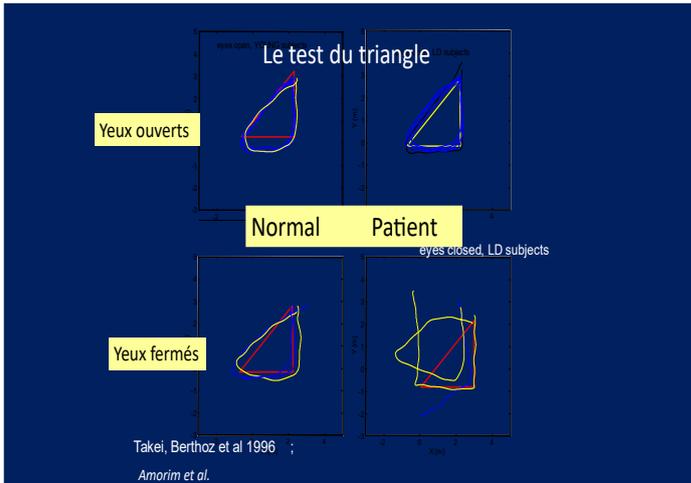
Il existe aujourd'hui un très grand nombre d'études scientifiques de grande valeur sur ces questions.

Le codage neuronal de l'espace dans l'hippocampe est corrélé avec des déficits de navigation liés à l'âge aussi bien chez l'animal que chez l'homme selon une étude très complète chez le rat. Il y a aussi des modifications cellulaires extrêmement importantes. Il y a des modifications, par exemple, de la stabilité du codage des places dont je vous en ai parlé tout à l'heure. Ainsi, si on fait plusieurs fois naviguer un vieux rat, on n'aura pas le même codage.

3) Quelques tests pour le diagnostic et la réhabilitation

Je termine en vous montrant quelques tests pour le diagnostic et la réhabilitation sur lesquels nous travaillons dans mon laboratoire avec de nombreuses coopérations depuis quelques années.

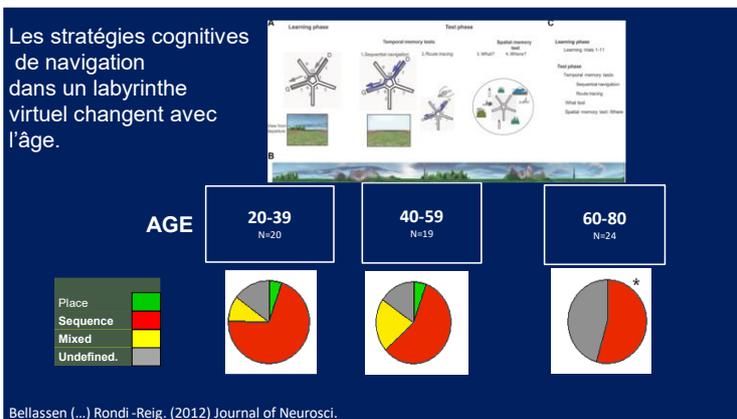
D'abord, le test très simple du triangle. Vous demandez à quelqu'un de marcher les yeux fermés en faisant simplement un triangle. Ce test met en jeu, non seulement la marche et le système vestibulaire, mais aussi les relations avec l'espace.



En général, les individus vont très bien vers une première cible et une deuxième, mais le retour vers le départ est souvent déficitaire parce qu'il met en jeu tout le système des canaux semi-circulaires.

En 2023, une équipe a étudié les erreurs dans l'intégration des trajets chez les patients Alzheimer. Ils ont proposé ce test très facile à mettre en œuvre pour la détection précoce de la maladie d'Alzheimer ou au moins de l'une des

formes.



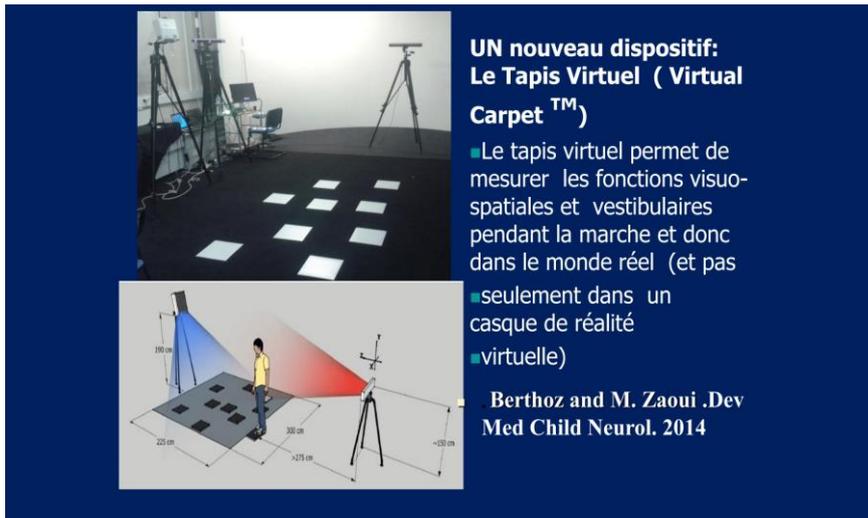
Il y a également une publication de Laure Rondi-Reig utilisant un paradigme de navigation virtuelle issu du travail qu'elle a mené chez la souris. Les stratégies cognitives de navigation dans un labyrinthe virtuel changent avec l'âge. Dans la branche 20-39 ans et jusqu'à 60-80 ans, elle a étudié la distribution de ces différentes

stratégies cognitives. (Les rapports entre le gris et le rouge ont changé).

Les travaux de l'équipe de Pascal Piolino à l'hôpital Sainte-Anne à Paris V utilisent des villes virtuelles. Ils ont montré que la mémoire prospective, c'est-à-dire la capacité de planifier des trajets, comme vous allez planifier le trajet que vous allez faire pour rentrer chez vous est modifiée dans la maladie d'Alzheimer.

Laure Rondi-Reig, en utilisant son labyrinthe virtuel, a montré des différences significatives entre des sujets âgés normaux de 60 à 80 ans et des sujets ayant, soit une maladie d'Alzheimer, soit des démences fronto-temporales.

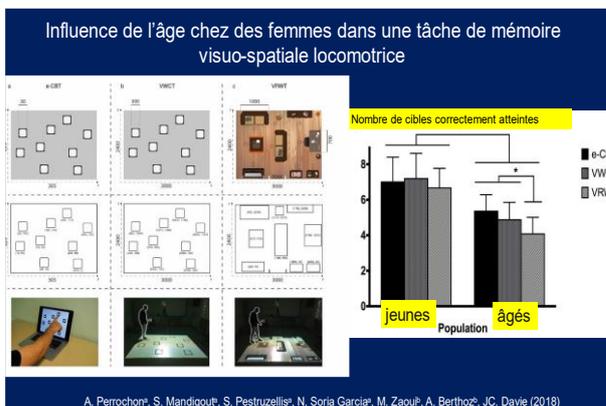
Ces paradigmes de réalité virtuelle, quand ils sont utilisés scientifiquement, peuvent être extrêmement intéressants. Il est à noter qu'il existe aussi une littérature pas très sérieuse sur ces questions...



Un dernier paradigme est un dispositif mis au point depuis une vingtaine d'années par des coopérations avec neuropsychologues italiens qui avaient eu l'idée à l'origine. C'est un tapis virtuel qu'on peut projeter sur le sol, soit dans une salle, soit dans un grand amphithéâtre avec des

cibles ou des villes. On peut allumer ces cibles en séquences et demander au sujet de reproduire ces séquences en marchant. C'est un test de mémoire visuo-spatiale locomotrice. J'aime bien les tests qui ne sont pas simplement sur la table, mais qui testent vraiment différents aspects. En effet nous avons montré avec le mathématicien Daniel Rennequin, qu'il y a vraisemblablement des réseaux différenciés dans notre cerveau pour les différents espaces (de mon corps, de préhension et l'espace locomoteur) et qu'il faut vraiment pratiquer des tests qui impliquent la navigation.

Nous avons d'ailleurs à l'Institut de la Vision, avec José Sahel, fait des expériences sur des patients ayant des rétinopathies pigmentaires, dans lesquelles les sujets devaient passer par une porte.



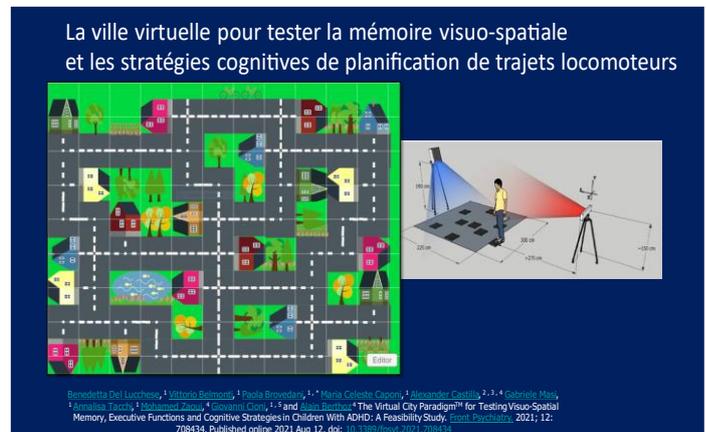
Ce test est utilisé depuis quelques années par un très grand nombre d'équipes en Italie. C'est un exemple de test des fonctions visuo-spatiales pour des patients ayant des déficits vestibulaires. Il est actuellement réalisé dans un cabinet médical avec autorisation du comité d'éthique chez le docteur Bernard Cohen à Sèvres-Babylone. Nous étudions les déficits dans la capacité de reproduire ces trajets chez des patients qui, même s'ils

n'ont pas de troubles vestibulaires précis, ont des vertiges et différents aspects de désorientation.

Une utilisation de tapis virtuel a été réalisée chez Anick Perruchon à Poitiers où nous avons combiné des tests visuo-manuels car il y a toute une littérature sur la différence entre la mémoire visuo-spatiale purement visuelle sur une table ou dans l'espace locomoteur. C'est donc un outil de détection possible. Anick Perruchon a obtenu un prix pour utiliser cette fonction pour la remédiation.

Nous avons pu montrer avec ces tests la différence entre les jeunes et les personnes âgées et utiliser la spectroscopie dans les zones infrarouges pour observer chez les personnes âgées la capacité de changer de stratégie puisque la perte de la flexibilité cognitive est un des traits particuliers de la sénescence.

Ci-contre, une version actuellement utilisée à Pise d'une ville virtuelle. Nous travaillons actuellement seulement sur des enfants pour le moment, mais un nouveau projet va démarrer. On allume cinq maisons, on demande au sujet d'aller par exemple à toutes ces maisons par le trajet le plus simple. C'est comme quand vous faites vos courses, vous voulez savoir s'il vaut mieux commencer par la boulangerie ou l'épicerie.



Le dernier test utilisé chez David Cohen en pédopsychiatrie le sera chez la personne âgée par l'équipe de neurologues de Nicolas Perard qui est en même temps un grand spécialiste du développement en Italie. Il comporte également cinq maisons. Le sujet doit aller à une maison précise, il doit le faire une, deux, trois, quatre, cinq fois jusqu'à ce qu'il automatise et la sixième fois, on bloque et il doit réorganiser le trajet. Ce test est destiné à étudier chez la personne âgée la capacité de réorganiser dans l'espace ses mouvements.

Je vous remercie.

(Applaudissements.)

Antoine TRILLER Ce sujet est absolument passionnant.

J'aimerais revenir sur le taxi londonien parce que c'est intéressant. La circulation et la cartographie de Londres sont très compliquées.

Nous avons remarqué que des aires corticales sont mobilisées, activées chez ce chauffeur de taxi.

Mais avec Waze qui est maintenant utilisé par ces chauffeurs, de nouvelles manipulations ont montré qu'il n'y a plus de développement de la mobilisation de ces aires corticales.

Un intervenant Il y a même une atrophie.

Alain BERTHOZ Les nouveaux venus à Paris qui utilisent Waze ou autres reconnaissent qu'ils ne connaissent pas Paris, qu'ils n'apprennent plus par l'expérience la ville.

Pierre CORVOL Les sujets âgés ont souvent des troubles de la sensibilité profonde, des altérations de la proprioception.

Les tests que vous avez développés avec vos collègues italiens discriminent-ils les altérations vestibulaires d'une éventuelle interaction ? Il y a peut-être des projections entre les neurones responsables de la sensibilité profonde et la proprioception et donc le cortex vestibulaire.

Alain BERTHOZ Pierre, tu me donnes l'occasion de rappeler avec beaucoup de modestie qu'en plus des cinq sens classiques, on a oublié ce dont tu viens de parler, c'est-à-dire la proprioception musculaire et articulaire. On continue dans tous les établissements à parler des cinq sens et on oublie que l'on a dans le corps des capteurs qui mesurent la longueur des muscles, l'angle des articulations.

Cette proprioception musculaire et articulaire travaille en étroite collaboration avec le système vestibulaire, ce dernier étant vraisemblablement le référentiel fondamental qui permet de donner de la cohérence à toutes ces informations qui sont codées dans des espaces différents.

Ces sujets ont fait l'objet des travaux de Mals Johns au Canada et nous avons nous-mêmes beaucoup travaillé sur ces questions en modifiant cette proprioception avec des vibrations.

Mais tu as raison, il y a une intrication très profonde entre cet ensemble qui nous permet de contrôler nos mouvements, de savoir où est notre corps, et le système vestibulaire.

En ce qui concerne le travail avec les collègues italiens et parisiens sur le paradigme du tapis virtuel, nous ne travaillons pas, pour le moment, sur ces questions, mais nous avons aussi l'intention de travailler avec des patients ayant des déficits de type proprioceptif.

A la Salpêtrière, sur un autre paradigme concernant la relation avec autrui, David Cohen essaie de comparer certaines expériences que nous avons menées et qui étaient uniquement de type visuo-spatial avec des enfants qui ont des apraxies ou des déficits de la perception proprioceptive de leur corps ; c'est un nouveau champ.

Merci en tout cas de ta question. Cela m'a donné l'occasion de dire que nous n'avons pas que cinq sens, mais au moins sept et peut-être plus.

Une intervenante J'avais la même question, mais sur l'audition. Tous les gens qui ont des déficits vestibulaires dans vos expériences n'ont-ils pas de déficit auditif ? Cela a-t-il été testé ?

Alain BERTHOZ Je ne suis pas médecin ni clinicien. Je ne peux donc pas répondre de façon professionnelle à votre question.

La zone que j'ai décrite dans une de mes diapositives concernant les projections corticales vestibulaires, c'est-à-dire celle qui va du cortex temporo-pariétal et le long du sillon temporal supérieur, elle est extrêmement proche du cortex auditif.

Il y a certainement des relations étroites entre ces deux systèmes qui sont très proches.

Malheureusement, je ne connais pas très bien la littérature sur ces interactions. Les communautés sont assez séparées. Mais vous pourrez poser la même question à Christine Petit.

En tout cas, il y a certainement une relation entre la perception acoustique de l'espace et la perception vestibulaire.

LES TROUBLES MOTEURS : REFLETS DU VIEILLISSEMENT

Pr Yves AGID

Sorbonne Université – ICM – Académie des Sciences

Antoine TRILLER

Nous allons continuer sur les aspects moteurs liés au vieillissement avec la distinction qui n'est pas toujours facile à faire entre le vieillissement moteur normal et pathologique. C'est ce dont va nous parler Yves Agid.

Ce sujet est lié au précédent. Nous tenons debout parce que notre vestibule nous donne les positions dans l'espace, encore faut-il que les muscles assurent leur rôle.

Cette combinaison du système moteur et du système vestibulaire est l'un des axes majeurs de notre relation à l'espace.

Yves Agid est médecin neurologue, professeur émérite des universités, praticien hospitalier, membre de l'Académie des Sciences, fondateur et directeur scientifique de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM)

Yves AGID



Bonjour à toutes et tous.

Qu'est-ce qui fait qu'on a l'air vieux ? Est-ce parce qu'on a des rides, des ongles qui deviennent striés ou des cheveux qui deviennent blancs ? Est-ce parce qu'on perd ses cheveux, qu'on est constipé ou qu'on a des difficultés respiratoires parfois en montant au 3^{ème} étage ? Non !

Ce qui fait que l'on a l'air vieux, c'est le comportement moteur qui s'altère avec la prise d'âge, c'est ce que

l'on voit d'un individu de l'extérieur.

Ce comportement moteur est très intéressant à considérer. C'est ce que vous faites tout le temps sans vous en rendre compte en jugeant les gens. En vous faisant une idée de leur personnalité, votre cerveau produit des pensées et des émotions. C'est son rôle. Je ne sais pas si vous avez des perceptions ; comme on vient de l'entendre,

elles sont éventuellement mémorisées, mais de toute façon, votre cerveau va produire des pensées et des émotions.

Comment s'expriment ces pensées et ces émotions ? Elles s'expriment par du mouvement. C'est ce que je fais en ce moment avec l'allure générale de mon corps. J'agite les mains pour vous convaincre, mon visage est très mobile, j'ai une quantité incroyable de muscles sur la figure qui permettent de voir tout de suite mes états. Puis, il y a évidemment l'écriture et surtout l'élocution. C'est ce que je fais en ce moment, pas ce que je dis, mais la manière dont je le dis.

Au fond, nous ne sommes que mouvements. J'ai écrit un livre sur ce sujet. C'est très intéressant parce que ces mouvements reflètent nos pensées et nos émotions, ce qu'il se passe dans notre cerveau.

D'où le message capital : en regardant les gens et la façon dont ils se meuvent, on a une idée de qui ils sont.

Que se passe-t-il quand on prend de l'âge ? On vieillit. Le vieillissement, c'est une altération progressive de l'ensemble des fonctions vitales dont les mouvements avec une nuance importante : le vieillissement est différentiel, il se fait en pièces détachées. Vous le savez d'ailleurs, il n'y a pas un vieillard qui ressemble à un autre. Un individu va perdre la mémoire, oublier tous les noms à partir d'un certain âge, mais avoir un très bon équilibre et à l'inverse, d'autres chutent, ont tendance à mal marcher, à avoir des difficultés d'équilibre mais ont, en revanche, une mémoire excellente.

En fait, il y a deux signes moteurs essentiels du vieillissement :

- D'abord une diminution de la force.

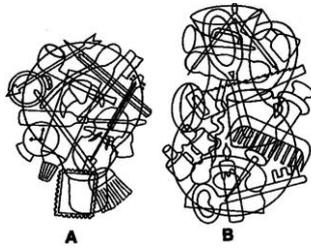
Par exemple, si je saisis mon doigt très fort, quand j'avais 20 ans, je ne pouvais pas retirer mon doigt. Ce sont les muscles les plus puissants de l'organisme. À 80 ans, la force diminue énormément au point qu'il a été dit que c'était le signe le plus précoce du vieillissement dans une population générale.

- Deuxièmement, le ralentissement.

On est plus ralenti. Il suffit de comparer les personnes très âgées qui marchent avec quelqu'un de jeune.

Si on est plus ralenti, ce n'est pas parce que les muscles marchent moins bien ou parce que la vitesse de connexion nerveuse fonctionne mal, mais parce que votre cerveau dysfonctionne un peu, mais suffisamment pour être ralenti.

Je vous en donne un exemple, l'identification le plus vite possible de l'ensemble des figures qui sont sur le schéma A (balai, lampe, horloge, etc.), il y en a 15. Quand on demande à un étudiant de 20 ans de décrire le plus vite possible tous ces éléments, il met 20 secondes. Une personne âgée met en moyenne une minute et demie.



En réalité, il se produit un ralentissement global de la motricité. Le vieillissement moteur est le résultat de vos pensées et de vos émotions.

C'étaient les deux signes principaux du vieillissement.

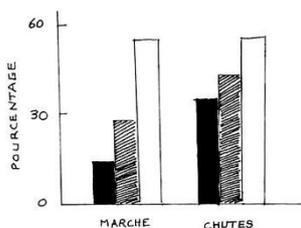
Ce vieillissement est clinique, il est un reflet du fonctionnement des neurones dans votre cerveau. Avant une perte de 50 %, vous n'avez pas de symptômes. Au-delà de ce seuil, les symptômes apparaissent. Chez un sujet normal, il n'y a jamais de symptômes jusqu'à 100 ans à peu près ou très peu parce que la perte neuronale au cours du vieillissement est progressive et très lente. Alors que dans une maladie neurodégénérative comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, la perte neuronale progressive est plus rapide que dans le vieillissement normal. Donc, elle passe rapidement au-dessus du seuil de 50%, si bien que chez quelqu'un qui a une maladie d'Alzheimer par exemple, vers 60 ans, commencent à apparaître des troubles cognitifs caractéristiques de cette affection.

Ainsi, vous avez donc une idée de ce qu'est l'état moteur, reflet du fonctionnement de notre cerveau, pensées et émotion et une idée de ce qu'est le vieillissement. Il n'y a pas besoin d'être médecin ou scientifique pour comprendre des choses aussi élémentaires.

Je vais prendre un exemple pour rentrer dans les détails.

Quel est le problème majeur du vieillissement ?

Vous avez sur ce schéma, en fonction de l'âge (60 ans, 70 ans, 80 ans) le pourcentage des troubles de la marche à gauche et des chutes à droite. Plus de 50 % des gens ont des troubles de la marche et de l'équilibre après 80 ans. C'est un problème majeur car les troubles de l'équilibre entraînent des chutes potentiellement mortelles. On peut se casser le col du fémur, cela se répare contrairement à une hémorragie cérébrale à la suite d'un traumatisme crânien!



Le grand problème du vieillissement moteur, ce sont les troubles de la marche et les troubles de l'équilibre. Les deux sont liés.

Sur ce croquis, vous voyez un jeune homme qui marche, la longueur du pas est bonne, il est bien droit, il a un bon balancement des bras.



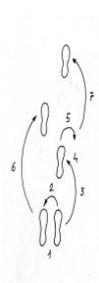
Le monsieur juste derrière marche un peu en arrière. La longueur du pas est réduite. Il ne balance pas les bras comme le jeune homme, il a un balancement des bras plus étroit et sa posture n'est pas parfaitement droite. Il a tendance à se voûter légèrement en avant.

Autrement dit, la marche est caractérisée par trois aspects :

- L'avancement (la locomotion)
- L'équilibre
- La posture avec les mouvements des bras en particulier.

Chez le sujet âgé, ces trois grandes fonctions, la marche, la locomotion proprement dite que je vais prendre pour type de description, l'équilibre dont a parlé Alain Berthoz, qui est normalement rattrapé par le balancement des bras et la posture sont liés.

Sur le dessin suivant :



Le sujet est debout, il ne bouge pas. Soudain, il va faire un premier pas. Son pied droit va venir en 4. Mais pour démarrer, il est obligé de se déséquilibrer légèrement vers la gauche parce que s'il ne se met pas légèrement à gauche, sans s'en rendre compte, c'est à peine perceptible, il ne peut pas lever le pied. Autrement dit, dès le départ, la locomotion du pied exige un changement d'équilibre. Comment rattrape-t-il l'équilibre ? Par la posture. Une fois que son pied est en 4, il a de nouveau un déséquilibre vers la droite pour pouvoir lever le pied gauche qui avance, etc.

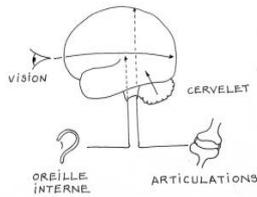
Autrement dit, la marche est un avancement avec des déséquilibres en permanence rattrapés par des modifications réflexes de la posture.

De l'avancement, je vais passer rapidement l'équilibre parce qu'Alain Berthoz l'a parfaitement décrit.

Quatre grandes fonctions contribuent à l'équilibre :

1) L'oreille interne.

Les troubles chez les sujets âgés sont rares. On voit seulement des maladies de Ménière. Quelqu'un qui a un grand déficit vestibulaire tombe du côté où l'atteinte vestibulaire est majeure



2) La sensibilité profonde, c'est-à-dire des récepteurs situés dans les articulations et les muscles qui informent immédiatement le cerveau sur l'état de vos jambes, de vos pieds sur le sol.

Dans le temps, on voyait des gens qui ne tenaient pas debout. On n'en voit plus beaucoup maintenant. En revanche, nous voyons beaucoup de canaux lombaires étroits, une espèce de rétrécissement congénital du canal vertébral qui enferme les nerfs qui vont vers les membres inférieurs et parfois, cela donne des troubles de la sensibilité profonde. Les gens ne tiennent pas bien debout. Quand on les examine, debout et on voit déjà un petit déséquilibre. On augmente le déséquilibre en leur demandant de fermer les yeux et à ce moment-là, ils tombent.

3) La vision.

C'est trivial. Il suffit de vous imaginer en train de descendre un escalier dans le noir. Vous êtes obligé de vous tenir à la rampe parce que sans vision, on a un trouble de l'équilibre.

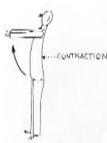
4) Le cervelet.

Les troubles du cervelet ressemblent à la marche en titubant des alcooliques. Si par exemple, l'on demande à quelqu'un qui a un déficit du cervelet du côté droit de mettre le doigt sur le nez, il ne va pas y arriver. C'est un trouble de la coordination.

Au cours du vieillissement, il y a éventuellement une altération distincte de chacune de ces quatre grandes fonctions de l'équilibre.

Mais comment cet équilibre est-il compensé ?

Il est compensé par une adaptation posturale. On n'en parle jamais. Je vous invite à marcher les bras le long du corps comme le président Macron ; ce qui lui donne un air très martial. Ce n'est pas facile. Normalement, on balance les bras, ce qui permet de rétablir en permanence la posture et donc l'équilibre.



Je vous montre ce qu'est l'adaptation posturale. Si debout on vous demande soudain de lever les bras, avant même de les ouvrir, vous avez une contracture du dos parce qu'autrement vous tomberiez en avant. S'il n'y a pas d'adaptation, le centre de gravité est projeté vers l'avant.

Donc la marche ne consiste pas seulement à mettre un pied l'un devant l'autre, la locomotion, c'est aussi d'avoir de l'équilibre et une adaptation de la posture.

D'ailleurs, les troubles de la posture au cours du vieillissement sont visibles. Vous avez certainement vu un certain nombre de personnes un peu voûtées en avant, mais parfois de manière pathologique. Des gens marchent la tête dans le cou et d'autres le dos voûté. Cela s'appelle une camptocormie. C'est très pénible à prendre en charge.

Voilà quelques idées sur ce qu'est la locomotion, la marche prise pour type de description s'altère lentement au cours du vieillissement normal avec beaucoup de cas pathologiques que je vais vous décrire.

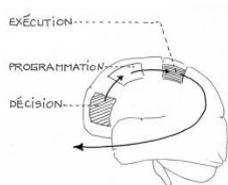
En effet, quand vous faites un mouvement vous avez deux possibilités : une rare, c'est de faire un mouvement consciemment et non automatique, quelque chose que n'avez pas l'habitude de faire ; par exemple d'aller chercher un objet au fond d'un placard. Par contre quand on marche normalement, on ne fait pas attention, on ne se rend pas compte. Mais en imitant, tout à l'heure, Macron ou Joe Biden, Poutine ou Zelenski, leur démarche est très caractéristique, de manière particulière. Si j'essaie de les imiter, c'est quelque chose que je fais consciemment, je suis obligé d'en prendre conscience et ce n'est pas automatique.

Je prends un autre exemple. Si on me demande de faire le pas de l'oie, comme c'est inhabituel, je suis obligé d'en prendre conscience, ce n'est pas du tout automatique. Que se passe-t-il dans mon cerveau ? Premièrement, j'ai entendu la sollicitation et je vais décider de faire une marche un peu inhabituelle. Je le fais en trois temps :

- 1) D'abord, il faut que je décide.
- 2) Ensuite, il faut que je programme cette marche.
- 3) Puis, il faut que je l'exécute.

La décision se passe dans la partie antérieure du cerveau. Je prends la décision de faire un mouvement, ici la marche. C'est volontaire, conscient.

Deuxièmement, je vais programmer. D'habitude, je marche normalement comme tout le monde, mais si on me demande de faire le pas de l'oie, ce que je n'ai pas l'habitude de faire, il va falloir que je programme une fonction de marche qui sera complètement différente de ma manière de marcher habituelle. Ceci se fait dans la région frontale, un peu en arrière dans le cortex.



Enfin, après l'information reçue, la décision de marcher, la programmation s'exécute dans ce que l'on appelle le cortex moteur. C'est cette région du cerveau qui va donner l'ordre à la moelle épinière, aux nerfs et aux muscles d'agiter les membres inférieurs.

Au cours du vieillissement on a des altérations variables dont je vais en donner des exemples.

Premier exemple, une lésion massive du cortex moteur avec pour conséquence une hémiparésie du côté droit. Tout le monde a vu des gens qui sont hémiparésés, c'est une catastrophe dans la vie de quelqu'un.

Un dysfonctionnement de cette région entraîne du mal à décider. C'est un monsieur qui reste assis dans son canapé toute la journée bien que son épouse et le

médecin lui conseille de l'exercice et de marcher. Mais le monsieur ne bouge pas. Il est aboulique. C'est l'impossibilité de décider, de commencer quelque chose.

Enfin, beaucoup plus particulier, une lésion de l'endroit où la marche se programme, lésion spécifique et rare que l'on appelle une apraxie, la motricité est normale, la capacité de décider aussi, mais on est incapable de programmer.

Par exemple : Monsieur, faites un salut militaire. Ce monsieur qui a une lésion dans cette région sait comment faire un salut militaire, il peut l'exécuter, mais il n'y arrive pas. Avec une apraxie il sait parfaitement comment on fait un salut militaire, mais sa main ne lui obéit pas parce que la programmation du geste est défectueuse.

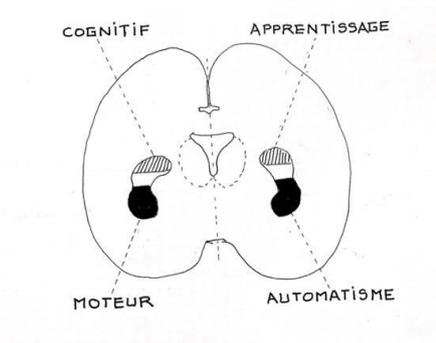
Au cours du vieillissement, vous avez des altérations différentielles affectant une région plus qu'une autre. En fait, nous observons surtout des lésions assez spécifiques de ces régions qui donnent les symptômes que je vous ai évoqués.

Il est rare que l'on marche au pas de l'oie ou que l'on imite Macron. La plupart de nos mouvements sont automatiques. Quand je marche, je ne suis pas conscient que je marche. Je ne réfléchis pas à lever le pied droit, mettre le pied gauche, etc. Par exemple, je marche et je peux parler. Je marche de manière non consciente. J'aime bien le mot subconscient pour le distinguer de ce que l'on peut appeler l'inconscient freudien. Je ne me rends pas compte que j'agite les jambes pour avancer. Je n'y prête pas attention, toute ma conscience est consacrée par exemple à ce que je dis actuellement.

La marche est essentiellement non consciente, elle est automatique. Pour commencer, c'est un peu conscient, il faut que j'aie conscience que je démarre. Mais en réalité, dès que je suis parti, c'est inconsciemment que je marche.

L'essentiel de vos mouvements (se raser le matin, lacer ses souliers, faire du tennis, danser, faire du ski, de la bicyclette...) représente des comportements moteurs extrêmement complexes qui ont été appris. Au début, le bébé ne sait pas. Mais à partir de trois, quatre ans, les enfants arrivent à faire de la bicyclette à peu près correctement.

L'ensemble de ces mouvements appris et sur appris sont automatiques et là, on est dans une situation complètement différente de la précédente, c'est une situation où votre cortex frontal est libéré et le responsable de tout cela, ce sont les petits noyaux gris centraux. C'est tout petit. Sur un cerveau qui fait un peu moins de 3 livres avec 100 milliards de neurones, ils représentent quelques centaines de milliers de neurones. C'est 1/50^{ème} du poids du cerveau.



Ces structures bien que présentes chez tous les mammifères et même chez tous les animaux (les insectes, les poissons, les crustacés), sont beaucoup plus propres aux humains. D'ailleurs, nous sommes les seuls à marcher debout. Il faut toutefois remarquer que l'équilibre des oiseaux est impressionnant. Arrivant à 40 km/h, ils réussissent à se poser sur un fil, c'est assez incroyable.

Ces structures jouent un rôle dans la genèse de tous les comportements moteurs automatiques appris et surpris, c'est-à-dire l'ensemble de vos gestes.

Quand on parle, ce qu'on dit n'est pas complètement automatique et non conscient, en revanche, l'articulation des phonèmes, des mots et des phrases prononcées se fait automatiquement. Ce serait à devenir fou si chaque fois qu'on voudrait dire un mot, il faudrait imaginer consciemment l'organisation de tous les phonèmes.

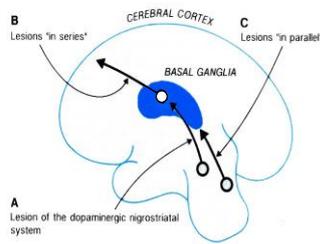
Au cours du vieillissement, vous avez des symptômes que j'ai décrits, l'aboulie, des gens qui marchent mal. Quand vous êtes très âgés, si vous ne perdez pas la mémoire, vous pouvez vous cassez la figure ; vous pouvez avoir un vieillissement sélectif de ces régions.

J'avais écrit qu'on marche dans sa pensée. C'était l'objet du livre parce que quand on marche on pense. Plus on marche, plus on désengage le cortex frontal par la marche automatique et on pense. C'est ainsi qu'on a des idées.

Il se trouve que de temps en temps, ces noyaux gris centraux sont altérés dans la maladie de Parkinson. Chez un sujet normal, les noyaux gris centraux sont innervés par des neurones qui naissent plus bas dans cette substance noire qui s'appelle les neurones dopaminergiques.

Dans la maladie de Parkinson, ces neurones s'altèrent, si bien que les noyaux gris centraux ne fonctionnent pas. Le parkinsonien n'a plus la possibilité de marcher de manière automatique. Il est obligé de compenser par la volonté. C'est pourquoi cette maladie est épuisante. C'est ce que disait mon illustre prédécesseur Jean-Martin Charcot, le malade parkinsonien est condamné aux mouvements volontaires à perpétuité. Il a perdu les mouvements automatiques, alors que la conscience des mouvements est parfaite.

Parkinson's disease : **brain lesions**



Il existe un traitement ; on a la possibilité de remplacer la destruction de ces neurones par une substance, la dopamine.

Alexis Brice parlera de la génétique de la maladie de Parkinson cet après-midi. Je voulais donc terminer en vous montrant le magnifique travail fait par Alim Benabid, qui a fait une découverte absolument majeure avec mon premier postdoc qui était Pierre Pollak. L'expérience consiste à

introduire des électrodes dans le cerveau avec un pacemaker qui donne des impulsions dans une structure basse du cerveau situé dans le tronc cérébral et à ce moment-là, on peut voir des améliorations spectaculaires.

Un sujet parkinsonien piétine, les bras ne bougent pas beaucoup. On lui donne de la dopamine et sous son effet, il a un excès de mouvements, anormaux involontaires. Si Alim Benabid lui fait cette opération il devient absolument normal et 10 ans après, il est toujours aussi bien. Malheureusement, ce n'est valable que pour 3 % des maladies de Parkinson.

Pour terminer, le fait qu'on a l'air vieux, c'est dû au vieillissement du cerveau, notamment le vieillissement moteur.

Deuxièmement, la plupart de nos mouvements sont réalisés de manière non consciente et automatique et de temps en temps, on est amené à avoir des mouvements faits de manière consciente et non automatique, tout cela étant géré par des structures différentes. Lorsqu'il y a des vieillissements de chacune de ces parties du cerveau ils expliquent des comportements moteurs différents du sujet au cours de la prise d'âge.

(Applaudissements.)

Antoine TRILLER Merci beaucoup, Yves.

Le comportement moteur, des gestes, des mimiques du visage ; c'est ce que perçoit la personne qui est en face de vous. Il y a donc un langage inconscient perçu par le bon médecin que tu es et qui fait que quand quelqu'un rentre dans ton cabinet, la moitié du diagnostic est dressé.

Yves AGID Je ne peux qu'approuver.

Mais tout le monde fait la même chose. On ne s'en rend pas compte, on juge les gens sur la manière dont ils sont. On juge untel prétentieux, timide ou déprimé. Tout cela se voit tout de suite.

Toutefois, dans le monde civilisé dans lequel nous sommes, on fait semblant, on a beaucoup de postures et parfois d'impostures.

Une intervenante Merci, Monsieur Agid, pour cette brillante démonstration.

J'ai une question très primaire à vous poser qui n'a rien à voir avec la science. Vous parlez beaucoup de la marche. Des travaux ont-ils été menés sur le cerveau et la natation ?

Yves AGID Oui, il y a toute une pathologie des troubles observés dans la natation. Je peux en prendre un exemple très connu, celui de Maurice Ravel. Il a commencé à avoir un déficit de la programmation, une apraxie. Il était sur la côte atlantique, dans le sud, en faisant un ricochet, il a lancé le caillou dans la figure d'une personne. Il est alors allé nager et il n'a pas pu rentrer. Pourtant, il savait très bien nager, mais ses membres ne répondaient pas à l'ordre qu'il leur donnait. C'est ce qu'on appelle l'apraxie : « je sais ce que je veux faire, mais mes muscles n'obéissent pas à mes ordres ».

Il avait une maladie très particulière. Il a été opéré, on ne savait pas grand-chose à l'époque. Nous pensons maintenant qu'il avait une maladie rare, la dégénérescence cortico-basale.

Il existe toute une littérature faite sur la natation. Au cours du vieillissement, je ne saurais pas dire, mais la physiologie des muscles au cours des divers types de natation (brasse, crawl) est bien connue.

Antoine TRILLER La natation est d'un certain point de vue l'abolition de la gravité. Quand on est dans l'eau avec une gravité très diminuée, on devient totalement dépendant de la perception vestibulaire. C'est un point intéressant entre la proprioception évoquée tout à l'heure et les problèmes vestibulaires présentés par Alain Berthoz. Les deux sont absolument indissociables. La natation permet justement de les dissocier.

Yves AGID La sensibilité tactile intervient probablement. On peut également l'imaginer dans la course à pied.

Les mouvements conscients non automatiques et les mouvements non conscients automatiques ; c'est ce qu'il faut bien garder en tête quand vous voyez les gens marcher dans la rue.

Un intervenant. Y a-t-il un rapport entre le mode de vie et le vieillissement ? On dit que les intellectuels et les musiciens vieillissent mieux.

Yves AGID. Cette question est fondamentale.

Si l'on compare des intellectuels dans des activités cognitives par rapport à des gens qui ont eu simplement le certificat d'études, on observe des différences. On sait par exemple que la mémoire verbale, celle des mots est plus conservée que les autres mémoires qui exigent des opérations intellectuelles comme la règle de 3.

Mais ces différences sont minimes. Une étude assez ancienne comparait la baisse du niveau intellectuel chez les instituteurs par rapport à des individus qui n'avaient eu que le certificat d'études. On voyait une différence. Les personnes avec le certificat d'études étaient en dessous du QI de 100, alors que les autres restaient au-dessus de 100.

On a recommencé des études de manière prospective. En réalité, ce n'est pas que l'intellect améliore les fonctions cognitives au cours du vieillissement, c'est simplement que les instituteurs avaient un quotient intellectuel plus élevé au départ. C'est pourquoi ils étaient devenus instituteurs. Baissant à la même vitesse, les instituteurs avaient apparemment mieux vieilli que les autres. En réalité, les fonctions cognitives s'altèrent de la même manière, mais avec un niveau de départ différent.

Dr Angelo ARLEO

Institut de la Vision – Essilor Luxottica

Antoine TRILLER Nous passons à la communication suivante autour du vieillissement visuel. C'est une question absolument centrale.

Le coût économique du vieillissement visuel est très important car la proportion de personnes âgées est de plus en plus grande et les déficits visuels sont de plus en plus présents avec l'âge

Or, le vieillissement visuel est l'un des éléments, qui contribue à la dégradation cognitive.

La vision, et nous verrons cet après-midi l'audition sont des sujets extraordinairement importants, qui doivent être pris en charge.

Donc, comment éviter cette prise en charge en améliorant les conditions lors du vieillissement est un point très important.

Angelo Arleo est docteur ès sciences, directeur de recherche CNRS, responsable de l'ANR SilverSight II Institut de la Vision – Sorbonne Université

Il directeur scientifique d'Essilor

Angelo ARLEO



Bonjour à toutes et tous.

Avant tout, un grand merci de me donner l'opportunité de présenter nos travaux sur le vieillissement visuel dans ce colloque passionnant et devant cette audience importante.

Je vais vous présenter des études qui vont de la rétine à la vision fonctionnelle. Le fil conducteur sera le maintien de l'autonomie.

Avant tout, je tenais à mettre en avant et en valeur l'équipe qui a travaillé sur le vieillissement visuel. C'est une équipe véritablement pluridisciplinaire, car sa dimension fondamentale est ancrée au sein de l'Institut de la Vision dans lequel je travaille. Nous avons également une équipe au sein de l'hôpital des Quinze-Vingts, notamment dans le centre d'investigations cliniques de l'hôpital. Nous avons aussi une dimension technologique grâce à nos partenariats avec des industries comme Essilor Luxottica et la SNCF depuis une dizaine d'années dans le cadre d'une chaire industrielle qui s'appelle SilverSight.

Pourquoi le vieillissement visuel ?

Les troubles et pathologies liés au vieillissement visuel sont considérés, à l'instar de la perte cognitive comme la perte amnésique, parmi les plus affectantes notre vie du quotidien. Avec l'avancée en âge, les pathologies visuelles comme la dégénérescence maculaire ont tendance à augmenter. Leur prévalence est fonction de l'âge. Comme nous le savons tous, les changements démographiques font en sorte que ces troubles visuels constituent désormais un véritable enjeu sociétal et de santé.

Il est important de comprendre, comme nous l'avons vu dans les exposés précédents, la relation entre les sens et la partie cognitive. Nous avons essayé de voir comment la perte visuelle impacte notre éventuel déclin cognitif et notre autonomie.

Nous avons commencé avec des études à caractère épidémiologique. Nous avons accès à des données d'une cohorte nationale avec 9 000 participants âgés qui ont été suivis sur 16 ans. Nous avons posé des questions sur l'impact de la perte visuelle sur nos activités du quotidien, sur la cognition.

Mais nous avons commencé par un constat assez surprenant. Sur une sous-partie de cette population, environ 700 adultes de plus de 78 ans, nous avons constaté que 39 % de ces personnes âgées étaient mal corrigées. Il y avait donc une prévalence d'erreurs de réfraction parmi la population que nous avons testée de près de 40 %. En France, ce sont des choses assez surprenantes. Ces personnes disaient être mal corrigées en raison d'un mauvais accès à la consultation ophtalmologique et d'un coût assez élevé.

J'insiste sur ce point, car quand nous avons ensuite regardé l'association entre impact de perte visuelle et les activités du quotidien, sur le même échantillon, nous nous sommes aperçus qu'une perte visuelle relativement légère (8/10^{ème}) a déjà un impact sur la mobilité par exemple et tout ce que l'on appelle les activités instrumentales (savoir cuisiner, savoir gérer ses finances, etc.). Il est donc très important d'être bien corrigé d'un point de vue visuel, d'autant quand on peut le faire.

Bien entendu, quand on a des pertes visuelles importantes, dans le cadre de la basse vision (au-dessous de 3/10^{ème}), quasiment toutes nos fonctions sont fortement impactées.

Le point intéressant était que l'on peut agir sur une bonne partie de la population simplement en les corrigeant d'un point de vue ophtalmologique.

L'autre analyse que nous avons menée était de regarder l'association sur un échantillon de 7 700 personnes adultes suivies sur 12 ans entre la perte de vision et le déclin cognitif.

Pour ce faire, nous avons utilisé des mesures de vision de près et de loin et ensuite une série de mesures psychologiques, par exemple de mémoire, de déclin cognitif, de fluidité verbale.

On s'est aperçu que parmi tous les cas de démence déclenchée au cours des 12 ans, il y avait une très forte association entre le fait d'avoir une perte visuelle, surtout de près modérée, voire sévère et la probabilité augmentée d'un facteur 1,82, donc 80 % plus élevée par rapport à la norme de développer un déclin cognitif, donc une démence dans les deux-quatre ans à venir.

Une fois de plus, il y a vraiment intérêt à corriger dès que possible la vision de loin et de près chez les personnes âgées.

Durant la première phase d'analyse sur la base de cette cohorte, nous avons dégagé :

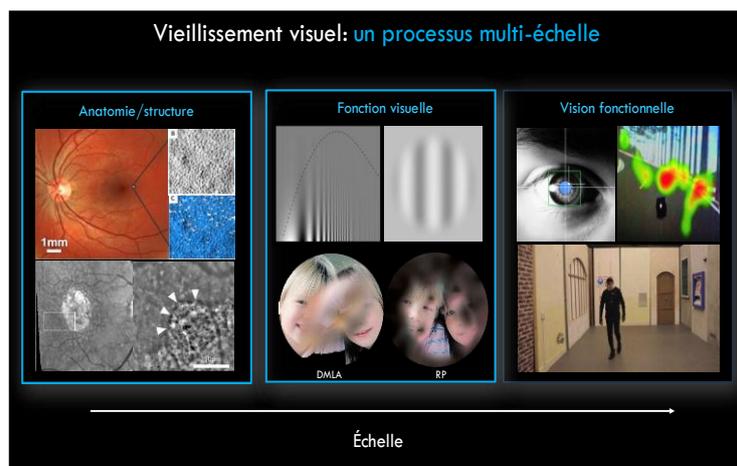
- Une prévalence assez étonnante et importante d'erreurs de réfraction non corrigées au sein de la population âgée.
- Un impact significatif de la perte visuelle, même légère, sur nos activités du quotidien.
- Une association entre la perte de vision et le déclin cognitif.

Cela est aussi valable pour la perte auditive et le déclin cognitif. L'influence de la perte sensorielle vers le déclin cognitif semble être assez importante.

Or, toutes ces premières analyses étaient basées sur une cohorte assez importante. Mais la limite était que nous avons un nombre de tests assez limité pour chacun de ces participants. Donc, nous ne pouvions pas avoir un profilage, une connaissance approfondie de chacun d'entre eux.

À partir de 2025, nous avons essayé de mettre en place une approche différente, une cohorte plus petite, mais plus profilée au niveau individuel. Nous avons créé une cohorte SilverSight d'environ 300 participants. Nous les avons suivis pendant huit ans et la particularité est que chacun d'entre eux a été vraiment examinée de manière pluridisciplinaire, à la fois d'un point de vue ophtalmologique, anatomique, fonctionnel, vestibulaire et neuropsychologique. Nous avons suivi l'aspect fonctionnel moteur, l'équilibre et les mouvements des yeux.

Nous avons fait en sorte de mettre en place cette approche véritablement centrée sur le patient. Nous avons aujourd'hui une base de données assez importante d'environ 150 variables pour chacun des 300 participants. Cela nous permet de procéder à des analyses assez approfondies et multi-échelles.



fonctionnel. C'est ce que nous avons essayé de faire durant les dernières années.

Il est nécessaire d'étudier le vieillissement visuel d'un point de vue multi-échelles. Comme nous l'avons appris au cours des précédents exposés, le vieillissement est multi-comportemental et multifactoriel. Il est donc nécessaire de relier entre eux les changements qui ont leur place au niveau anatomique, mais aussi au niveau de la vision et au niveau

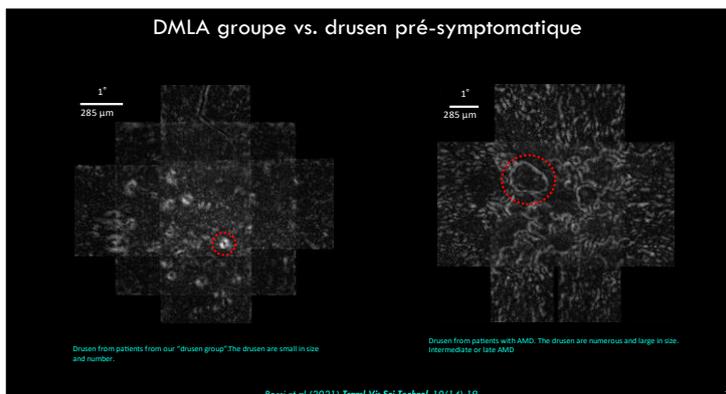
Aujourd'hui, je vais présenter ce que nous avons pu apprendre d'un point de vue relations anatomie rétinienne et fonctions visuelles dans le cadre normal, dans le cadre de la dégénérescence liée à l'âge et dans celui de la rétinite pigmentaire. Si j'ai le temps, je parlerai également de vision fonctionnelle dans la navigation et la mobilité.

Avec une collaboration avec Onera et l'hôpital du 15-20, nous venons de mettre en place un système d'optique qui permet de faire de l'imagerie rétinienne de haute précision. Ce système est emprunté à l'astronomie et permet de s'abstraire de toutes les aberrations optiques quand on observe *in vivo* la rétine d'une personne qui met simplement son œil près d'un optique. Nous sommes en mesure de stabiliser le mouvement oculaire et de nous concentrer sur un récepteur à la fois.

Aujourd'hui, nous pouvons aller au-delà d'une capacité du cristallin. Par exemple, dans notre cohorte SilverSight, plus de 50 % des participants âgés présentent une opacité du cristallin. Jusqu'à aujourd'hui, il n'était pas possible d'imager leur rétine à cause de cette opacité. Avec ce système, nous pouvons apprécier la mosaïque de leurs photorécepteurs de manière totalement non invasive, seulement en s'approchant d'une optique.

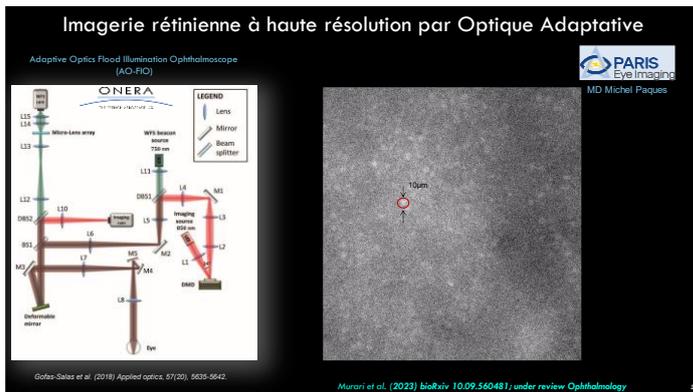
Pendant que nous sommes en train d'imager la rétine, nous pouvons projeter sur la rétine un stimulus et enregistrer les micromouvements de la rétine pendant que la personne est en train de fixer ce stimulus. Nous pouvons ainsi arriver à enregistrer les micromouvements de fixation oculaire. Ils sont importants, car ils vont nous fournir un moyen de mettre en relation les changements au niveau micro cellulaire qui interviennent lors de l'apparition du premier signe, par exemple d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge, ces dépôts de matières cellulaires entre l'EPR et la membrane de Bruch qu'on appelle les drusen. C'est le début de la DMLA.

Il est important aujourd'hui de dépister le plus précocement possible l'apparition de ces anomalies au niveau anatomique. Cette étude était justement destinée à trouver un lien entre les changements anatomiques au niveau cellulaire et potentiellement des marqueurs fonctionnels, notamment lors de la fixation oculaire.



Une fois que ces drusen deviennent macroscopiques, ils commencent à avoir des atteintes et des retentissements au niveau de notre vision jusqu'à ce que notre vision centrale devienne complètement inexistante et cela forme un scotome typique d'une DMLA. Vous voyez ici des drusen assez importants dans un stade plutôt avancé de la DMLA.

Or, notre premier objectif était de détecter ces micro-drusen dans une phase présymptomatique, donc bien avant que la personne puisse se rendre compte que sa vision centrale est en train de dégénérer.



Nous avons mis en place cette technique grâce à cette optique qui permet, en prenant des images avec des angles différents, d'en déduire l'image que vous voyez ici avec des taches en blanc qui sont les premiers signes d'anomalies anatomiques qui vont devenir par la suite des drusen. C'est la première anomalie rétinienne qui donne lieu à des drusen.

C'était une première par rapport aux méthodes existantes.

Je souligne son importance parce que toutes les autres techniques que nous avons utilisées comme l'OCT ne peuvent pas détecter ce type d'anomalie car c'est très en amont. Il s'agit de quelque chose de l'ordre de 20-30 microns de diamètre.

Ensuite il était question de savoir si l'apparition de ces petits drusen au niveau central donnait déjà lieu à des changements de notre manière de fixer une cible.

La réponse est oui et nous l'avons démontré. Lorsqu'une personne fixe cette cible avec une rétine complètement saine, elle a de temps en temps des mouvements de micro-fixation, mais très rares, alors qu'avec un drusen, la personne essaie d'éviter de fixer là où il y a le drusen parce que nous pouvions justement mettre la cible là où il y avait ce drusen.

La réponse est donc oui, même à ce stade très précoce, tout cela est complètement inconscient, la personne n'a aucun symptôme, mais son système de fixation oculaire essaie d'éviter ce drusen.

Il y a donc là la possibilité de dépister précocement la toute première apparition de ces anomalies rétinienne et ces micro-drusen en utilisant, soit cette technique d'imagerie rétinienne très novatrice, soit l'enregistrement des mouvements oculaires lors de la fixation oculaire.

On peut ainsi facilement identifier les personnes ayant des micro-drusen du reste de la population et avoir ainsi un marqueur précoce de la DMLA.

Nous avons appris dans cette étude encore en cours à l'hôpital des 15-20 qu'il existe une relation entre les changements au niveau cellulaire de la structure rétinienne, signes précurseurs d'une DMLA, et la stabilité de fixation.

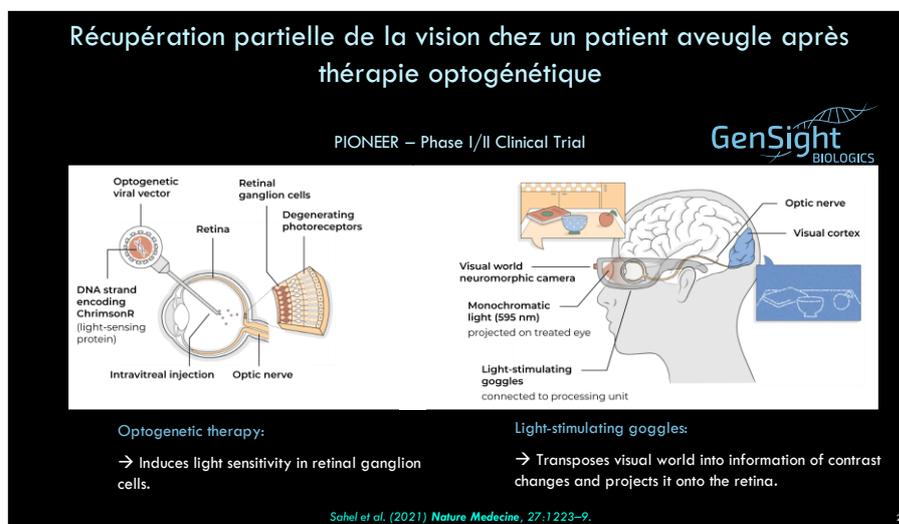
Aujourd'hui, nous voulons aller plus loin vers la vision fonctionnelle, des tâches d'acuité, des tâches de lecture par exemple, et voir si nous pouvons, grâce à cette technique d'imagerie très précise, dépister précocement la première apparition de ces micro-drusen.

Nous étions là dans le cadre de la prévention, du dépistage précoce.

Que peut-on pour des patients qui ont déjà perdu leur vue, par exemple dans le cadre de la rétinite pigmentaire ?

La thérapie optogénétique a permis de restaurer de manière partielle la vision chez des patients ayant perdu la vision il y a bien longtemps.

Cette technique est toujours en cours à l'hôpital des 15-20, à l'Institut de la Vision et aussi à l'université de Pittsburgh pilotée par José Sahel. Elle consiste en l'application d'un virus qui transmet une protéine photosensible empruntée aux algues. Ce virus va infecter les cellules embryonnaires de la rétine et les rendre photosensibles là où les photorécepteurs de la rétine ont été perdus à cause de la dégénérescence de la maladie.



Une fois que l'on a fait cela, on va utiliser des lunettes avec une caméra frontale qui va capturer la vue devant la personne et va transmettre une activité liée à ce que la personne est en train de voir sur la partie de la rétine traitée optogénétiquement.

Après un entraînement important que nous avons également fait avec le *Streetlab*, une personne qui avait perdu sa vue depuis bien longtemps arrive aujourd'hui à détecter un objet relativement petit sur une table bien contrastée devant lui.

La question que nous nous sommes posés lors de cet essai clinique était *quid* de l'activité cérébrale ? Suite à ce traitement optogénétique de la rétine, y a-t-il un signal qui transite depuis la rétine jusqu'au cortex occipital et ce signal est-il corrélé à ce que la personne est en train de voir ?

En mettant un casque électroencéphalographique EEG à la personne nous avons constaté une différence quand il n'y a pas d'objet devant la personne et dans le cas où il y en a un. Dans la partie controlatérale par rapport à l'œil qui était prêté, on voit une différence de synchronisation au niveau occipital.

Cette différence est significative et permet avec un classifieur simplement binaire en regardant uniquement l'activité cérébrale, de dire si la personne est en train de percevoir ou pas l'objet devant elle. C'est la preuve que ce traitement optogénétique est en mesure de transiter depuis la rétine jusqu'aux aires visuelles et de donner lieu à des signatures de vision fonctionnelle.

Aujourd'hui, cet essai clinique se poursuit, nous l'avons augmenté dans notre cohorte. Nous en sommes aujourd'hui à neuf patients traités. C'est une étude multicentrique que nous menons à l'Institut de la Vision et à Pittsburgh en collaboration avec José-Alain Sahel et Marlene Berhmann. J'espère qu'il y aura une nouvelle communication cette année pour toute la cohorte.

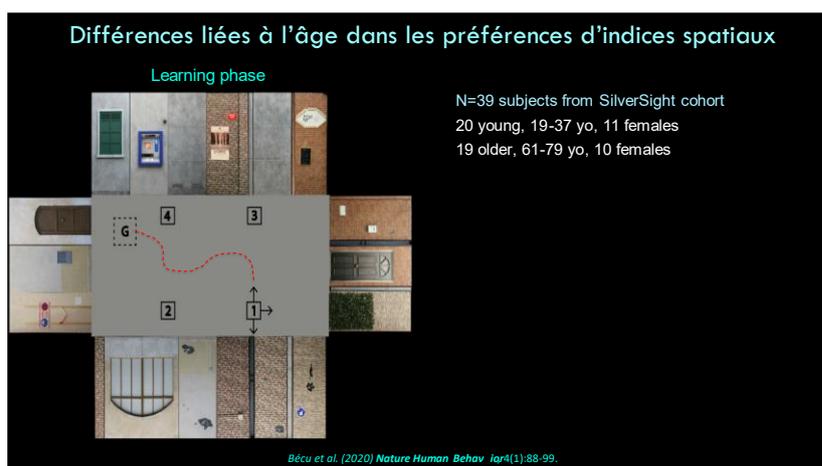
Je vais maintenant vous parler de vision fonctionnelle. Nous sommes à un niveau plus intégré.

Nous avons appris grâce à l'exposé du Pr Berthoz l'importance de la mobilité et de l'équilibre pour le maintien de l'autonomie. L'impact négatif de la mobilité sur l'autonomie est connu. Nous avons essayé d'étudier dans le cadre de notre recherche comment les personnes âgées allaient interagir avec l'environnement lors de tâches de navigation.

Nous avons déjà vu qu'il y avait avec l'âge un changement vers des représentations qui ont tendance à être égocentrées plutôt qu'allocentrées. Quand on vieillit, on a plutôt tendance à utiliser une notion de droite/gauche plutôt qu'une notion de vision de l'espace.

Qu'en est-il de la capacité lors du vieillissement de traiter les informations spatiales ? Par exemple, est-ce que l'on aurait une appétence plutôt pour des points de repère comme on fait quand on s'oriente à Paris en utilisant par exemple la tour Eiffel, ou plutôt d'autres caractéristiques d'environnement comme la géométrie de l'espace ?

Pour cela, nous avons utilisé une plate-forme de rues artificielles qui permet de réaliser des tâches écologiques dans le sens où l'on met les personnes en condition de vie quasi-réelle, mais dans un laboratoire contrôlé. C'est important parce que nous voulions justement faire en sorte que la personne puisse marcher, explorer de manière multisensorielle l'espace. Nous avons intégré les différentes modalités sensorielles. La vision est importante, mais la proprioception aussi, ainsi que le vestibulaire. C'était une manière de donner la possibilité à nos personnes âgées d'utiliser tous leurs sens pour résoudre cette tâche.



On mettait cette combinaison qui permet de reconstituer à part entière la dynamique du corps et du regard et nous pouvions faire les analyses que nous voulions.

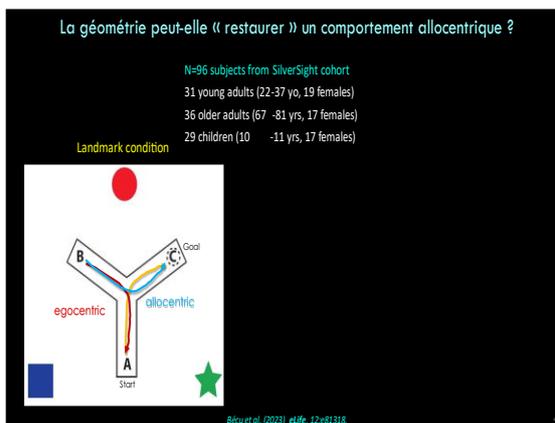
Dans cette rue artificielle, nous avons un point de départ et un but. Après avoir appris à naviguer depuis n'importe quelle position vers le but, nous avons réalisé une rotation de l'espace visuel de 90 degrés. Notre hypothèse était que les personnes âgées seraient plutôt dépendantes de la vision (s'attacher à des éléments de l'espace comme le distributeur,

cette fenêtre, cette porte qui identifiait très bien le lieu). Nous pensions qu'en présence d'une rotation de l'environnement visuel, les personnes âgées allaient se tromper et donc aller dans cet emplacement ici plutôt que dans l'emplacement originel. Nous pensions que les jeunes allaient être conscients du fait que le monde visuel avait tourné et allaient plutôt aller dans l'ancien emplacement. Après rotation, nous leur demandions de retourner au point de départ.

Or, nous avons constaté exactement l'inverse. Les personnes âgées négligeaient la rotation de l'espace visuel et allaient plutôt dans l'ancien but en utilisant la géométrie de l'espace, alors que les personnes jeunes étaient plutôt attachées au référentiel visuel. C'est quelque chose d'inattendu que nous avons publié et que nous avons essayé de mieux comprendre par la suite.

Nous avons démontré qu'en cas de conflit entre la géométrie de l'espace et l'ensemble des références visuelles, les personnes âgées avaient tendance à utiliser la géométrie.

Mais est-il vrai que la géométrie peut finalement aider les personnes âgées, même en absence de conflit ?



Nous avons donc opéré une autre manipulation très similaire à celle faite dans la littérature présentée par le Pr Alain Berthoz. Nous avons pris un simple labyrinthe en Y avec des repères très présents et saillants. Nous avons entraîné des personnes à aller d'un point A à un point C simplement en tournant à droite et après, nous les avons mises dans le point B. Nous avons constaté que s'ils avaient compris qu'ils changeaient de point de départ et qu'ils devaient se réorienter dans l'espace en utilisant les trois points de référence, ils pouvaient aller dans le bon endroit.

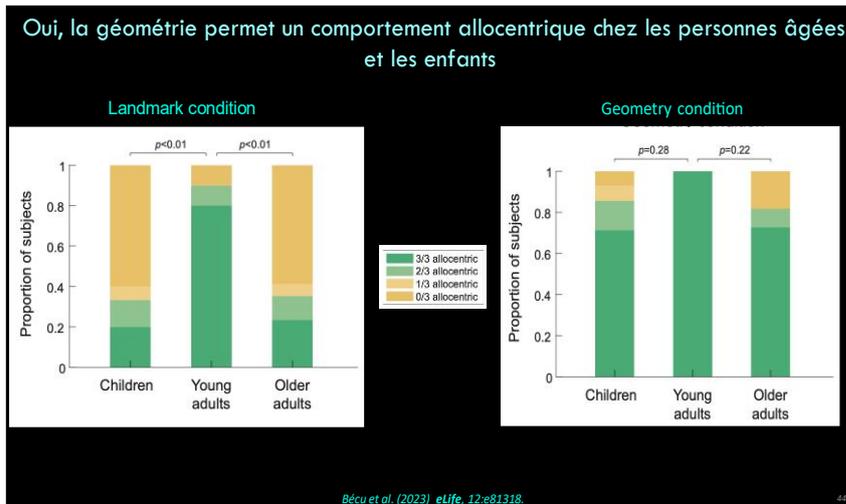
En revanche, s'ils avaient simplement répété de manière égocentrée, ils seraient allés plutôt dans le lieu A de manière erronée.

Nous avons fait cela en deux conditions où la géométrie de l'espace était informative. Les angles étaient tous les mêmes, alors qu'ici cet angle n'était pas le même. La question a été posée si dans ces conditions, les personnes âgées allaient se comporter de manière différente. D'ailleurs, nous avons également testé 29 enfants. Nous l'avons fait de manière assez réaliste toujours pour permettre aux personnes âgées et aux enfants d'intégrer toutes leurs modalités sensorielles. Nous avons utilisé un dispositif nous permettant de suivre à la fois le corps et les mouvements des yeux lorsque les personnes prennent une décision dans ce labyrinthe en Y. Nous pouvons reconstituer leur corps et leur regard dans l'espace.

Nous avons confirmé ce que nous savions de la littérature. En présence d'un espace sans géométrie informative, à la fois les personnes âgées et les enfants étaient incapables par rapport aux jeunes adultes de naviguer de manière allocentrée, donc d'utiliser les repères visuels pour comprendre qu'ils avaient été quelquefois mis dans un

lieu de repère différent. Mais quand la géométrie était là, de manière étonnante, à la fois les jeunes enfants et les personnes âgées se comportaient comme de jeunes adultes, donc récupéraient ces capacités de s'orienter dans l'espace et de naviguer de manière allocentrée.

Cette étude montre que toujours dans des conditions écologiques, les personnes âgées ont une préférence pour les indices géométriques.



De plus, lorsque la géométrie de l'espace est présente, les personnes âgées comme les enfants redeviennent de bons navigateurs allocentriques ; ce qui était un peu contraire à ce que la littérature pensait jusqu'à présent. Dans les deux cas, nous avons observé que les enfants comme les personnes

âgées avaient une tendance à focaliser leur attention vers le bas pour aller chercher justement la géométrie de l'espace.

La question est regarderaient-ils vers le bas, parce qu'ils cherchaient la géométrie ou ils trouvaient la géométrie parce qu'ils regardaient vers le bas ?

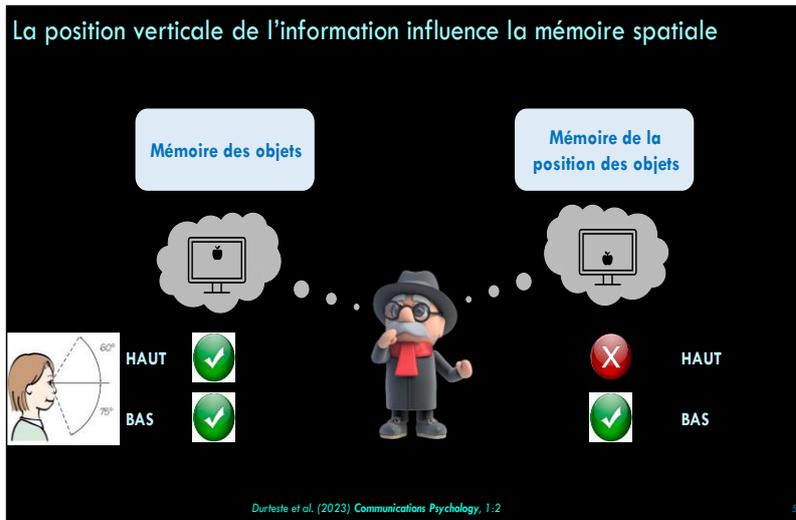
Quelle est l'importance potentielle de la position verticale de l'information spatiale dans le champ de vision ? Nous avons un champ de vision supérieure et un de vision inférieure. Il se trouve que lors de la navigation spatiale, ces deux champs contiennent des informations très différentes, notamment les points de référence comme la tour Eiffel et ce genre de choses assez distantes se trouve toujours dans la partie haute de notre champ de vision, alors que les chemins, les objets, les choses à éviter se trouvent plutôt dans la partie basse.

Dans notre rue artificielle, il est vrai que la géométrie était également dans la partie basse de notre champ de vision.

Pour répondre à la question du codage visuel de l'information spatiale, nous avons utilisé l'IRM et nous nous sommes intéressés à une aire, *l'occipital place area*. Nous avons trouvé deux choses intéressantes.

Premièrement, en reproduisant le même labyrinthe que celui de la rue artificielle dans un scanner, nous avons observé que cette aire était plus activée lors de la résolution de cette tâche chez les personnes âgées que chez les jeunes. Il se trouve que cette aire cérébrale est l'interface entre le traitement de l'information visuelle et la partie plus cognitive (l'hippocampe et partie plus mnésique) elle a une préférence pour coder les informations spatiales dans la partie basse de notre champ de vision.

Nous avons alors formulé l'hypothèse qu'il se peut que lors du vieillissement, pour des raisons que nous ne connaissons pas encore aujourd'hui, on devienne plus attaché aux informations enregistrées et mémorisées qui sont situées dans la partie basse de notre champ de vision. Nous avons testé cela de manière psychophysique très simplement en mettant une personne devant un écran. Elle devait fixer des croix blanches et nous faisons apparaître des objets en haut ou en bas. À la fin de l'étude, nous demandions à la personne si elle avait déjà vu cet objet, oui ou non, et si elle l'avait vu, s'il était dans la partie haute ou dans la partie basse de son champ de vision.



Nous avons trouvé quelque chose d'assez intéressant. D'un point de vue purement mnésique, donc la mémoire des objets, tous les sujets âgés que nous avons testés n'avaient aucun déficit à se rappeler l'objet qui avait été vu, soit en haut, soit en bas. En revanche, quand nous leur demandions s'ils l'avaient vu en haut ou en bas, ils avaient beaucoup plus de mal à se rappeler la

position spatiale des objets qui avaient été présentés dans la partie haute de leur champ de vision.

Cela nous a permis de continuer dans cette démarche et de dire que la géométrie est importante. Quand elle est informative, elle semble redonner la possibilité aux personnes âgées de se comporter de manière allocentrique, ce que nous ne savions pas auparavant. De plus, il semble qu'ils vont chercher la géométrie parce qu'il y a une sorte de biais pour encoder et mémoriser de manière plus efficace l'information spatiale lorsque celle-ci se présente dans la partie basse du champ de vision.

Ce travail se poursuit. Nous avons beaucoup de travaux en cours avec l'IRM pour mieux comprendre cette préférence et ce codage spatial vers le bas du champ de vision.

J'espère vous avoir donné un aperçu assez large de l'importance de relier les changements multi-échelles dans le cadre du vieillissement visuel. C'est d'ailleurs un vieillissement qu'il faut relier à d'autres modalités. On ne peut pas étudier le vieillissement visuel de manière indépendante de la proprioception, du système vestibulaire ou d'autres modalités.

Je vous remercie.

(Applaudissements)

Antoine TRILLER Je vous remercie pour cet exposé très intéressant et complet. J'aimerais faire un petit commentaire presque politique.

Une des molécules que vous avez mentionnées, la *channel rhodopsine* utilisée pour redonner une sensibilité à la rétine avec des perspectives thérapeutiques, n'aurait jamais été découverte si on était parti de l'objectif. C'est vraiment un travail de physiologistes naturalistes qui a permis d'identifier ce type de molécules.

Je voulais souligner ce point. Cela a été découvert il n'y a pas longtemps, il y a une vingtaine d'années. Cela n'aurait jamais été trouvé si on avait dit « trouvez-moi une molécule qui permettrait de faire cela. »

C'est un point extrêmement important dans le cadre du financement de la recherche et n'y voyez aucune allusion évidemment.

Alain BERTHOZ Angelo, bonjour. Merci pour ce magnifique exposé.

J'ai une question de physiologie. Nous avons au moins quatre systèmes visuels. On a toujours implicitement l'idée du cortex visuel, mais en réalité, à partir du cortex visuel, les parties supérieures traitent le cortex spatial. Puis, la partie qui va vers l'hippocampe les détaille. Ensuite, nous avons le système optique accessoire que j'ai mentionné tout à l'heure qui est responsable de ce que vous appelez la géométrie, c'est-à-dire l'évaluation, le codage de l'environnement visuel. Enfin, nous avons le Colliculus supérieur.

Dans vos travaux, comment les personnes âgées vont-elles utiliser respectivement l'un ou l'autre système ? Ce que vous appelez la géométrie qui est en fait l'utilisation de l'environnement global concernerait plutôt le système optique accessoire.

Autrement dit, dans vos données IRM, arrivez-vous à distinguer cette modification au cours de l'âge de l'utilisation de tel ou tel système visuel ou est-ce que ma question n'est pas claire ?

Angelo ARLEO Non, elle est très claire et je vous en remercie.

Nous sommes partis de loin, de la rétine pour arriver à la fonction visuelle. Nous avons commencé à attaquer la partie mobilité en condition réelle. Nous venons de commencer avec l'IRM en collaboration avec le service de l'hôpital des 15-20.

Cela fait partie des questions pour lesquelles nous n'avons pas encore de réponses.

Nous allons essayer de différencier le type de repères, soit purement visuels, soit géométriques, soit d'autres et quel type d'aires cérébrales est impliqué chez la personne âgée, les jeunes et aussi des enfants dans les mêmes conditions. Nous avons déjà obtenu les permissions éthiques.

Alain BERTHOZ Nous sommes dans la problématique mentionnée tout à l'heure par Yves Agid, tous ces mécanismes visuels sous-corticaux sont en fonctionnement et pour le voir dans l'IRM, il faut faire des coupes au fond.

Angelo ARLEO C'est pourquoi nous n'avons pas pu le faire avec l'EEG. Nous avons mis en place l'EEG mobile, mais il ne permet pas d'aller assez profondément.

Nous avons donc fait une concession à notre idée de devoir faire tout en écologique et nous avons dû aller dans l'IRM parce que nous ne pouvions pas faire autrement. Mais c'est très pertinent.

Un intervenant Vous avez mentionné le développement de méthodes de détection précoce de la DMLA. Mais débouchent-elles sur des traitements, des préventions pour limiter ou ralentir l'évolution de la maladie ?

Angelo ARLEO La question est oui et non.

Il existe deux types de DMLA dont l'origine est la même. Le dépistage est important parce que les micro-drusen que je vous ai montrés sont communs aux deux types de DMLA :

- La DMLA sèche, atrophique.

Malheureusement, pour celle-ci, il n'existe pas encore de traitement, mais des stratégies préventives si on arrive à la dépister de manière très précoce et présymptomatique. C'est pourquoi j'insistais sur l'idée qu'il ne faut pas attendre que la personne ait des symptômes parce que pour 78 % des personnes ayant déjà des symptômes, c'est trop tard la maladie est trop avancée.

Il faut être dans le présymptomatique et ces techniques à la fois anatomiques et fonctionnelles permettent de le faire aujourd'hui. Il y a des techniques de prévention sur l'hygiène de vie, sur les compléments alimentaires qui semblent commencer à avoir des effets.

- La DMLA humide, nous pouvons la traiter aujourd'hui.

Il est important aussi de la dépister au plus vite parce qu'on peut avec des injections oculaires diminuer, ralentir, voire stabiliser la progression de la DMLA humide. On ne peut pas la soigner, mais la stabiliser.

Dans les deux cas de figure, la prévention et le dépistage hyper précoce jouent un rôle important.

Yves AGID Comme vous le savez, on aime bien se faire l'avocat du diable. Je vais donc faire un peu comme Alain Berthoz.

Dans l'avant-dernière expérience que vous montriez dans le labyrinthe, le sujet revient plus facilement à l'endroit qu'il avait en mémoire.

Ne pouvez-vous pas imaginer qu'il y ait une mémoire motrice, les noyaux gris centraux, la mémoire que l'on a de son corps, ne pourrait-elle pas jouer un rôle ?

Angelo ARLEO Bien sûr. C'est pourquoi nous avons voulu mener des expériences en faisant marcher les personnes.

Six ou sept ans auparavant, nous avons procédé à la même manipulation, il fallait simplement revenir au point de départ, devant un écran aux conditions de la réalité virtuelle avec la personne assise, en bougeant, soit un joystick, soit même sans joystick et en marchant. Et nous avons effectivement constaté que les personnes âgées qui marchaient arrivaient à résoudre la tâche bien mieux que les personnes âgées devant l'écran. C'est pourquoi nous avons bifurqué vers des choses qui sont de l'ordre

écologique parce que les personnes âgées sont de véritables machines à intégrer de manière optimale plusieurs sens, y compris la proprioception et c'était frappant.

Pour les spécialistes, nous avons fait un labyrinthe de Tolman en réalité virtuelle. Au bout du troisième tournage à droite ou à gauche, les personnes âgées n'étaient plus capables de s'orienter dans l'espace ou de dire où se trouvait leur point de départ.

Quand elles réalisaient la même tâche en marchant, elles n'étaient pas du tout désorientées.

Donc, cette intégration du chemin par tout ce qui est sensori-moteur se met en place.

Yves AGID POUR répondre à ma question, la manière très simple de faire est de les faire marcher en marche aveugle et vous verrez bien s'il reste une mémoire motrice.

Angelo ARLEO Bien sûr. Ce sont des tâches d'intégration du chemin que nous avons faites dans l'obscurité ou avec les yeux fermés. Les personnes âgées arrivent, de manière suboptimale par rapport aux jeunes, à résoudre cette tâche.

Diane de MAUDUIT J'ai une question pratique. Pour préserver l'autonomie des personnes âgées, ne serait-il pas judicieux modifier l'aménagement des lieux de vie, que ce soit le domicile, les maisons de retraite ou les EPAHD ?

Par rapport à la perception des couleurs et des contrastes, avez-vous des informations ?

Angelo ARLEO Effectivement, la raison de notre interaction avec la SNCF depuis cinq ans est que cette société est intéressée à la mobilité pour les personnes âgées et c'est un fait que dans les lieux publics comme une gare, les personnes âgées sont particulièrement stressées pour plusieurs raisons.

Nous menons avec eux des expériences qui ont cours en ce moment en gare de l'Est. Nous essayons, plutôt que de mettre les indications sur des panneaux toujours très hauts, de les mettre à différentes hauteurs, voire vers le sol pour voir si ces différences de hauteur de l'information peuvent aider les personnes âgées à mieux se diriger dans un grand espace, un peu anxigène tel qu'une gare.

Ce sont des expériences en cours, mais les premiers résultats vont plutôt dans le bon sens. Oui, on peut aménager et c'est pourquoi nous travaillons avec la SNCF.

Nous avons également travaillé avec des architectes. Il y a une conjugaison assez intéressante entre les neurosciences et l'architecture. Une association fait cela aux États-Unis et combine neurosciences et architecture.

La question qui nous avait été posée était de démontrer que, plutôt que faire des dessins architecturaux très symétriques comme on a tendance à le faire pour des raisons d'économies de coût et de facilité, de les rendre asymétriques, donc plus informatifs pour les personnes âgées.

Nous avons conduit un test avec eux en grandeur nature. Les personnes devaient se balader dans un environnement de 40 mètres de longueur avec une asymétrie ou une symétrie de l'espace, une géométrie ou pas de géométrie. Nous avons démontré que les personnes âgées se référaient beaucoup mieux dans l'espace avec l'asymétrie parce qu'elles exploitaient cette information géométrique qui n'est pas présente quand tout est symétrique.

Donc, la réponse est oui pour la première question.

Quant à la perception des couleurs, toutes les fonctions visuelles, y compris la sensibilité chromatique aux couleurs et au contraste, changent avec l'âge.

Donc, la réponse est oui. La problématique est connue depuis au moins 40 ans. Le problème n'est pas tellement la sensibilité, mais plutôt la dynamique, la transition temporelle.

Nous essayons de comprendre, comment on peut améliorer pour les personnes âgées la transition quand on passe d'un environnement très lumineux à un moment très sombre. C'est notre collaboration avec Essilor. Comment faire en sorte qu'elle soit mieux gérable au niveau de la perception. Par exemple, à l'entrée dans un tunnel, la personne âgée aura plus de mal à s'adapter au changement de luminosité.

C'est le genre de chose que l'on peut faire pour améliorer l'autonomie des personnes âgées.

Mais toutes les fonctions que vous pouvez imaginer comme l'acuité, la sensibilité au contraste et aux couleurs sont affectées par l'âge.

Un intervenant La question de la couleur est très intéressante et les travaux de Jacques Bertin sur la sémiologie graphique répondent un peu à la question. J'ai été dans ce laboratoire de graphique. Il y a beaucoup de réponses et surtout beaucoup de travaux concernant la couleur, la façon de mémoriser toutes ces choses.

Antoine TRILLER C'était une très belle matinée et il y a une leçon à en tirer. On se rend compte que les sujets qui ont été abordés ont une extraordinaire connexion entre eux. La raison en est assez simple, tout se passe dans un cerveau et les choses sont très connectées même celles que l'on imagine loin les unes des autres.

Le programme de cet après-midi sera en continuité avec ce qui a été présenté, puisque nous allons parler de l'audition, puis de la maladie de Parkinson. Nous avons décidé de ne pas faire un colloque orienté vers les maladies neurodégénératives, mais Parkinson est une maladie qui amène à poser d'autres questions spécifiques et nous avons donc décidé de l'inclure

Puis, il y aura deux autres conférences sur des thématiques tout à fait différentes dont l'effet du vieillissement sur le système immunitaire. Cette question très importante est souvent sous-estimée, mais a une très grande importance. Nous l'avons vu au moment des vaccinations. Cette question sera abordée par Alain Fischer.

Emmanuelle Cambois nous parlera des enjeux en matière de santé et d'autonomie, mais avec une approche socio-épidémiologique. Elle nous apportera une

vision des sciences humaines et sociales de ce que nous voyons aujourd'hui du point de vue plus organique, médical et physiologique.

Enfin, Jean-Pierre Décor interviendra en conclusion et évoquera quelques perspectives

(Applaudissements.)

(La séance, suspendue à 12 heures 23, est reprise à 14 heures.)



Paul AVAN

Institut de l'Audition – Institut Pasteur

Antoine TRILLER Nous avons parlé ce matin des systèmes sensoriels. Nous continuons maintenant avec la conférence de Paul AVAN, qui est professeur émérite à l'université de Clermont-Ferrand et Directeur du centre de recherche de l'innovation en audiologie humaine à l'Institut Pasteur. Il va nous parler de l'audition et du vieillissement. J'ai l'impression que beaucoup d'entre nous sont concernés par ce problème cet après-midi. Nous allons écouter cela avec attention en pensant à notre avenir.

Paul AVAN



Merci beaucoup Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire perpétuel, chers collègues. Je vous remercie pour cette invitation qui me donne l'opportunité d'introduire une structure assez nouvelle le Centre de Recherche de l'Innovation en Audiologie, décidée en 2019 et opérationnelle en 2021. On peut se demander pourquoi le vieillissement auditif n'a intéressé personne jusqu'à il y a à peu près un siècle. On pensait que l'audition était cloisonnée et que sa perte n'avait pas beaucoup d'impact sur les autres

fonctions de l'organisme. C'était probablement très malhonnête. Il ne faut pas oublier que, pendant l'Antiquité, les personnes sourdes avaient perdu le droit de participer à la vie sociale, y compris le droit de vote.

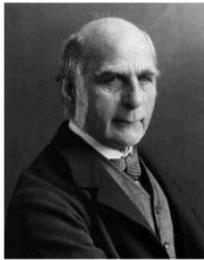
La sensibilité auditive est l'un des éléments qui est atteint lorsque l'audition vieillit. C'est la fonction « Entendre ». Il y a une nuance. Entendre, c'est bien, mais comprendre c'est mieux. Les deux fonctions ne sont pas nécessairement corrélées dans leur évolution.

On ne savait pas mesurer la sensibilité auditive. Il a fallu attendre Francis GALTON, un cousin de DARWIN, pour mettre au point un instrument de mesure sous forme d'un sifflet, dont l'écartement permettait de régler la fréquence. La force du son émis, qui était un son pur, était très difficile à contrôler. Francis GALTON l'a montré, avec un peu de joie perverse, à un certain nombre de collègues qui n'entendaient plus le 16 000 hertz, le 12 000 hertz, le 8 000 hertz, etc.

Cela a été le point de départ pour l'audiogramme : zéro est la sensibilité optimum. On entend des sons de zéro décibel dans une unité. Quand cela descend, le son pour être audible a besoin d'un niveau plus élevé, donc les valeurs descendantes

sont positives. On le trace avec l'axe vertical vers le bas pour souligner la baisse d'audition.

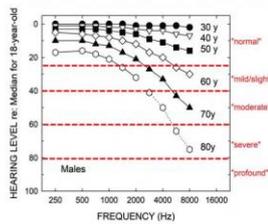
sensibilité auditive, hautes fréquences et vieillissement, une problématique "récente"...



Francis Galton, 1822-1911



sifflet ultrasonore



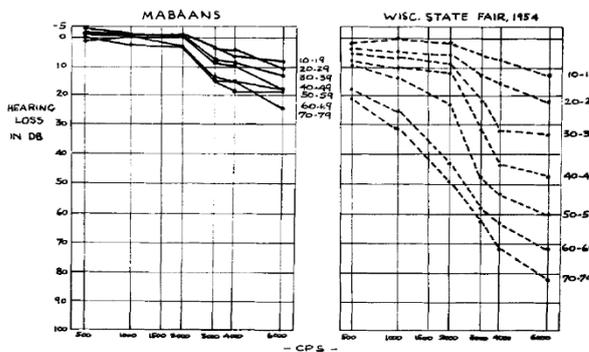
sensibilité auditive (audiogramme tonal):
age-related hearing loss [presbycusis]

À 30, 40, 50 ans, on est encore dans la zone qualifiée de normale, avec une petite inflexion. Ensuite, en moyenne, on va plonger. C'est une population avec peut-être des expositions à des bruits industriels mais c'est aussi le tout-venant.

On appelle cette évolution qui semble une fatalité, la surdité

neurosensorielle liée à l'âge. Ce qualificatif « Liée à l'âge », ce n'est pas un diagnostic, c'est une constatation. En français et dans plusieurs autres langues, on dit : presbycusis, par un jeu de mots extrapolé de la presbytie. Cela semble caractériser une maladie mais ce n'est qu'un terme « fourre-tout ».

Les données épidémiologiques ont montré, selon l'OMS, que 430 millions d'individus souffrent de perte auditive handicapante. Beaucoup d'autres souffrent d'une perte débutante, qui n'est pas jugée handicapante. Sur le diagramme précédent, une perte de 30 décibels à 8 000 hertz n'impacte que la compréhension de certaines consonnes, les sifflantes, mais de manière à peine perceptible, en tout cas consciemment.



La principale cause de perte auditive handicapante est liée à l'âge. C'est pour cela qu'on l'étiquette presbycusis. Cela concerne plus de 25 % des personnes au-dessus de 60 ans, valeur retrouvée ce matin dans d'autres handicaps sensoriels.

Les facteurs de risque de démences seront un problème social et sociétal dans les années à venir. Or, l'un des principaux facteurs est la perte auditive. C'est une corrélation, mais on peut penser à une relation de causalité.

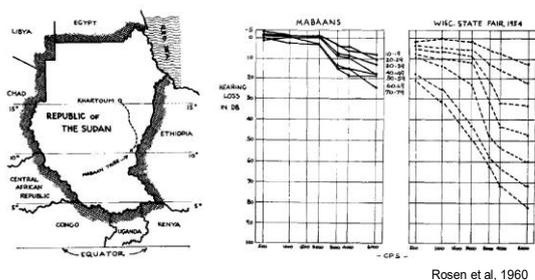
Évidemment, la perte auditive, à partir d'un certain degré, casse le lien social. Elle va de pair avec une activité professionnelle, associative ou familiale réduite. Parmi les risques relatifs de démence cliniquement visible, la perte auditive apparaît en premier avec un risque relatif de 1,9 dans la tranche d'âge moyenne (45-65 ans).

L'isolation sociale est largement liée à la perte auditive non appareillée. Il faut diagnostiquer la perte auditive liée à l'âge et intervenir avant que l'âge n'avance pour prévenir tout cela. Ce n'est pas parce qu'il y a association entre facteurs de risque qu'il n'y a pas de bénéfice à supprimer un facteur de risque.

En termes de fatalité, il est très clair que l'environnement a été considéré pendant longtemps comme un facteur de risque. Jusqu'à la deuxième guerre mondiale, on considérait qu'il n'y avait pas besoin de se protéger. Bien qu'un certain nombre d'épidémiologistes, dès les années 1800, aient signalé que les chaudronniers et les artilleurs étaient plus sourds que la moyenne. Mais on considérait que c'était normal de travailler en perdant ses facultés.

À la suite de la deuxième guerre mondiale, on a fini par reconnaître que l'exposition au bruit, notamment d'armes, était la cause de la perte auditive. Pendant la première guerre mondiale, les pauvres poilus étaient traumatisés par des explosions de 190 décibels dans leurs tranchées. On les accusait de prétendre être sourds, de simuler pour ne pas y retourner. Or, ils étaient pour beaucoup effectivement très sourds. Il n'y a pas l'ombre d'un doute maintenant.

... grande influence de l'environnement (au sens large)



Rosen et al, 1960

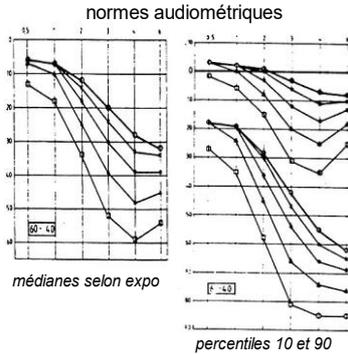
Sur l'étude, ci-contre, à gauche, ce sont les valeurs d'une tribu de hauts plateaux soudanais à la frontière éthiopienne dans les années 1950. Vous voyez leurs audiogrammes : même à 79 ans, ils sont absolument magnifiques. Pratiquement seul le 8 000 hertz est atteint à 79 ans. C'est une tribu pastorale qui a des activités de musique, mais pas amplifiée...

Vous avez la même étude, à droite, faite sur le terrain à la Wisconsin State Fair pour plusieurs tranches d'âge, de 10 ans à 79 ans. La comparaison entre les deux styles d'audiogramme montre que c'est catastrophique dès l'âge de 50 ans chez les habitants du Wisconsin. Il y a des facteurs environnementaux évidents : l'utilisation des armes à feu et la « malbouffe » qui étaient déjà présente à cette époque, mais probablement aussi des facteurs liés à l'hérédité. Je ne sais pas trop quelles sont les origines génétiques dominantes dans le Wisconsin, peut-être Pologne ou Europe centrale

Quels sont les principaux facteurs de ce vieillissement lié à l'âge ? Il y a les substances ototoxiques. Malheureusement, avec l'âge, viennent les maladies carcinomateuses et les traitements chimio-thérapeutiques, dont les sels de platine, qui restent très utilisés mais hautement ototoxiques. Certains antibiotiques le sont également. La streptomycine, traitement initial de la tuberculose, avait une forte proportion à abîmer les cellules du labyrinthe.

Quels principaux facteurs de presbyacousie?

- substances ototoxiques
- **exposition chronique (professionnelle ou loisirs) aux sons intenses**
- temps qui passe...
 - génétique
 - atteintes "cachées" (non détectables à l'audiogramme)



L'exposition chronique est très importante, mais les lois sont devenues plus contraignantes à partir des années 1990. La France les a ratifiés seulement dans les années 2000. La prise de conscience a donc été tardive.

L'exposition de loisirs a pris le relais. On pensait avoir résolu le problème, mais les appareils de diffusion de musique amplifiée

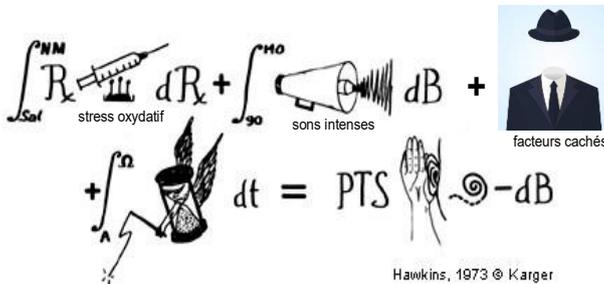
prolifèrent et ne sont absolument pas contrôlés. On peut garder une batterie chargée pendant des dizaines d'heures. Certains adolescents s'endorment avec leur appareil fonctionnant sur les oreilles. Quand c'est du loisir, on ne peut pas réglementer autre chose que la vente d'appareils. Ils peuvent très bien ensuite être trafiqués.

Les audiogrammes, ci-dessus, concernent la tranche d'âge de 60 ans avec des personnes plus ou moins exposées au bruit de manière professionnelle, avec une connaissance des doses reçues : plus on est exposé au bruit, plus l'audition baisse bien entendu. Si vous regardez les mêmes populations avec les 10 % de meilleurs et les 10 % de moins bons, vous voyez que des inégalités énormes font jour. Certaines personnes très exposées au bruit ont pratiquement une audibilité normale. Entendre ne veut pas dire comprendre. Je reste là aussi très prudent, car mesurer la compréhension demande un peu plus de technicité.

On peut penser qu'il doit y avoir des facteurs génétiques et que ne sont pas détectées à l'audiogramme des atteintes portant sur des fonctions plus complexes de l'audition, vis-à-vis des sons forts ou des sons mélangés.

pourquoi "les" presbyacousies ? pourquoi le besoin de diagnostic de précision ?

liaison à l'âge: une équation complexe



Vous voyez l'équation qui a mis au défi les audiologistes de trouver l'explication. Nous savons maintenant que les substances ototoxiques sont des molécules oxydantes qui vont aggraver les réactions des cellules sensibles si elles n'ont pas les bons mécanismes de défense. On a les sons intenses, le facteur mystérieux du temps qui passe et qu'on espère petit à petit

décortiquer, notamment un certain nombre de facteurs cachés qui émergent maintenant. Depuis les années 2000, on a repéré des facteurs qui sont des dégâts spécifiques aux synapses qui connectent les cellules sensorielles auditives et les neurones auditifs. Des modèles animaux montrent que ces synapses peuvent claquer

chez la souris de laboratoire à la suite d'exposition modérée de courte durée non répétée.

Nous avons tous été étudiants : est-il possible d'affirmer que nous n'avons jamais dépassé 102 décibels pendant 2 heures ? Les principaux tests audiométriques validés à l'heure actuelle ne sont pas capables de détecter cette entité qui n'est repérée qu'à l'histologie, donc à l'autopsie. C'est un peu tard pour s'en préoccuper !

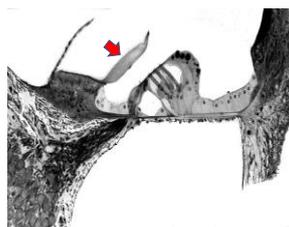
Tous les circuits inhibiteurs cérébraux vieillissent, on peut en voir les stigmates. Nous nous sommes intéressés, avec Christine PETIT et son équipe, à des recherches systématiques de prédispositions monogénétiques. Qui dit prédispositions monogénétiques, pense « fatalité », mais c'est une fatalité qui peut bénéficier de thérapies, d'autant plus spécifiques que si on identifie le gène, on accède à la molécule puis à son rôle.

Toutefois il est difficile de mettre en place une stratégie de dépistage, de diagnostic et de thérapie car l'organe périphérique auditif de mammifère comporte de très nombreux modules de traitement du son qui sont en série pour la plupart, mais aussi en parallèle pour certains. Ils portent sur les fréquences des sons, mais aussi leur rythme, y compris le rythme très fin, ainsi que le traitement de l'intensité sonore, car un certain nombre de surdités ne se traduisent que par des désavantages en présence de sons forts.

Sans dévaloriser l'extraordinaire organe qu'est le vestibule, qui participe au sens de l'équilibre, l'organe auditif est beaucoup plus évolué autant sur le plan de l'architecture moléculaire que sur la partie dédiée à l'équilibre. Il répond à des fréquences beaucoup plus basses, il est donc beaucoup moins sollicité, toutes proportions gardées bien entendu.

Modules fonctionnels cibles

- amplificateur cochléaire / Cellules ciliées externes
 - perte de sensibilité et de compression
 - perte de précision spectrale
- transmissions neuronales
 - perte de synchronisme
 - perte de traitement d'intensité
- modules de service
 - électrochimiques
 - métaboliques
- transmission intracochléaire



...donc conséquences sur l'audition et intervention différentes

[bases de la classification de Schuknecht]

Vous voyez sur cette coupe les modules fonctionnels du côté auditif. C'est une section d'organe de Corti qui renferme les cellules sensorielles. La flèche rouge pointe sur les cellules ciliées externes. Ce sont des cellules électro-motives. Lorsque leur membrane se dépolarise, elles se contractent. Pour des fréquences comprises entre 1 000 et 8 000 hertz, cela

produit de l'amplification. Les cellules augmentent l'intensité sonore. En dessous de 1 000 hertz, on ne sait pas trop ce qu'elles font... Elles sont certainement capables de modifier les couplages dont les cellules ciliées internes, pointées par la flèche rouge, bénéficient.

Nous avons un système d'embrayage au niveau des cellules sensorielles. Ces dernières ne traitent pas l'intensité de manière classique. Elles ne traitent pas non plus la fréquence. Elles sont de ce point de vue passives, mais respectent parfaitement le

synchronisme, de sorte qu'entre nos deux oreilles, le son qui parviendrait de face ou de 30 degrés sur la droite se trouve à quelques dizaines de microsecondes près synchrones ou pas d'un côté par rapport à l'autre.

Les modules de service sont les « balayeurs » du système, il ne faut pas les négliger. Ils produisent l'énergie électrique et permettent les interventions de systèmes enzymatiques pour éliminer les sous-produits du travail auditif, qui est extrêmement intense, y compris au niveau des neurones.

Le système d'embrayage est cette membrane dite tectoriale, qui permet aux cellules ciliées externes et internes de bouger à l'unisson. Le couplage est très subtil.

Je n'ai pas représenté les neurones, car ce sont presque les plus difficiles à quantifier. Il y a pour l'instant seulement des méthodes indirectes ou histologiques.

Dans la base de la classification de SCHUKNECHT, des années 1990, chacun de ces modules a un rôle spécifique différent des autres. Il peut tomber en panne tout seul ou en combinaison avec les autres. C'est une espèce de moteur sujet à de nombreuses pannes individuelles possibles ou qui peuvent s'enchaîner en cascade.

A partir de 60 ans, en histologie *post mortem*, on constate une petite décroissance du nombre de cellules ciliées en fonction de l'âge ; pour les cellules ciliées externes, qui sont de petits moteurs amplificateurs, c'est trois fois plus rapide. Les neurones, on en a perdu quelques-uns déjà à 20 ans même si c'est assez difficile à repérer. À partir d'une perte de 50 %, on se doute qu'il va y avoir des problèmes.

Selon des pannes de sensibilité, de tri fréquentiel ou de tri temporel, ce ne sont pas les mêmes appareillages qui vont entrer en action.

Pendant très longtemps, avant l'Institut de l'Audition, on ne dépistait pas. La plupart des incidents qui se produisaient passaient inaperçus, seul un diagnostic extrêmement complexe était donné en pointant des molécules. Mais au final il en résultait la même chose. Si vous êtes sourd entre 20 et 70 décibels, on va vous mettre des appareils auditifs. L'audioprothésiste s'en débrouillera. Si vous avez plus de 60/70 % de perte, on va vous mettre des neuroprothèses et le régleur s'en débrouillera. À quoi bon un diagnostic, puisque de toute façon on fera la même chose.

Autrement dit, on revient au raisonnement d'avant Louis Pasteur : à quoi bon avoir identifié le micro-organisme qui vous donne de la fièvre... D'ailleurs, si c'est un virus, quelle importance, puisque de toute façon on ne fera rien sauf attendre que la nature fasse son action.

Maintenant, ce n'est plus vrai. Pas de chance pour ceux qui espéraient avoir une démarche de diagnostic très simple ! Des interventions sont possibles, même si elles se pratiquent encore dans des laboratoires peu nombreux. Il existe des thérapies qui vont venir spécifiquement améliorer tel aspect et uniquement quand c'est nécessaire, sans toucher à d'autres qui ne sont pas concernés.

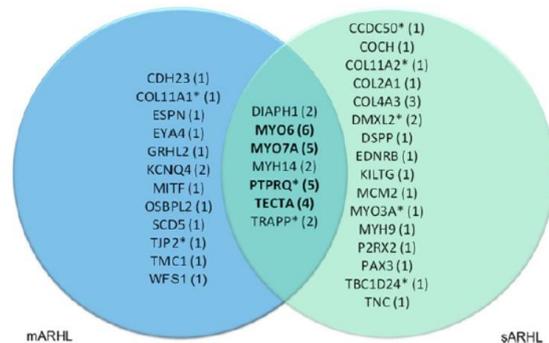
Notre étude, avec Christine PETIT et ses collègues, a consisté à s'intéresser spécifiquement à des vieillissements précoces. Très souvent, les personnes disent : « depuis l'âge de 40 ans, je n'entends plus bien, mais c'est de famille. C'est la même chose pour certains de mes frères et sœurs. D'ailleurs, mes parents sont aussi

concernés ». Les parents, ce n'est facile de faire la part des choses, mais les frères et sœurs, surtout les plus jeunes, on peut les suivre.

étude pilote

(presbyacousie précoce, Boucher et al, PNAS 2020)

- chez environ 25% sujets, un variant causal dans un gène déjà connu dans des surdités NS congénitales autosomiques dominantes
- variants ultrarares
- cas familiaux et sporadiques



On trouve une soixantaine de variants ultra rares qui sont des gènes connus pour être déjà responsables de surdité néonatale. Les protéines produites sont partiellement fonctionnelles, mais, au bout d'un certain temps, autour de la quarantaine, elles déclenchent une perte auditive hors de la norme.

En génétique de l'audition on connaît une bonne quarantaine de molécules. Il y en a en fait plusieurs centaines impliquées. On a des myosines atypiques, le canal ionique des cellules sensorielles auditives, des collagènes avec une fréquence qui est loin d'être négligeable.

Nous sommes en train de répliquer l'étude pilote de Boucher. La diversité des cibles est telle que nous ne perdons pas notre temps à repérer lesquelles ne fonctionnent pas bien. Il y a les cellules sensorielles de différent type, les synapses, la maintenance métabolique et électrique, le couplage, l'embrayage et la membrane tectoriale. A 40 ans, dans la vie moderne où on a peu été exposé à des sons forts, nous savons ainsi repérer ceux qui ont des substances ototoxiques, donc nous avons des modèles purs.

Ces modèles purs, nous allons les examiner pour essayer de comprendre le mécanisme et vérifier comment les identifier le plus tôt possible. Nous ne pouvons pas pour l'instant faire la carte génétique de tout le monde, *a priori*, le problème c'est donc de repérer des cas avant qu'ils n'évoluent trop vite.

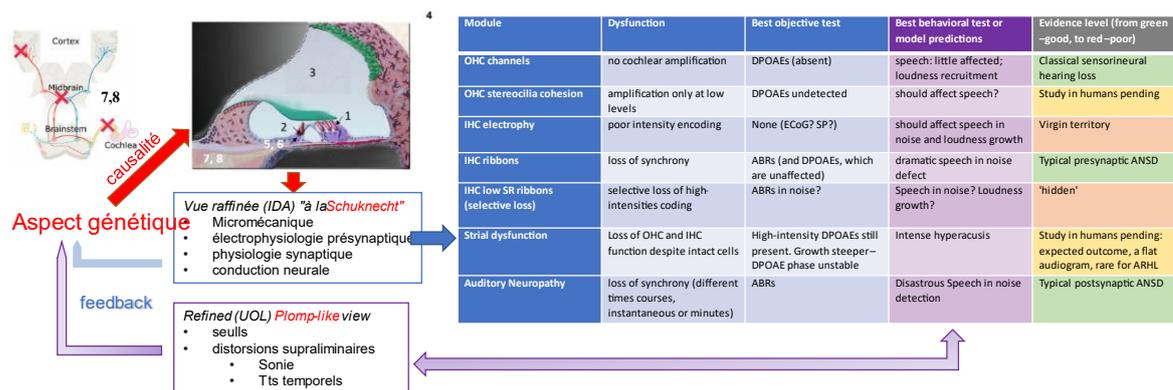
Si on laisse évoluer une déficience, de fil en aiguille, toute l'architecture extrêmement complexe va se détruire. Les cellules de soutien vont subir les attaques indirectes des cellules sensorielles, de l'inflammation, des déséquilibres ioniques et tout va se détériorer avec des dégâts irréversibles de l'organe.

A ce stade si on essaie de faire une thérapie génique, on n'a aucune chance de reconstruire ce système. C'est pratiquement une certitude du côté de la cochlée. C'est peut-être possible pour l'organe de l'équilibre. Le vestibule a des capacités de récupération, d'ailleurs parfois spontanées tout à fait exceptionnelle.

Récupérer l'équilibre, je pense que vous êtes convaincus depuis ce matin que c'est absolument essentiel. Si on n'a pas récupéré l'audition, conserver l'équilibre. C'est déjà bien.

Nous sommes en train de répliquer cette étude avec des collègues allemands en faisant un phénotypage de ce qui ne va pas dans le système auditif : l'intensité, les sons complexes, les mélanges, le bruit, etc. Nous avons une approche objective physiologique déductive : la plupart des examens testent plusieurs modules à la fois, mais il y a des grilles de lecture que nous imaginons assez sélectives. Nous allons faire la même chose en psycho-physique : j'entends/je n'entends pas.

→ réplification de l'étude pilote (' **PRESAGE** ', Fr-De) pour phénotyper et documenter la diversité / Electrophysiologie, psychophysique, équilibre



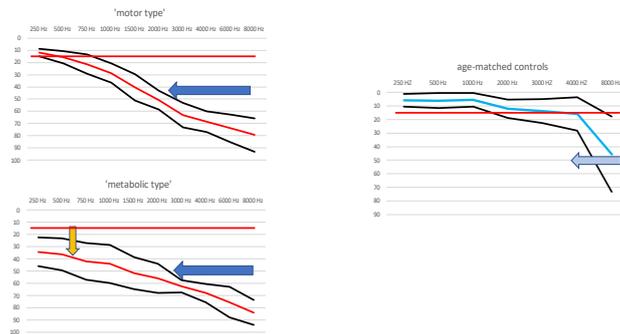
Clé = rôle (s) des modules fonctionnels qui expriment le gène

Je passe sur les méthodes de phénotypage. Pour l'instant, cela nous prend six heures d'examens par volontaire, mais nous voulons extraire de ces six heures, les quelques minutes qui sont caractéristiques. Il n'est pas question au final d'infliger six heures d'examens pour aboutir à un diagnostic, dont nous ne sommes pas encore certains qu'il sera complet.

Nous espérons inclure 300 patients et des témoins si possible de la même famille pour voir s'il y a une prédisposition à l'atteinte auditive et pour bien corrélérer phénotype et autres.

La myosine VI est relativement fréquente parmi les variants qui vont entraîner une surdité liée à l'âge précoce. À partir de 40 ans, si on est déjà loin de la naissance, on est encore très loin du vieillissement classique...

presbycusie "classique" multifactorielle:
dégénérescence progressive des CCE, baso-apicale, + perte d'efficacité des
CC par diminution du potentiel endocochléaire



aigues (les consommés sifflantes) et petit à petit grignote jusqu'à empiéter sur les voyelles. A terme, toutes les voyelles ressemblent à des « ou » et il n'y a plus de consommés. Cela n'aide pas à la compréhension !

Des personnes entre 40 et 60 ans ont des audiogrammes à peu près pleins et elles ont déjà des atteintes en basses fréquences. Cela se repère.

Dans notre série, il y a forcément des sujets qui ont été précocement âgés sur le plan auditif et qui n'avaient pas de facteurs génétiques identifiés. Vous voyez ce qui est appelé la « pente de ski », descente avec une forme de tremplin : à l'âge choisi, il y a un début de perte à haute fréquence. Vous avez les sujets à atteinte précoce qui ont 20 ans d'avance.

Vous avez aussi une « pente de ski » avec des fréquences basses normales. C'est la palme des cellules ciliées externes. Elles dégèrent progressivement de la partie haute fréquence vers la partie basse fréquence, très lentement, à raison de quelques pourcents par an...

Vous avez la perte dit métabolique : cela signifie que notre pile, qui est alimentée par des petites artérioles dans l'oreille interne, ne fonctionne pas bien. Les basses fréquences sont aussi un peu atteintes, mais vous conservez cette « pente de ski » qui indique la dégénérescence des hautes vers les basses fréquences des cellules sensorielles.

En réalité, la baisse vient de ce que les cellules sensorielles internes sont moins efficaces, car elles sont traversées par un plus petit courant, donc la pile est faible. Pour l'instant, nous ne savons pas changer la pile, mais, si nous connaissions la molécule qui dysfonctionne, on pourrait procéder au remplacement du gène défectueux.

Des essais ont commencé. Ils ont eu lieu chez la souris. C'est très encourageant. Chez l'homme, vous avez 40 gènes concernés sur probablement 200. Développer un vecteur spécifique d'un gène s'il n'y a qu'un cas pour 100 000, cela va poser quelques problèmes de rentabilité. C'est un problème sociétal.

Pour les atteintes précoces, c'est sporadique, on n'a pas de fratrie, mais il y a une très forte présomption qu'il y ait des aspects monogéniques, bien qu'ils ne soient pas identifiés. Il y a une pente inhabituelle : une atteinte régulière, progressive qui touche les basses fréquences. Les cellules ciliées externes n'amplifient plus. Dans la partie basse fréquence, il y a des sons qu'elles ne savent pas amplifier. Elles n'ont pas

Vous voyez plusieurs audiogrammes : les uns sont de notre série, les autres viennent de séries déjà publiées. Les variants sont dans diverses parties de la molécule : la tête, la queue, le bras intermédiaire. Ces audiogrammes ne ressemblent pas aux pentes montrées au début. La surdité statistiquement fréquente liée à l'âge commence par les fréquences

perdu l'amplification, mais elles ne fonctionnent pas correctement. L'atteinte liée à l'existence d'une protéine défectueuse touche simultanément tout le panel de cellules et pas seulement les cellules statistiquement les plus atteintes.

Au cas par cas, quand vous voyez ces profils qui ne sont pas habituels, cela devrait attirer l'attention du médecin généraliste, sans même aller jusqu'à l'ORL. Alarme précoce est synonyme de formes tout à fait baroques. Si on repère très tôt, les dégâts sont encore minimes et l'intervention peut, en restaurant la bonne protéine, raisonnablement espérer restaurer la fonction.

J'ai pris les myosines à cause de leur fréquence, mais vous avez le gène TECTA, qui aide aussi le fonctionnement des cellules sensorielles de l'organe de Corti. Vous avez aussi ces profils atypiques. TECTA couple des stéréotypes des cellules sensorielles et la membrane tectoriale.

Les perspectives portent sur des thérapies géniques pour les surdités monogéniques d'apparition précoce. Si elles sont repérées, on devrait pouvoir intervenir, si on démontre l'efficacité et une certaine rentabilité sur le plan socioéconomique : la personne sourde à 50 ans perd toute efficacité économique. Des tests autoadministrés pourraient très bien, s'ils se popularisaient, repérer un problème dès l'âge de 20 ans.

Les bénéfices collatéraux sont :

- Un appareillage plus précoce : si on ne fait pas de thérapie, on peut au moins mettre des appareillages amplificateurs.
- La prévention du déclin cognitif.
- La prévention du déclin économique.

Je voudrais remercier mes collaborateurs. Nous avons fait cette photo de groupe au moment de l'ouverture du CeRIAH 2021. Nous avons des collaborations depuis plus de 20 ans avec Christine PETIT et depuis plusieurs années avec nos collègues allemands.



Quel dommage d'avoir attendu 2021 pour ouvrir une plateforme de phénotypage auditif, mais cela nécessitait impérativement la mise en route de solutions. Elles fonctionnent. C'est à nous maintenant de les mettre en œuvre avec la bonne logistique, ce à quoi nous allons nous employer. Nous avons obtenu d'un IHU la possibilité d'être en contact des patients.

(Applaudissements)

Emmanuelle CAMBOIS Étant concernée par tout ce que vous venez de raconter étant appareillée, on me disait que l'appareillage précoce était tout à fait important dans la mesure où le cerveau oublie des sons ou des mots qu'il n'entend plus. J'ai essayé de percevoir dans votre présentation cet aspect, qui est plus de la relation entre ce qu'on entend et le cerveau, et la perte des fonctions du cerveau par oubli des sons.

Paul AVAN La malentendance entraîne des adaptations, une plus grande utilisation de la lecture sur les lèvres, d'indices phonétiques très subtils qui permettent, en n'entendant que les voyelles, de deviner la consomme qui précède. C'est tout à fait subtil et on finit par s'y habituer.

Lorsque les appareils bien réglés vous restaurent la sensibilité aux fréquences qui avaient disparu, c'est une sensation plutôt d'inconfort que de récupération. La plupart des patients qui bénéficient de cette intervention disent entendre des sons très métalliques. Ce n'est pas encore très performant dans les situations bruyantes. Il y a un tout petit bénéfice et beaucoup d'inconfort qui vient se greffer.

Cet inconfort, on arrive très facilement à montrer qu'il disparaît petit à petit, au fur et à mesure des mois qui s'écoulent, mais l'audioprothésiste n'a pas pour l'instant accès aux finesses de diagnostic que nous sommes en train de développer. Il lui arrive de suramplifier des sons, car il suit la recette classique, le pré-réglage, très encouragé par les fabricants, car cela rend leur appareillage efficace pour la majorité des personnes. La minorité se trouve avec peut-être des besoins en intensité complètement différents de la norme.

Nous en avons l'explication avec les modules impliqués. Même si c'est polygénique ou purement environnemental, le degré de lésion conditionne le degré de réglage.

Maintenant, la pression est forte sur les fabricants pour que l'algorithme de réglage soit meilleur. On commence à prendre conscience qu'un bon diagnostic permettrait d'aller beaucoup plus vite à la solution optimale pour les patients, d'autant que les méthodes d'apprentissage par machine se développent et deviennent efficaces. Nourri par un substrat biologique, ce serait encore plus performant.

Ce que vous remarquez est très général, mais il y a une réelle adaptation du système qui prend quelques semaines et une amélioration de l'optimisation des algorithmes.

Gérard CORNET Je vous remercie pour la clarté de votre exposé, car vous articulez. Ma question concerne l'inconfort des personnes appareillées non pas pour entendre mais pour comprendre. Je le vois avec les jeunes générations ou les orateurs dans les congrès. On a de plus en plus de mal à comprendre, parce qu'ils n'articulent pas. Il y a aussi une stigmatisation par l'entourage qui n'articule pas et qui vous dit toujours que c'est votre faute si vous n'entendez pas. Il y a la surdité maritale, qui est un avantage, mais cela ne peut pas toujours être invoquée !

Paul AVAN Vous avez tout    fait raison. C'est une remarque que tous les patients des services ORL appareillés font : quand ils ne comprennent pas, il ne faut pas parler plus fort, surtout pas, car en général une saturation se produit. Il ne faut pas non

plus articuler de manière absurde, car cela déforme totalement l'utilisation possible de la vision pour compenser. Il faut seulement ralentir le débit de 10 à 15 %.

Le deuxième point très important que vous signalez est un problème de civilisation. De plus en plus, les outils de communication (téléphone portable, visioconférence, radio, télévision) utilisent la compréhension dynamique d'intensité qui permet à l'utilisateur de dominer le fond sonore. Quand vous avez une conférence sur Teams, celui qui parle a la priorité, vous pouvez faire ce que vous voulez, tant que vous n'avez pas la parole, votre voix est écrasée en montant celle du dominant au maximum ; elle perd totalement l'articulation. Ces méthodes de traitement se sont généralisées depuis cinq ans et elles sont extrêmement préjudiciables à la compréhension, et pas seulement des sujets malentendants.

Ce sujet de préoccupation vient d'émerger et est omniprésent. Ce qui vaut pour la parole vaut pour la musique. On a essayé de plaider pour limiter cette tendance systématique à l'écrasement par lot des sons pour avoir la priorité, ce qui est la dominance de notre civilisation. En fait, des personnes dans l'auditoire disent préférer la version compressée après avoir entendu deux morceaux de musique, l'un compressé, l'autre pas.

Gérard CORNET Est-ce que l'expérimentation sur la souris, transposable pour l'humain, pourra permettre de réparer précocement des personnes qui ne veulent pas s'équiper ?

Paul AVAN C'est une problématique extrêmement maltraitée depuis un siècle. Avant, elle était complètement ignorée. Vous avez raison d'insister là-dessus. Ce qui a fait l'effet d'électrochoc auprès des pouvoirs publics est ce lien entre l'audition abîmée et le déclin cognitif : 430 millions de sourds, on s'en fiche un peu, mais 430 millions de personnes qu'il va falloir hospitaliser plus tôt, cela fait très peur budgétairement.

Et puis, il y a le fait qu'on peut faire mieux. C'est un fait complètement nouveau. On peut garantir des visioconférences de bonne qualité, ainsi que des diffusions audiovisuelles. Il suffit de mettre le bon indicateur au bon endroit.

Il n'est pas possible de mettre du coercitif. C'est une question de qualité. On peut jouer sur la qualité aussi bien pour la nourriture que le sensoriel.

Gérard CORNET Estimez-vous que les audioprothésistes actuels ont les bons outils ?

Paul AVAN Non. Il faut les former.

Pr Alexis BRICE

Institut du Cerveau – Sorbonne Université

Antoine TRILLER La conférence suivante traitera la maladie de Parkinson.

Nous avons choisi a priori pour l'ensemble de ces conférences de ne pas rentrer dans le cas des maladies neurodégénératives.

Néanmoins, nous avons fait une exception pour la maladie de Parkinson parce qu'elle conduit aujourd'hui à songer à des pistes thérapeutiques.

Nous avons le plaisir d'accueillir Alexis Brice, Directeur général de l'Institut du Cerveau, endroit prestigieux, très beau, très belle architecture, avec de très bons scientifiques. Il va nous parler de la maladie de Parkinson, des aspects génétiques et des perspectives thérapeutiques qui en découlent.

Alexis BRICE



Aujourd'hui, je vais vous parler de maladie de Parkinson, car on commence à avancer dans la compréhension de cette maladie avec des perspectives thérapeutiques qui se dessinent. C'est un phénomène nouveau pour une maladie neurodégénérative.

On peut l'inclure dans la thématique du vieillissement car dans toutes les maladies neurodégénératives, les processus pathologiques peuvent se voir au cours du vieillissement normal, mais ils sont accélérés et

surviennent plus précocement.

Nous le voyons très bien dans ces maladies parce que leur survenue est liée à l'âge.

MALADIE DE PARKINSON



- Prévalence: 200 per 100,000

Age	< 40	> 60	>85
%	Rare	1	4

- Incidence: 20 pour 100,000 annuellement
- Hommes > femmes
- Environ 15% des cas sont familiaux

Sur cette diapositive, vous voyez en fonction de la tranche d'âge la proportion de personnes dans la population qui présente une maladie de Parkinson. Ce qui est inhabituel est qu'il y a même avant l'âge de 40 ans des cas rares. À 60 ans, la prévalence est d'environ 1 % et au-delà de 80 ans, elle augmente encore. Cette maladie touche pour des raisons encore inconnues

beaucoup plus les hommes que les femmes. Puis, il existe des formes familiales avec

plusieurs cas dans la même famille, ils ont fait suspecter des facteurs génétiques. Mon exposé sera centré sur ces facteurs que nous commençons à identifier.

Le rôle de l'âge ressort quand nous suivons des cohortes de naissance. Après 60 ans, on observe une courbe ascendante et après 80 ans, le nombre de nouveaux cas augmente considérablement.

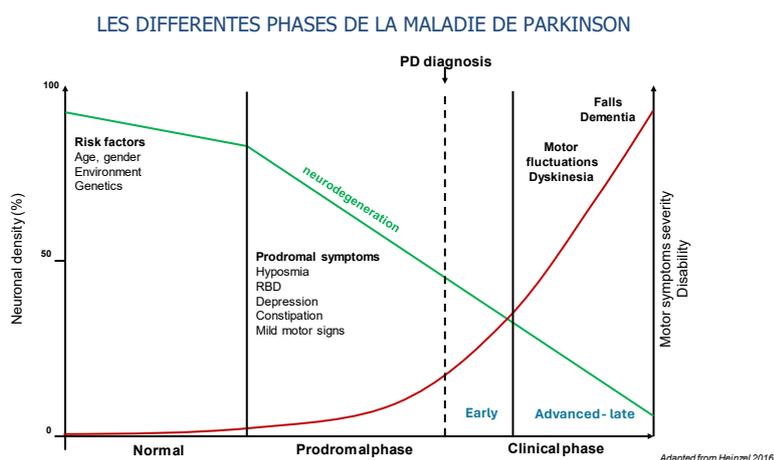
Chez les femmes, cette augmentation survient plus tardivement et à un moindre degré puisque les hommes sont plus touchés.

Nous n'allons pas rappeler ce qu'est la maladie de Parkinson, tout le monde la connaît, nous avons vu des cas parmi nos proches ou amis. Cette maladie se traduit par trois signes essentiels :

- Un ralentissement des mouvements.
- Une rigidité quand on mobilise les membres.
- Un tremblement qui a la particularité de survenir au repos.

Il existe un test ; nous donnons un précurseur du neurotransmetteur dopamine et puisque la transmission dopaminergique est altérée, nous allons observer une amélioration des signes. Elle montre la possibilité de substituer le neurotransmetteur qui fait défaut. Cela améliore les symptômes de la maladie, mais malheureusement pas sur le long terme.

Nous nous sommes rendu compte qu'en dehors de ces troubles moteurs, il y en avait plein d'autres dont certains apparaissent avant même le début de ces troubles moteurs. Ces derniers sont dus à une dégénérescence très sélective d'une voie dans le cerveau, la voie nigrostriatale, qui utilise la dopamine comme neurotransmetteur. Ces neurones dans le tronc cérébral dégèrent au cours de la maladie. Dans ceux qui survivent, nous observons des formations que nous appelons les corps de Lewy, sorte d'inclusions. Tout cela caractérise la maladie de Parkinson.



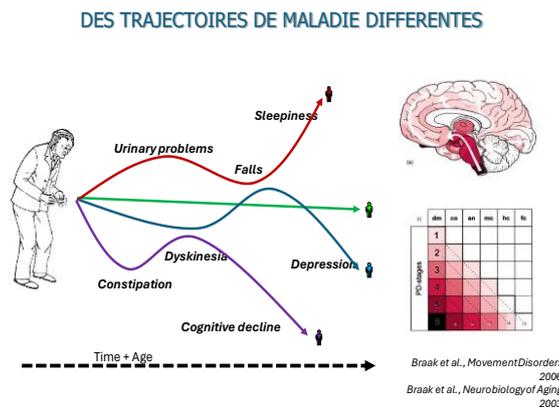
Si nous l'observons dans son aspect temporel, nous pouvons faire ce genre de schéma dans lequel vous voyez en vert le nombre de neurones dans la région touchée, la *substantia nigra*. A partir de l'âge de 20 ans, on perd des neurones dans différentes régions du cerveau. Mais à un moment, cette diminution s'accélère et c'est ce qui différencie le vieillissement normal d'un vieillissement pathologique. Une fois que la neurodégénérescence dans cette région est suffisamment importante, on voit apparaître des signes moteurs représentés par la ligne rouge.

Ils apparaissent lorsqu'on a atteint environ 50 % de perte de ces neurones. Jusque-là, la perte était silencieuse, il n'y avait pas de manifestations cliniques parce

qu'elles étaient compensées. Mais à partir d'un certain âge, la compensation ne fonctionne plus.

En amont de cette ligne pointillée où on fait le diagnostic en présence de signes moteurs, il y a un certain nombre de signes particulier : l'hyposmie, la perte de l'olfaction, ou la survenue d'une dépression ou de troubles digestifs, autant de signes avant-coureurs de la maladie. Ils sont très importants parce qu'ils pourraient permettre de détecter beaucoup plus précocement la maladie et d'être plus efficace dans une perspective thérapeutique.

Si nous regardons à l'échelle individuelle, les trajectoires de la maladie sont différentes d'un sujet à l'autre.

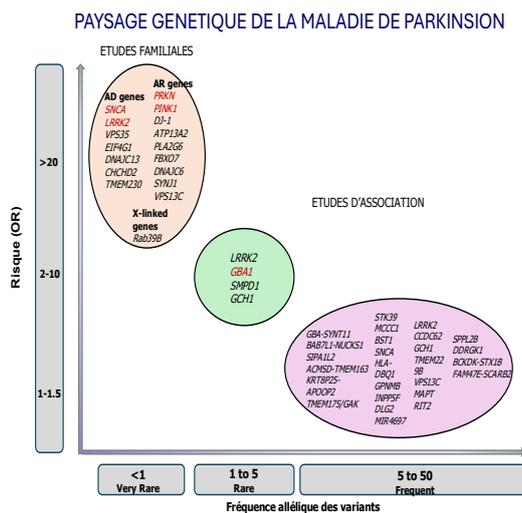


Nous nous sommes posé les questions de savoir si :

1. La survenue de la maladie pouvait être favorisée par des facteurs génétiques.
2. Si ces différents facteurs génétiques pouvaient ensuite produire des formes de maladie de Parkinson différentes. Y a-t-il une seule maladie de Parkinson

ou plusieurs formes ? Nous l'avons vu dans les surdités, il existe plusieurs formes génétiques ; c'est aussi le cas dans la maladie de Parkinson

Je vais rentrer dans le vif du sujet de la génétique.



Voici le paysage génétique tel qu'on se le représente aujourd'hui pour cette maladie. En deux dimensions, vous avez en bas la fréquence de variants que nous retrouvons quand nous séquençons des gènes. Ce sont des variants génétiques que chacun porte. Il y en a de très rares, des rares et des fréquents.

Puis, sur l'axe des ordonnées, en vertical, vous

avez le risque associé conféré par chacun de ces variants. En bas, il est très faible et il augmente considérablement quand on monte dans cette échelle.

Vous avez en bas à droite une centaine de ces variants fréquents que nous connaissons et dont nous sommes tous plus ou moins porteurs avec une charge génétique plus ou moins forte qui va moduler le risque de maladie de Parkinson, mais dans une limite assez étroite. C'est-à-dire que même si nous étions porteurs de tous ces variants génétiques fréquentes, nous aurions un risque qui serait un peu augmenté par rapport à la population générale, mais pas de façon très importante.

Je vais me focaliser sur les deux autres facteurs.

Celui du milieu est associé à des variants dits rares, mais associés à un risque relativement élevé entre 2 et 10. Je vais vous parler de l'un d'entre eux qui s'appelle GBA.

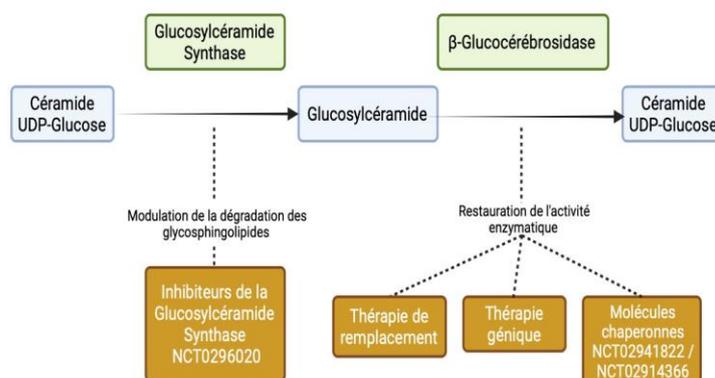
Puis, je vous parlerai des formes associées à des variants rares, mais à effets très forts, qui multiplient par 20 ou plus le risque de survenue de la maladie. Dans ces cas, il s'agit, non pas de facteurs de risque, mais de gènes dont les mutations vont favoriser une maladie de Parkinson. Dans certains cas, ces mutations sont à la fois nécessaires, mais aussi suffisantes pour que la maladie survienne. Je vous donnerai quelques exemples.

Le facteur de risque principal GBA est relativement rare, mais nous le trouvons chez 15 à 20 % des patients avec une maladie de Parkinson selon les populations. On retrouve la même tendance dans différents pays quand on combine toutes ces données, on aboutit à un facteur de risque de 5 ou 6 de la population générale quand on porte un variant de ce gène.

Le gène GBA est également responsable d'une autre maladie quand les variants sont présents sur les deux copies du gène, la copie héritée du père et celle de la mère. Il s'agit d'une maladie différente, d'une maladie métabolique.

La simple altération ou le simple fait d'avoir une mutation sur une seule copie du gène est responsable d'un risque augmenté de survenue de maladie de Parkinson.

CIBLES THÉRAPEUTIQUES - GBA



activité.

Comme nous connaissons la fonction de ce gène, une enzyme, la β -glucocérébrosidase, nous avons des pistes pour corriger la maladie qui est due à un défaut enzymatique. Vous avez en bas à droite les thérapies actuellement testées :

- Une molécule chaperonne qui permet de modifier la conformation, la structure tridimensionnelle de cette enzyme et restaurer son

- La thérapie génique qui n'a pas encore été testée.
- Des thérapies de remplacement avec la difficulté que, quand on injecte cette protéine, elle ne va pas dans le cerveau et donc elle ne peut pas atteindre sa cible.

Il y a d'autres stratégies, cela est juste pour montrer qu'aujourd'hui, nous avons des outils qui peuvent être testés et en particulier chez les patients qui portent des mutations de ce gène comme un facteur de risque pour la maladie de Parkinson.

Je vais passer aux formes dites monogéniques c'est-à-dire lorsqu'un seul gène s'il est muté est suffisant pour produire la maladie.

Comme pour beaucoup de maladies communes, le déficit auditif en étant une, nous avons une longue liste de gènes et pour Parkinson, nous en connaissons une quinzaine responsable de cette maladie.

Je vais en prendre quelques exemples seulement avec une transmission autosomique dominante comme avec SNCA et LRRK2, c'est-à-dire qui va se faire de génération en génération, de parent à enfant.

Le premier gène qui a été trouvé s'appelle SNCA. Il code pour une protéine que l'on appelle alpha-synucléine, extrêmement abondante dans les neurones et dans laquelle on trouve des variations de séquences qui en modifiant un acide aminé, modifie la structure et ses propriétés.

Puis, nous avons identifié plus récemment des anomalies qui multiplient le gène, c'est-à-dire qu'au lieu d'avoir une petite mutation à un endroit du génome ; une grande séquence qui contient l'entièreté du gène va être multipliée et au lieu d'avoir deux copies, on en aura trois ou quatre.

Il y a un véritable effet de dosage génique. Plus le gène est présent, plus le nombre d'exemplaires est grand, plus on aura une pathologie sévère parce que la protéine va être surexprimée. La protéine est tout à fait normale, c'est juste son niveau d'expression qui va provoquer la pathologie. Cela montre bien que la régulation fine du niveau d'expression des protéines est quelquefois extrêmement importante et si elle est trop exprimée, cela va causer une pathologie.

EFFET DE DOSAGE GENIQUE DE L'α-SYNUCLEINE

	Duplication	Triplification
Number	40	29
Age at onset	46.8+/-10.3	36.6+/-6.6
Age at death	63.3	47.5
Disease duration to death	16.5+/-6	10.9+/-6.5
Tremor at onset	32%	72%
Dementia	42%	69%
Sphincter disturbances	10%	27%
Orthostatic hypotension	25%	38%
Myoclonus	0	14%

Cette protéine est remarquable parce que nous nous sommes rendu compte à cette occasion en identifiant le gène que le produit de ce gène n'est autre que la protéine anormale qui s'accumule dans la maladie de Parkinson et qui forme ces inclusions dont j'ai parlé, les corps de Lewy. Ces structures arrondies dans le cytoplasme des

neurones sont formées de fibrilles qui s'agglomèrent et qui forment ces amas dans les

neurones et que l'on observe dans la maladie de Parkinson tout-venant, même en l'absence de mutation génétique.

La protéine qui produit une maladie de Parkinson familiale quand elle est mutée ou surexprimée s'accumule aussi dans la maladie de Parkinson tout-venant qui elle n'est pas forcément d'origine génétique.

C'est très important à considérer. Nous constatons que les différentes mutations qui peuvent affecter ce gène sont associées à des phénotypes différents. La découverte de ce gène impliqué dans nos rares formes génétiques, mais qui codent aussi pour cette protéine qui s'accumule dans toutes les formes semble être une cible extrêmement prometteuse.

Il existe plusieurs façons de modifier le taux de cette alpha-synucléine ou d'empêcher son agrégation :

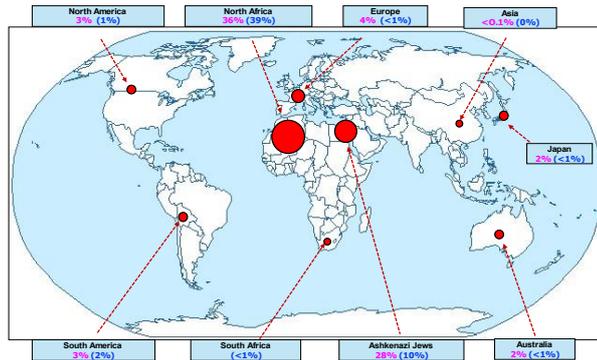
- On peut utiliser par exemple des petites séquences nucléiques que l'on appelle des oligo-nucléotides qui vont empêcher la synthèse de la protéine. Cela va en faire diminuer le taux.
- On peut utiliser des anticorps dirigés contre cette protéine, qui vont permettre aussi d'en diminuer le taux.

Plusieurs pistes thérapeutiques sont possibles et en cours d'étude.

Deuxième exemple pour les formes dominantes, le gène LRRK2 qui code pour une protéine plus grande dans laquelle on trouve des mutations variables associées aux formes familiales. Elles ont la particularité de produire un syndrome parkinsonien typique, mais avec des marqueurs histopathologiques qui peuvent être différents. Dans différentes régions du cerveau des patients atteints de ces formes génétiques, on peut avoir des formes tout à fait typiques avec des corps de Lewy, mais aussi des cas dans lesquels la protéine ne s'accumule pas et pourtant, on a la même neurodégénérescence. On observe cette dégénérescence des neurones dopaminergiques sans qu'il y ait accumulation de protéines anormale.

Cela montre bien qu'il y a un questionnement sur la définition de la maladie que l'on considérait comme une maladie dans laquelle il devait y avoir accumulation de ces protéines et présence de corps de Lewy. On voit ici des formes génétiques qui causent bien un syndrome parkinsonien avec ou sans ces formations pathologiques.

DISTRIBUTION MONDIALE DE LA MUTATION LRRK2 G2019S



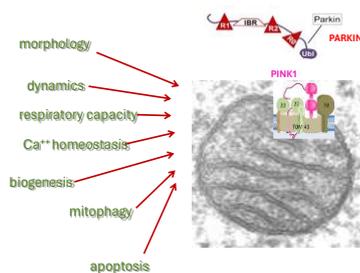
Deuxième intérêt de cette mutation de LRRK2, c'est que l'une d'entre elles qui s'appelle G2019S est distribuée sur l'ensemble de la planète, mais avec une prépondérance dans deux populations : d'une part, la population en Israël et particulièrement juive ashkénaze et, d'autre part, les Nord-Africains dans tout

le Maghreb où cette mutation est particulièrement fréquente et touche plus d'un tiers des patients atteints de maladie de Parkinson, qu'ils aient une forme familiale ou sporadique sans autre cas dans la famille.

Mais en même temps qu'elle est fréquente, elle est associée à une pénétrance réduite. Les porteurs de mutations qui vont vieillir ne vont pas forcément développer la maladie de Parkinson. Moins de 15 % des porteurs de la mutation auront à l'âge de 80 ans une maladie de Parkinson. Les 5/6^{ème} des porteurs de cette mutation ne développent pas de maladie de Parkinson, seulement 1 sur 6 va présenter cette maladie.

Là encore, connaissant la fonction de cette protéine qui est une kinase, on peut imaginer différentes approches, soit en inhibant directement l'activité kinase de cette protéine, soit de façon plus globale en diminuant l'expression de la protéine elle-même. Ces approches sont en cours à l'heure actuelle.

LA VOIE PINK1/PARKIN REGULE DE MULTIPLES ASPECTS DE LA BIOLOGIE MITOCHONDRIALE



Pour terminer, je voudrais prendre deux exemples de formes monogéniques associées à une transmission autosomique récessive, c'est-à-dire une forme qui touche les frères et sœurs. Ces formes ont la particularité d'être très précoces puisqu'elles sont enrichies en fréquence chez les sujets qui commencent leur maladie de Parkinson avant 50 ans, 40, 30, voire 20 ans.

Dans ces formes rares et très précoces, les facteurs génétiques sont extrêmement importants. Les mutations de ces gènes que l'on appelle Parkin et Pink1 sont particulièrement fréquentes et nous ont permis de comprendre à quoi servaient ces protéines puisqu'elles interagissent l'une sur l'autre pour différents processus liés à la fonction de la mitochondrie, organite cellulaire qui produit de l'énergie. Ces deux protéines servent à débarrasser les cellules de ces organites quand ils sont dysfonctionnels.

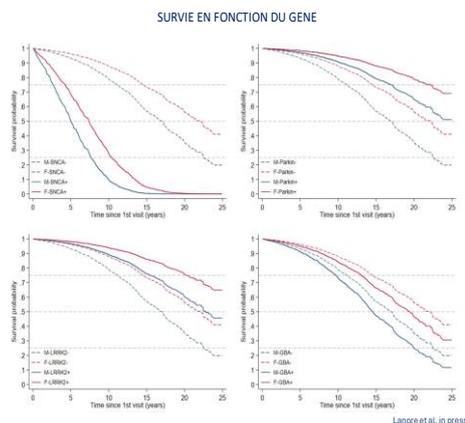
Étudier les mécanismes pathologiques dans la maladie de Parkinson à travers la fonction des gènes nous a amenés à un tableau de synthèse dans lequel vous voyez différentes fonctions qui sont perturbées et sur lesquelles nous allons essayer d'agir avec les traitements dont je vous ai parlé.

Quelle application clinique de ces découvertes génétiques dans la maladie de Parkinson ?

Dès que l'on parle de génétique, il y a des applications diagnostiques ou de conseils génétiques et selon l'âge, le début, l'histoire familiale, l'origine géographique. On va chercher telle ou telle anomalie génétique et dans certains cas, on saura qu'il y a très peu de chances de trouver une anomalie génétique.

Elles ont une influence sur le pronostic. Je n'en ai pas vraiment parlé, mais il apparaît que les porteurs des mutations GBA et synucléine que j'ai illustrée sont associés à des troubles cognitifs plus fréquents et une survie raccourcie.

À l'inverse, ces formes très précoces liées aux gènes Parkin ou Pink1 sont d'évolution lente, progressive et sont associées à une survie plus prolongée.



Sur ces diagrammes, vous voyez la survie après la première visite. Vous avez en pointillés la maladie de Parkinson dite idiopathique, tout-venant, dans laquelle il n'y a pas de facteurs génétiques majeurs et vous voyez la courbe de survie qui est différente pour les hommes et pour les femmes. Les femmes ont une survie plus longue que les hommes.

Puis, vous avez en traits pleins pour chacun des gènes la survie. Pour les porteurs de mutation de la synucléine, la survie est très diminuée, les patients décèdent beaucoup plus rapidement après le diagnostic, la maladie est plus sévère. À l'inverse, la survie des hommes et des femmes avec les mutations du gène de la Parkin est augmentée par rapport à la maladie de Parkinson idiopathique.

Donc, les gènes ont une fonction intrinsèque pour causer la maladie, mais sont aussi associés à des phénotypes, à des présentations cliniques qui varient selon leur nature et qui peuvent être associées à une progression plus ou moins rapide de la maladie.

Enfin, j'ai voulu illustrer les possibilités thérapeutiques qui s'ouvrent aujourd'hui pour la maladie de Parkinson.

On peut inhiber l'activité kinase de LRRK2 dont on sait que les mutations provoquent une hyperactivation, un gain de fonction.

On peut utiliser des molécules chaperonnes dans le cas de GBA1 et on est en train de tester avec des patients la possibilité pour l'alpha-synucléine, soit avec des

oligonucléotides antisens, soit avec des anticorps monoclonaux qui entraineront une diminution de la protéine alpha-synucléine, en faisant l'hypothèse que c'est l'accumulation de cette protéine qui est à l'origine de la maladie de Parkinson.

Quelques questions sont encore non résolues.

J'ai parlé des formes génétiques. Elles sont plus fréquentes qu'on ne l'imaginait au départ avant d'avoir mené ces études, mais elles n'expliquent pas tous les cas de la maladie de Parkinson, loin de là. On peut se poser la question de savoir si ces formes génétiques sont des formes vraiment particulières ou si les mécanismes qu'elles mettent en jeu et que l'on commence à comprendre sont partagés par les formes non génétiques.

Est-ce que dans la maladie de Parkinson idiopathique, il y a ou non les mêmes mécanismes qui conduisent à la neurodégénérescence ?

Les neurones dopaminergiques ou les autres neurones du cerveau qui dégénèrent sont-ils les mêmes dans les différentes formes de la maladie ?

Quels sont les facteurs qui font qu'un sujet porteur d'une mutation va développer ou non la maladie de Parkinson ? Quels sont les autres facteurs qui vont influencer la survenue de la maladie ?

Quand on est dans une perspective thérapeutique, on s'interroge sur la bonne cible pour traiter la maladie de Parkinson, quand appliquer le traitement et notre capacité à essayer de remonter dans le temps pour, avant même la présence de symptômes, être capables de détecter les moteurs qui vont développer la maladie et les traiter avant même qu'elle n'apparaisse.

C'est un énorme challenge que l'on pourra relever si l'une des approches thérapeutiques dont j'ai parlé s'avère efficace. Nous ne le savons pas encore.

Je termine en remerciant les nombreuses personnes qui ont participé à ces études, en particulier dans le laboratoire de Jean-Christophe Corvol et Olga Corti où je travaille. Comme il s'agit d'études génétiques, énormément de cliniciens ont collaboré en France, au Maghreb, en Turquie et dans quelques autres pays.

Je vous remercie.

(Applaudissements.)

Antoine TRILLER Merci beaucoup pour cet exposé très clair qui ouvre des pistes thérapeutiques pour le futur.

J'ai une question, il y a beaucoup de gènes et certains sont exprimés ailleurs. Les pathologies ne touchent-elles alors que les neurones ?

Nous avons vu que des phénomènes divers pouvaient apparaître. Dans le système nerveux central, les cellules gliales, les astrocytes, les microglies sont-elles touchées ?

Une autre question m'est venue, il y a des mitochondries partout. Cela pose une question très importante sur les aspects métaboliques liés à la maladie de Parkinson.

Pourrais-tu m'en dire un peu plus sur ces deux points ?

Alexis BRICE Sur la mitochondrie, les neurones dopaminergiques ont probablement des propriétés particulières, sur la façon dont ils déchargent électriquement qui requiert une activité métabolique particulière. Dans le cadre de ces deux gènes Parkin et Pink1 qui ont un rôle régulateur dans la fonction mitochondriale, quand on modélise la maladie de Parkinson chez la drosophile par exemple, les anomalies mitochondriales sont observées dans le muscle. Les drosophiles volent et ce sont les muscles des ailes qui présentent des anomalies morphologiques quand on inactive ce gène dans cette espèce. Ceci est lié au métabolisme et à la forte demande énergétique des muscles des ailes.

Chez l'homme, c'est apparemment le cerveau qui prédomine sur le muscle puisqu'il n'y a pas de pathologie musculaire associée connue.

Antoine TRILLER. Il y a toutefois des neurones très actifs. Je ne sais pas s'ils sont touchés ou pas.

Alexis BRICE En tout cas, les neurones dopaminergiques sont soumis à une très forte activité métabolique et on imagine que cela peut être la cause de leur susceptibilité préférentielle quand ces gènes sont altérés.

La première question portait sur les types cellulaires affectés.

Dans la maladie de Parkinson idiopathique, nous observons cette dégénérescence, des corps de Lewy, mais également une inflammation très claire de la microglie est activée. Certains se posent la question de savoir si l'inflammation pourrait être le *primum movens* de la neurodégénérescence ou si c'est juste le fait qu'à partir du moment où la neurodégénérescence apparaît, il y aura pour nettoyer cet environnement une activation des cellules microgliales qui vont ensuite phagocyter ce qu'il reste des neurones.

Aujourd'hui, nous n'avons pas la réponse. Mais un élément semble important, le gène LRRK2 à l'origine de Parkinson, est surexprimé dans les cellules microgliales et très peu dans les neurones. On se demande si dans cette forme particulière, ce n'est pas la microglie qui est le *driver* de la pathologie neuronale. À suivre...

Alain FISCHER Quelle est la fonction physiologique de l'alpha-synucléine ? Est-elle connue ?

Alexis BRICE Elle est un peu connue parce que cette protéine a la capacité de se lier à des membranes et donc associée à un trafic dans les vésicules et en particulier à la synapse. Cette protéine est très enrichie dans la synapse et représente 2 à 3 % des protéines synaptiques. Elle est en quantité phénoménale par rapport à d'autres. Elle a un rôle dans le recyclage de vésicules synoptiques, mais on ne sait pas bien dans quelle mesure les mutations de la synucléine modifient sa fonction normale ou s'il s'agit d'une modification de ses propriétés biophysiques qui amènent à la formation d'inclusions qui seraient elles-mêmes toxiques.

Là, il y a vraiment deux hypothèses complètement divergentes qui ne sont pas tranchées. En tout cas, nous n'avons pas découvert d'altération de sa fonction physiologique qui pourrait expliquer la pathologie.

Alain BERTHOZ Alexis, merci de cet exposé limpide.

J'aimerais faire le lien avec ce qui a été dit ce matin. J'ai une collègue professeure à l'université de Colombia, spécialiste de Parkinson, qui a commencé un Parkinson à 55 ans. Elle est décédée très récemment, presque 30 ans après. Elle faisait deux heures par jour de marche intensive.

Je crois me souvenir qu'Yves Agid avait conseillé aussi à un membre de ma famille l'activité physique intense.

Cette recommandation qui est faite à des patients d'une activité physique intense ou régulière, y compris la marche, joue-t-elle au niveau des symptômes ou même dans l'entretien de la locomotion à un bas niveau sensori-moteur ou y a-t-il quelque chose de plus dans cette idée que l'exercice physique dans ces maladies et en particulier Parkinson peut soulager ?

Alexis BRICE En tout cas, il y a le bénéfice très clair de la rééducation et de l'entraînement qui se manifeste chez les patients.

Maintenant, dire que cela va plus loin jusqu'à la capacité de restaurer certaines fonctions neuronales ou le fonctionnement de circuits particuliers, nous n'avons pas les études qui permettent de le conclure.

Alain BERTHOZ À la Salpêtrière, Marie-Laure Welter a également travaillé sur le sujet. C'est pourquoi je posais la question parce que des équipes chez vous travaillaient en même temps sur ces aspects.

Alexis BRICE Nous n'avons jamais eu la preuve que l'on pouvait avoir une véritable amélioration plutôt qu'un ralentissement de la maladie.

C'est vrai aussi avec la simulation cérébrale profonde dont on pourrait penser qu'elle a un effet, au-delà de l'effet fonctionnel immédiat, un effet bénéfique. Mais il semble bien qu'après des années de stimulation, le niveau de base des patients ne progresse pas. C'est l'amélioration induite par la stimulation au moment où elle est active, mais pas au-delà.

Nous ne sommes malheureusement pas encore capables de restaurer avec des exercices appropriés les fonctions neuronales.

Andreas BÖHME Il existe actuellement une piste qui consiste à identifier des agonistes de récepteurs GLP-1 utilisés dans le diabète de type 2 comme la Metformine qui défraient la chronique pour leur pouvoir amaigrissant.

Quel est votre avis et que savez-vous sur l'avancée dans ces directions ?

Alexis BRICE Des essais sont en cours avec ces molécules. Il semble qu'il y ait des choses vraiment intéressantes de ce côté-là. Mais il n'y a pas encore de données solides.

D'après des collègues qui ont fait ces essais, il semble qu'il pourrait y avoir un ralentissement de la progression de la maladie. Cela nécessite des phases 3 pour pouvoir vraiment valider cela sur des populations plus larges. Mais ce serait vraiment intéressant parce que cela représenterait les premières molécules avec un véritable effet modificateur de la progression de la maladie.

Ces molécules n'ont pas été identifiées à travers les mécanismes que nous connaissons.

Maxime SCHWARTZ Nous observons les effets de la maladie de Parkinson avec l'alpha-synucléine, aussi bien quand il y a une modification de la protéine que quand il y a une superproduction. Dans les deux cas, il y a cette précipitation, formation des corps. Cela laisse plutôt penser que c'est la précipitation elle-même et l'inclusion qui sont toxiques. C'est un peu ce à quoi on arrive dans une maladie comme Creutzfeldt-Jakob par exemple où le même phénomène se présente.

J'ai entendu dire plusieurs fois que le microbiote intestinal aurait un effet sur la maladie de Parkinson. Un certain type de dysbiose pourrait augmenter cette probabilité.

Qu'avez-vous à dire sur le sujet ? Cet effet concernerait-il tous les types de Parkinson ou seulement certains d'entre eux ?

Alexis BRICE C'est une question complexe parce qu'en effet, nous constatons que la maladie de Parkinson n'est pas qu'une maladie du système nerveux central, mais qu'elle affecte aussi le système nerveux autonome qui innerve en particulier le tube digestif, mais aussi le cœur.

Nous avons l'impression maintenant qu'il y aurait deux types de maladie de Parkinson :

- Une qui pourrait avoir un début dans le tube digestif et remonter le long du nerf vague et ensuite avoir une voie ascendante dans le cerveau et s'étendre avec cette propriété de protéine anormalement conformée comme la synucléine ;
- Une autre forme qui serait un point de départ cérébral et qui s'étendrait aussi dans le cerveau, mais aurait beaucoup moins d'impacts sur le système nerveux périphérique.

Il y a des arguments pour l'existence de ces deux possibilités.

Pour cette forme à début périphérique, il faut trouver quelle est la cause, quels sont les facteurs qui pourraient entraîner ce mécanisme en chaîne d'agrégation et de propagation de la synucléinopathie.

C'est là que le métabolisme des bactéries et espèces intestinales pourrait produire des molécules qui favoriseraient l'agrégation de la synucléine dans le système nerveux autonome. C'est une hypothèse. Il nous manque encore des chaînons entre les modifications du microbiote et l'apparition de la maladie de Parkinson.

Il est très difficile de savoir quel est l'œuf et la poule dans ces situations.

Daniel RICQUIER Je reviens sur la mitochondrie dont on a beaucoup parlé. Dans le cas de Pink1 et de Parkin, a-t-on l'évidence que les mutations en question modifient une des activités des mitochondries ?

Alexis BRICE Une fonction a été particulièrement étudiée, c'est la mitophagie. Nous savons comment Pink1 active la Parkin ubiquitine des protéines de surface de la mitochondrie entraînant le processus de mitophagie. C'est vraiment le

paradigme le plus étudié. L'altération d'un des deux gènes perturbe ce processus qui est au cours de l'initiation de la mitophagie. C'est là que nous en savons le plus.

Mais il y a aussi d'autres fonctions, en particulier dans la réponse immunitaire liée à la mitochondrie dans laquelle nous observons également des perturbations liées à ces mutations.

Antoine TRILLER Merci, Alexis.

IMMUNOSENESCENCE

Pr Alain FISCHER

Collège de France – Institut Imagine – Président Académie des Sciences

Antoine TRILLER Alain Fischer, notre Président, professeur émérite au Collège de France, fondateur de l'Institut des Maladies Génétique Imagine, va nous parler de l'immunosénescence,

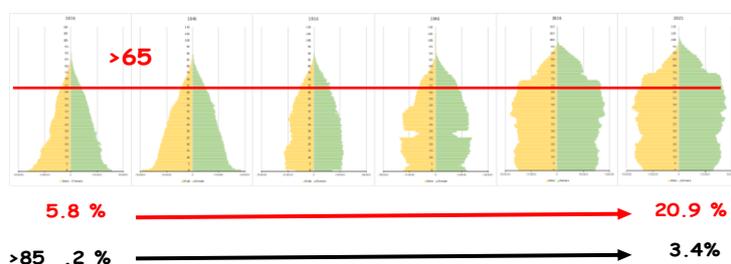
Alain FISCHER



Merci de m'avoir invité. Le système immunitaire lui aussi vieillit. C'est l'immunosénescence. Il y a deux aspects : l'immunosénescence proprement dite, qui est le vieillissement du système immunitaire et ses conséquences, mais il y a un autre phénomène, dont je n'ai pas trouvé la traduction en français, l'« *inflammaging* », c'est à dire l'inflammation associée à l'âge. Nous allons évoquer ces deux aspects.

Notre population vieillit. Vous avez la distribution des populations en France

Distribution en âge de la population française 1816 -2021



Conséquences en santé ...

entre 1816 et 2021. En 1816, il n'y avait que 5,8 % de Français qui avaient plus de 65 ans. Maintenant, il y en a 21 %. Les personnes âgées de plus de 85 ans, de 0,2 % en 1816, elles sont aujourd'hui 3,4 %.

Évidemment, ceci a des conséquences en termes de santé : avec l'âge, on accumule les maladies. Ce schéma compte le nombre de maladies à

l'échelle mondiale : plus on avance en âge, plus l'accumulation de maladies chroniques

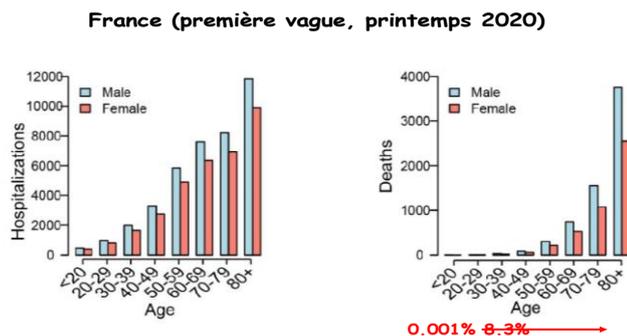
est importante, un peu plus les femmes que les hommes, certaines ont jusqu'à 9 pathologies.

Il se trouve qu'un certain nombre d'entre elles ont une composante immunologique au sens large : maladies cardiovasculaires liées à l'athérome, cancers avec une réponse immunitaire aux cellules cancéreuses, maladies infectieuses, maladies auto-immunes, etc.

Il est pertinent de parler d'immunologie à propos du vieillissement. Il y a un certain nombre de vulnérabilités que chacun connaît liées en particulier aux infections : les pandémies, les infections épidémiques ou endémiques (grippe, autres virus respiratoires, pneumocoque...) responsables de pathologies infectieuses et parfois graves. Les personnes âgées sont aussi sensibles au réchauffement climatique à travers les vagues de chaleur avec des risques de déshydratation. D'autres expositions sont aussi susceptibles de provoquer des pathologies sévères chez les personnes âgées.

Cela me permet d'introduire les deux thèmes que je voudrais évoquer :

Covid-19, une infection grave chez les personnes âgées



H. Salje et al. Science 2020

de ce déficit immunitaire à travers des données du COVID-19. Cet article a été publié assez tôt dans la pandémie. Ce sont des statistiques en France lors de la première vague, au printemps 2020. À gauche, vous avez le nombre d'hospitalisations en fonction de l'âge : un peu plus d'hommes que femmes. Le schéma de droite montre les décès.

Il est assez évident que plus on est âgé, plus les facteurs de risque sont élevés. Pour les décès, entre les moins de 20 ans et les plus de 80 ans, le différentiel de facteur de risque est de 8 000. C'est absolument considérable. Le taux de mortalité du COVID chez les personnes âgées était de 5 à 8 % de la population.

Hospitalisations pour maladies infectieuses (US 1998 -2006)

Characteristic	Hospitalization rate (95% CI) ^a /10 ⁴
Overall	154.7 (152.8–156.7)
Age group, years	
<1	692.6 (662.5–722.6)
1–4	140.8 (135.0–146.6)
5–19	53.3 (51.6–55.1)
20–29	74.2 (72.9–75.4)
30–39	85.7 (84.1–87.3)
40–49	100.5 (98.8–102.2)
50–59	136.8 (134.9–138.8)
60–69	229.3 (226.3–232.2)
70–79	432.7 (426.9–438.5)
≥80	891.9 (878.9–904.8)

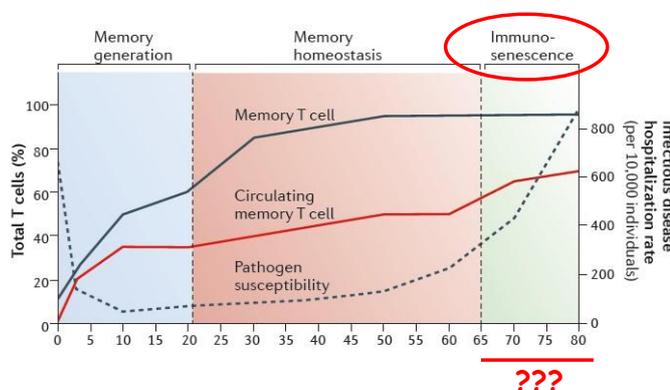
x17

Ensuite, cela concerne les États-Unis de 1998 à 2006 : c'est le nombre d'hospitalisations rapportées à la population par classe d'âge. Si vous comparez la classe d'âge 5-19 ans et les plus de 80 ans, le différentiel est un facteur 17. Les personnes âgées de plus de 80 ans ont 17 fois plus de risque d'être hospitalisés pour une infection aux États-Unis dans la période considérée.

K.L.Y. Christensen et al,
Infectious Disease Hospitalizations in US, 2009

Sur le diagramme suivant, vous voyez qu'après 65 ans, le risque de maladie infectieuse (*pathogen susceptibility*) s'accroît considérablement alors que les lymphocytes T sont présents en quantité importante chez les personnes âgées

Viellissement du système immunitaire et risques infectieux



D.L. Farber et al, Nature Reviews Immunology, 2014

Je rappelle qu'il y a deux catégories de lymphocytes schématiquement : les lymphocytes T responsables de l'immunité cellulaire et les lymphocytes B qui produisent les anticorps. Il y a les naïfs qui n'ont jamais encore rencontré l'antigène et les mémoires qui ont été en contact avec des microorganismes et qui peuvent persister des dizaines d'années.

Cette présence importante de lymphocytes T mémoires en quantité importante chez les personnes âgées ne reflète pas une prédiction aux infections.

La courbe rouge montre la proportion de cellules qui circulent dans le sang. C'est plutôt en augmentation. Ce n'est pas l'explication.

Évidemment, il y a beaucoup d'autres composantes du système immunitaire qui peuvent rendre compte de ce risque entre 65 et 80 ans d'être infecté plus fréquemment et parfois d'en mourir.

Que savons-nous sur un plan descriptif pour l'instant ?

Un premier point est l'épuisement des cellules souches. Vous savez qu'il y a un renouvellement constant des cellules sanguines. Je ne m'intéresse aujourd'hui qu'à la première ligne : HSC (*hematopoietic stem cells*) ou cellules souches hématopoïétiques qui sont dans la moelle osseuse, elles donnent naissance à tous les composants cellulaires du sang, dont les globules blancs, schématiquement les cellules impliquées dans la défense immunitaire.

Il y a un moindre renouvellement, donc petit à petit un épuisement de nouvelles cellules, que ce soient les lymphocytes mais aussi éventuellement l'autre composante très importante des défenses immunitaires, que sont les cellules phagocytaires, polynucléaires, macrophages et d'autres.

S'y ajoute un autre phénomène très intrigant : l'involution thymique. Le thymus, situé à la partie supérieure du médiastin, est l'organe dans lequel se différencient ces lymphocytes T responsables de l'immunité cellulaire. Au cours du temps, comme chez tous les mammifères, la masse cellulaire quantifiée par les cellules épithéliales du thymus, est maximale au bout de quelques années de vie chez l'homme, ensuite, il y a une décroissance. Ce n'est pas la disparition complète mais une diminution considérable de la masse thymique et de ce fait de la production de lymphocytes.

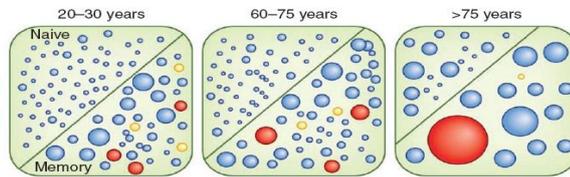
Ce n'est pas tout à fait clair aujourd'hui, mais ce qui est sûr est que la production de lymphocytes est diminuée avec l'âge. Cela nous protège probablement partiellement, car les expériences chez la souris montrent que, si on obtient le moyen de limiter l'involution thymique, on augmente la production de lymphocytes T, mais cela s'accompagne de maladies auto-immunes. C'est un compromis entre préserver une capacité de défense immunitaire suffisante et éviter des complications d'autres types. Certainement, cela contribue à une moindre réponse immunitaire chez les personnes âgées.

Le troisième aspect sur les lymphocytes T est l'appauvrissement du répertoire de reconnaissance des antigènes. La réponse lymphocyte T est clonale : chaque cellule reconnaît un antigène différent.

Par classe d'âge, vous avez les cellules lymphocytes T naïfs, à savoir celles qui sortent du thymus, qui viennent d'être produites, et les cellules mémoires générées par la reconnaissance d'antigènes ou d'infections préalables.

Sénescence des lymphocytes T

Appauvrissement du répertoire de reconnaissance des antigènes



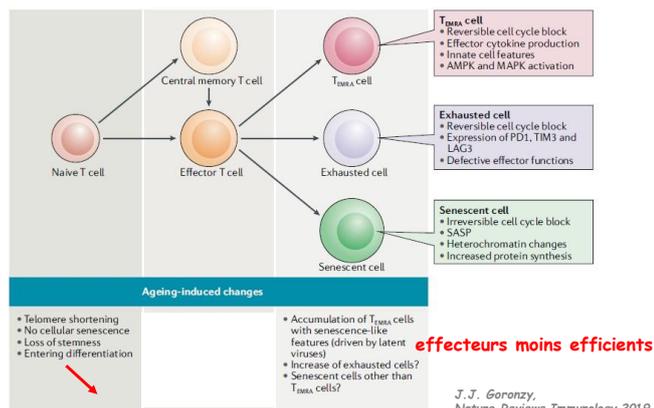
J. J. Goronzy, C. M. Weyand,
Nature Immunology, 2013

importante. Cela signifie qu'il y a certains clones de lymphocytes T qui augmentent, notamment des lymphocytes qui ont reconnu le cytomégalovirus. Globalement, la capacité de reconnaissance d'antigènes diminue.

Le quatrième aspect porte sur les lymphocytes T dans une réponse immune : ce sont les effecteurs de la réponse immune. Il y a un schéma qui part d'un lymphocyte T naïf qui n'a pas rencontré d'antigène, qui s'active au mieux et puis éventuellement vers la droite qui se différencie vers des cellules, qui s'accumulent avec l'âge mais qui sont des cellules relativement inefficaces.

Un défaut des cellules sénescents est qu'elles ne sont plus capables de proliférer. Or, les lymphocytes ont besoin de proliférer pour une réponse immunitaire

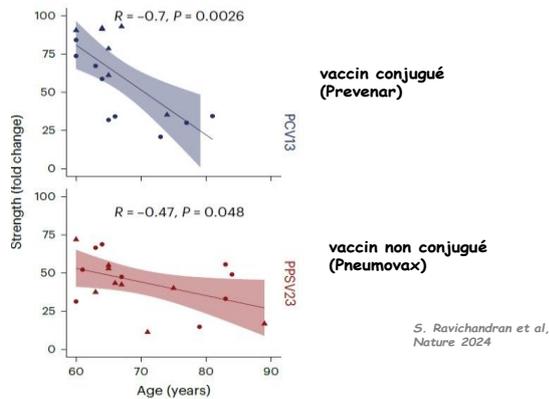
Immunosénescence des lymphocytes T.



Il y aussi d'autres types d'anomalies, mais le message à retenir de cette diapositive un peu complexe est que globalement les effecteurs induits par la réponse immunitaire contre des bactéries et les virus sont moins efficaces. Il y a à la fois un problème quantitatif et qualitatif.

Cela se traduit aussi directement et indirectement dans une réponse anticorps moindre. Vous voyez la réponse anticorps dirigés contre le pneumocoque après vaccination. Il y a deux types de vaccins en France : PREVENAR et PNEUMOVAX, un

Réponse anticorps après vaccination anti pneumocoque



Protocoles renforcés de vaccination : dose, nombre, rappel

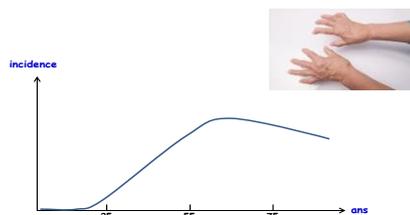
nécessité de protocoles renforcés de vaccination à travers des doses qui peuvent être plus importantes, par le nombre d'injections et de rappels plus fréquents. Il y a des recommandations très précises. Il y a des considérations pratiques induites par ces observations.

C'était mon tour d'horizon des éléments descriptifs de la moindre capacité de défenses anti-infectieuses. J'ai simplifié beaucoup et j'ai éliminé beaucoup de cellules pour ne pas être trop long.

Un deuxième aspect concerne la dérégulation du système, en particulier la survenue de maladies auto-immunes, à savoir que le système immunitaire se trompe de cible et s'attaque à ses propres constituants.

Entre les personnes atteintes de maladies auto-immunes quel que soit l'âge et des personnes âgées, il y a beaucoup de caractéristiques communes, comme la production d'auto-anticorps et un certain nombre d'autres paramètres que je ne prends pas ici en considération, mais qui suggèrent qu'avec l'âge, le système immunitaire se dérégule partiellement et limite sa capacité de contrôler les réponses auto-immunes. Cela a pour conséquences un certain nombre de pathologies auto-immunes, plus fréquentes avec l'âge.

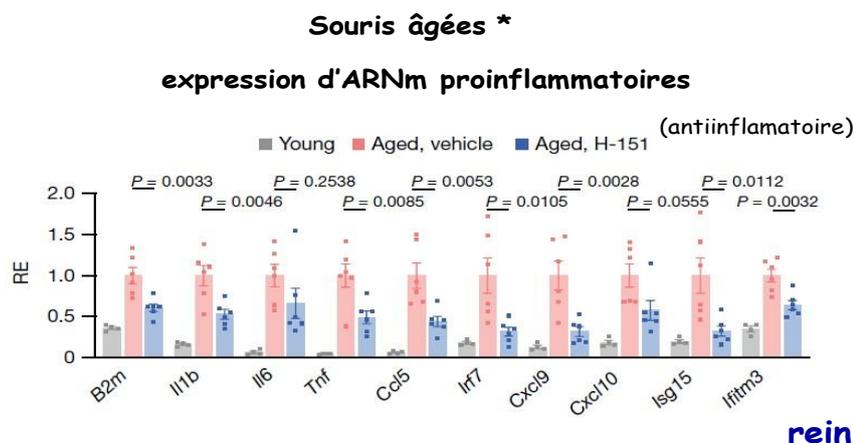
Incidence de la polyarthrite rhumatoïde



La plus caractéristique, même s'il y a un petit déclin d'incidence après 60-65 ans, c'est la polyarthrite rhumatoïde, maladie auto-immune fréquente avec l'âge avec une petite nuance toutefois. C'est vrai aussi pour d'autres maladies auto-immunes. C'est une caractéristique de pathologies inhérentes, intrinsèques au vieillissement, même s'il y a une variabilité individuelle considérable.

Maintenant, je vais de discuter les mécanismes de ce que l'on qualifie par le terme « *d'inflammaging* ». avec les données d'un article publié récemment par l'équipe du Professeur ABLASSER de Lausanne. Ce sont des données sur la souris, mais on dispose de données similaires chez l'homme. Elle a laissé vieillir les souris jusqu'à 26 mois, ce qui équivaut pour un homme à 85 ans. Elle regarde dans différents tissus, l'expression à travers l'ARN messager de la présence de molécules pro-inflammatoires ou inflammatoires. Il y a toute une série de gènes. Ci-dessous, c'est l'analyse au niveau des reins. Les souris âgées (colonnes en rose) ont des valeurs d'expression d'ARN messager très significativement supérieures aux souris de contrôle.

« L'inflammaging »



* =26 mois

MF Gulen et al, Nature 2023

Il y a une troisième colonne que je ne commente pas pour l'instant, sur laquelle je reviendrai tout à l'heure.

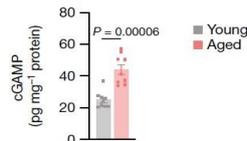
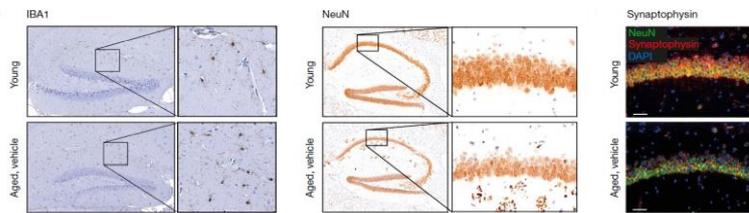
C'est vrai pour le rein, mais aussi pour tous les tissus, y compris dans le cerveau au niveau de la microglie, qui est une cellule d'origine hématopoïétique. Bien que la souris de 26 mois n'apparaisse pas malade, il y a un état pro-inflammatoire intrinsèque.

La conclusion de ces données est que c'est un phénomène général de tout le corps, des globules blancs eux-mêmes à tous les tissus.

Une conséquence possible est que cette inflammation ait un lien avec des phénomènes observés avec le vieillissement.

Une analyse de ce qu'il se passe a été faite au niveau de l'hippocampe, partie du cerveau associée à la mémoire.

Hippocampe (mémoire)



Signal proinflammatoire (lysats de cerveau)

MF Gulen et al, Nature 2023

Lien ?

Mécanisme(s) ?

Le panel du haut, ce sont les souris jeunes et celui du bas les souris de 26 mois. Si l'on compare les figures du bas avec celles du haut, à gauche ; il y a plus de taches noires dues aux cellules microgliales au niveau de l'hippocampe.

Au milieu, il y a moins de neurones dans une région précise de l'hippocampe.

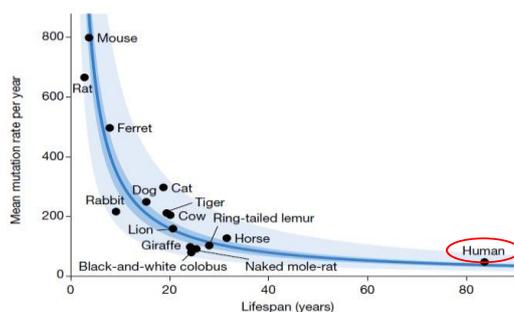
À droite, il y a moins de synapses. On pourrait dire que c'est une coïncidence et que cela ne démontre en rien un lien de cause à effet avec ce qui est observé en bas, l'état pro-inflammatoire mesuré sur une molécule précise.

Y a-t-il une corrélation ou un effet de causalité entre les deux ? J'essaierai de répondre à cette question avec prudence à la fin de mon exposé, mais il est plausible qu'inflammation et perte de fonction de l'hippocampe soient associées. Si c'est le cas, à travers quels mécanismes ? Je vais parler curieusement de mécanismes avant l'établissement du lien.

Je reviens en arrière sur un propos plus général : quelle est la base de cet état inflammatoire ? Le point principal est l'instabilité génomique cellulaire générale. Comme cela a été démontré pour les cellules de l'intestin, il y a une accumulation de mutations somatiques avec notre génome. Les mutations qui apparaissent, la plupart sont neutres, mais certaines sont susceptibles de provoquer des effets délétères. Ces mutations sont des fautes d'orthographe à l'occasion de la réplication de l'ADN ou lors de la transcription de l'ADN en ARN messager. C'est ce qui entraîne l'accumulation des lésions de l'ADN.

Taux de mutations somatiques et espérance de vie

Cryptes colorectales



A. Cagan et al, Nature 2022

Vous voyez un travail d'observation très intéressant sur la génération de ces mutations somatiques. C'est très difficile de les étudier à l'échelle unicellulaire, mais on peut le faire en étudiant les cryptes, à savoir la base de l'intestin où il y a les cellules souches.

On trouve des mutations somatiques dans différentes espèces. Il y a une forme de corrélation entre la

fréquence de mutations rapportée à une année et l'espérance de vie. L'homme a relativement peu de mutations somatiques. La souris qui vit 2/3 ans développe beaucoup plus de mutations somatiques à l'échelle de temps.

Le point le plus intéressant, mais qui n'est pas une bonne nouvelle si on cherche à contrecarrer le vieillissement : un chien de 10/12 ans, un homme de 80 ans, une souris de 2/3 ans sont à peu près équivalents en termes d'espérance de vie et de vieillissement. Ils ont à peu près accumulé le même nombre de mutations somatiques dans leurs cellules intestinales.

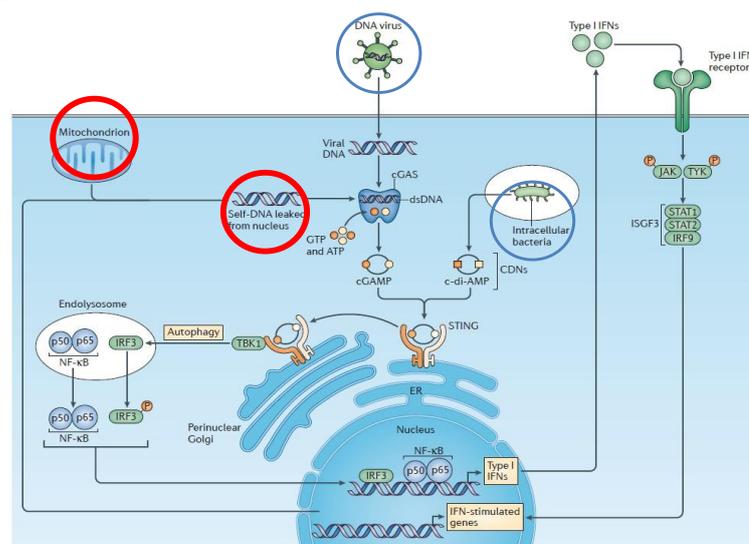
Peut-on en déduire que c'est extrapolable à toutes les cellules dans l'organisme ? Je n'en sais rien, mais c'est une hypothèse plausible.

En conclusion, le taux d'acquisition de mutations corrèle avec l'espérance de vie et vraisemblablement reflète les capacités intrinsèques de chaque espèce à réparer les lésions d'ADN. Les systèmes de correction des mutations que l'on possède, ne sont pas parfaits. L'homme corrige beaucoup mieux ses mutations que la souris, mais en accumule quand même. À 80 ans, on a environ 3 000 mutations dans ses cellules intestinales.

Souvent, ces mutations sont susceptibles de cas de n'avoir aucun effet. Dans quelques cas, elles peuvent entraîner la mort de la cellule, un dysfonctionnement ou un cancer. C'est un élément absolument essentiel du vieillissement qui sera assez difficile à combattre, pour ceux qui rêvent de prolonger l'espérance de vie.

Globalement, l'instabilité génomique s'accompagne aussi d'autres modifications du génome : le raccourcissement des télomères, des modifications épigénétiques, une mobilisation d'éléments mobiles de notre génome (transposons) et la perte de l'élasticité tissulaire que nous connaissons chez les personnes âgées. Tous ces éléments sont pro-inflammatoires.

Inflammation induite par la détection d'ADN dans le cytosol

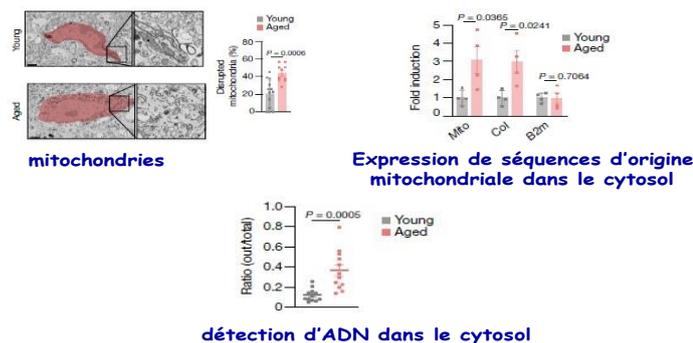


G. N. Barber,
Nature Reviews Immunol

Le rectangle bleu est schématiquement une cellule. Au milieu en bas, c'est le noyau, au sein duquel il y a l'ADN. Considérons d'abord une situation qui n'est pas celle d'une inflammation, mais d'une infection à virus à ADN (entouré d'un cercle bleu). Ce dernier infecte les cellules. Il y a l'ADN dans le cytoplasme, ce qui est tout à fait pathologique. Cet ADN libre dans le cytosol se fixe sur la molécule cGAS. C'est un détecteur d'ADN présent dans le cytosol. CGAS est une enzyme qui va induire la formation de dinucléotides, appelés cGAMP, qui va interagir avec une molécule à la surface de réticulum endoplasmique, qui s'appelle STING. L'activation de STING va entraîner une cascade d'éléments chimiques, dont la conséquence est l'induction de gènes qui codent dans les molécules inflammatoires, les interférons, mais aussi d'autres molécules. C'est un phénomène de défense immunitaire contre les infections virales ADN.

Il existe d'autres situations où on peut avoir de l'ADN présent dans le cytosol, s'il y a instabilité du génome nucléaire ou mitochondrie. Le même phénomène est déclenché de façon pathologique et non en réponse à une infection. Il est probable, que la même réponse inflammatoire soit initiée par une instabilité du génome nucléaire ou mitochondrie.

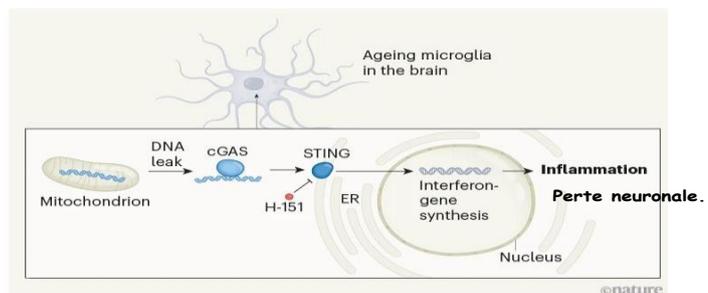
Anomalies mitochondriales et inflammation de la microglie chez les souris âgées.



MF Gulen et al, Nature 2023

Autrement dit, les mitochondries sont pathologiques et relarguent l'ADN pro-inflammatoire.

« Inflammaging » dans le cerveau de souris



B.J.L. Eggen, Nature 2023

Si je reviens dans le cerveau des souris âgées en bonne santé, on voit à gauche des mitochondries morphologiquement anormales. En haut à droite, il y a dans la microglie de ces souris des ARN correspondant à l'ADN mitochondrial. En bas, c'est l'ADN de mitochondries et relarguent l'ADN pro-

Le schéma suivant résume ce qui est observé : il y a des altérations de la microglie avec l'âge, ce qui provoque des relargages d'ADN, qui activent cGAS et STING, des molécules liées aux interférons et d'autres extrêmement pro-inflammatoires qui peuvent sans doute

participer à des pertes neuronales, même si cela reste à démontrer. Ce qui est exact sans doute pour le cerveau de souris peut l'être pour d'autres tissus et participe de manière générale à la sénescence.

Schématiquement, dans une cellule, quelle que soit sa nature, chez un animal jeune, la situation est la suivante : il y a de l'ADN dans le noyau, des systèmes dans le cytosol de contrôle et de destruction de l'ADN s'il en passe dans le cytosol. Il n'y a pas d'inflammation car la molécule cGAS ne détecte pas d'ADN cytosolique.

Avec l'âge, il peut y avoir un relargage de fragment d'ADN qui active ce système inflammatoire de façon chronique et potentiellement délétère.

Quant aux conséquences, chez l'homme ou l'animal jeune, il ne se passe pas grand-chose, puisqu'il n'y a pas de relargage, donc pas d'anomalie génomique provoquant ces perturbations. En revanche, en situation d'âge élevé, les largages d'ADN, provoquent une sénescence cellulaire avec des effets de blocage, de prolifération de cellules anti-cancéreuses ou une inflammation excessive. Les fonctions tissulaires sont alors diminuées avec un effet qui peut s'étendre à des cellules adjacentes.

De façon un peu schématique, il peut être considéré qu'avec l'âge, il y a le développement à cet état inflammatoire lié aux anomalies génomiques et que cet état inflammatoire participe du vieillissement. En parallèle, il participe aussi à des pathologies chroniques. Il y a un effet cumulatif, qui *in fine*, retentit sur le vieillissement et les pathologies qui lui sont associées. Ceci s'applique à différents tissus, peut-être au cerveau ainsi qu'à d'autres organes.

Je pense qu'il y a les moyens de mieux comprendre et d'agir sur cet effet d'« *inflammaging* »

- Les syndromes de vieillissement accéléré d'origine génétique ou autres : l'analyse fine moléculaire est susceptible de nous faire mieux comprendre ces processus,

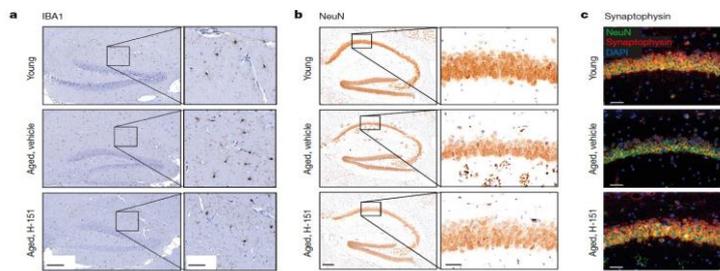
- Les différents systèmes cellulaires par lesquels nous réparons les lésions d'ADN : comment cela fonctionne en fonction de l'âge ? Cela reste à étudier avec précision.

- Les voies de l'« *inflammaging* » : je vous ai montré une voie qui passe par l'activation de la cellule STING et la production notamment des interférons. Évidemment, il y a d'autres voies.

- Les mécanismes de sénescence : au sein d'une même cellule, il y a des effets en « trans », à savoir des effets de diffusion des molécules qui méritent d'être étudiés.

Au-delà de comprendre, est-il possible d'imaginer agir et freiner l'« *inflammaging* »? Certainement pas d'allonger la durée de vie dans ses limites physiologiques mais peut-être chez des personnes qui ont un vieillissement accéléré ..

Effet de l'administration d'un inhibiteur de STING sur l'hippocampe (mémoire)



**Prudence dans l'interprétation !!
(de la souris à l'homme...)**

M.F. Gulen et al.,
Nature 2023

Je reviens aux souris âgées du Professeure ABLASSER concernant l'hippocampe : il y a plus de microglie, moins de neurones, moins de synapses. Lorsqu'elle traite ses souris avec des molécules chimiques qui inhibent la molécule STING, l'effet est plutôt tangible, statistiquement significatif et assez net avec une réduction de la microgliose (à gauche), la préservation raisonnable du nombre de neurones dans cette région de l'hippocampe (au milieu) et pareil pour les synapses (à droite).

Si on inhibe génétiquement STING, on a aussi cet effet. Cela a bien une relation de cause à effet, dans ce modèle de souris âgée, entre inflammation *via* cette molécule STING et la perte de neurones au niveau de l'hippocampe, donc peut-être de la mémoire. Y a-t-il là une source thérapeutique ? Méfiance et prudence, car les souris ne sont pas des hommes ! Par ailleurs, inhiber de façon prolongée la molécule STING exposerait à des risques infectieux majeurs.

Cette immunosénescence est extraordinairement hétérogène d'une personne à l'autre, pour toute une série de caractéristiques, génériques évidemment mais aussi des conditions de vie, sociétales et environnementales, des individus eux mêmes, et sans doute d'autres considérations d'exposition.

Pour les personnes dont l'apparition de pathologies liées à l'âge est prématurée, avant 80 ans ; contrairement aux personnes comme Mme CALMENT qui vivent 122 ans et qui ont une situation probablement plus bénéfique ; il y a des phases cliniquement indétectables et des phases avec des pathologies avérées et de nature multiple, touchant plusieurs tissus.

L'enjeu pour ces personnes serait d'essayer d'intervenir pour retarder ces processus de vieillissement. Est-il possible de l'imaginer ?

Il y a des débuts de piste dans ce sens : détecter, par exemple, des biomarqueurs sanguins de vieillissement prématuré.

Je n'ai pas la réponse à ces questions, mais c'est un enjeu intéressant de la recherche sur le vieillissement et spécifiquement concernant le système immunitaire.

(Applaudissements)

Antoine TRILLER Merci beaucoup pour cette conférence. Je dois dire que c'est un point de vue sur le vieillissement qui est rarement mentionné.

Marc BONNEVILLE Jean-Laurent CASANOVA a démontré l'émergence d'auto-anticorps anti-interféron de type 1, notamment chez les personnes âgées. N'est-ce pas finalement aussi un beau lien entre « *inflammaging* », immunosénescence et auto-immunité ?

Alain FISCHER C'est une bonne question d'actualité pour les immunologistes. Jean-Laurent CASANOVA a démontré qu'une fraction, autour de 20 %, des patients âgés qui mourraient du COVID avaient dans leur sérum des anticorps qui neutralisent l'interféron, qui est un inhibiteur important de l'immunité antivirale. Il suggère lui en est certain, moi je suis plus dubitatif, qu'il y a un lien entre la neutralisation d'interféron et une susceptibilité accrue au COVID. Il y a d'autres anticorps et d'autres médiateurs du système immunitaire, comme ceux associés à des pathologies sévères chez les sujets âgés.

Il est possible que ce soit l'expression d'un système de régulation dans un contexte où l'auto-immunité existe, mais il peut y avoir un équilibre entre utiliser des auto-anticorps pour limiter « *inflammaging* » et un risque infectieux. Au-delà des auto-anticorps, il y a peut-être d'autres phénomènes qui interviennent entre risque infectieux versus inflammation.

Marc BONNEVILLE On a affaire à une boucle de rétroaction classique qui peut effectivement, si la voie de l'interféron de type 1 est impliqué dans l'« *inflammaging* », expliquer aussi que la prévalence d'auto-anticorps anti-inflammatoires soit bien plus élevée que vis-à-vis d'autres médiateurs.

Alain FISCHER C'est vrai que cela peut arriver brutalement et intensément dans des contextes infectieux pouvant déclencher une réponse auto-immune.

Gérard CORNET Quel est le rôle de l'alimentation avec l'âge pour la prévention de la sénescence ? Qu'en est-il de la vitamine C en supplémentation ? J'ai un ami à la faculté de médecine qui m'avait dit de prendre de la vitamine C, au moins 1000 unités par jour, car cela protégerait bien qu'elle soit en partie éliminée.

Alain FISCHER Il n'y a absolument aucune évidence qu'une absorption massive de vitamine C apporte quoi que ce soit. C'est vrai pour toutes les vitamines. Pour certaines, c'est même dangereux. Ce qui est sûr est qu'il ne faut pas être carencé. Les carences vitaminiques comme les carences protéiniques retentissent sur le système immunitaire, comme sur des fonctions biologiques. À partir du moment où on n'est pas carencé, il n'y a guère d'effet. Le seul effet indirect si vous mangez de la nourriture riche en graisse est de favoriser le processus de vieillissement. Il n'y a pas de lien avec des vitamines ou d'autres substances diététiques.

Gérard CORNET Et par rapport à l'alimentation ?

Alain FISCHER Il ne faut pas manger trop de graisse, ce qui est une banalité absolue. Il n'y a rien de spécial par rapport à un vieillissement que je sache.

Jean-Luc ROGER J'ai entendu dire qu'on avait réussi à doubler la durée de vie des souris. Êtes-vous au courant de cela ?

Alain FISCHER Doubler la vie, je ne pense pas qu'on soit arrivé à ce résultat. Il y a en effet une gêne qui permet d'augmenter un peu la durée de vie des souris. Mais ce genre d'expérience s'accompagne d'effets secondaires assez importants. Il faut être extrêmement prudent. La transposition à l'homme est un fantasme total, ne serait-ce qu'à travers l'accumulation de mutations somatiques. À moins que vous trouviez le moyen de prévenir l'accumulation de ces mutations somatiques, mais ce n'est pas pour

demain. Nos cellules vieillissent inéluctablement. On peut jouer sur beaucoup de facteurs liés au vieillissement prématuré, qu'il soit biologique ou de nature socio-économique, mais on ne prolongera pas l'espérance de vie. Madame CALMENT n'aurait pas pu vivre plus que 122 ans.

Antoine TRILLER Les rats-taupes vivent extrêmement longtemps avec des métabolismes très abaissés. 30 ans, c'est très long pour des rats.

Alain FISCHER Ils sont sur la courbe. Ils ne se différencient pas des autres espèces animales.

LE VIEILLISSEMENT ET SES ENJEUX EN MATIERE DE SANTE ET D'AUTONOMIE

Emmanuelle CAMBOIS

INED – Institut de la longévité des vieilleses et du vieillissement

Antoine TRILLER Nous passons à la communication suivante d'Emmanuelle CAMBOIS sur le vieillissement et les enjeux en matière de santé et d'autonomie, une approche sociodémographique. Cette question pose le problème de l'exposition, du champ social et de tout ce qui, extérieur, peut influencer le vieillissement. Au fond, c'est tout ce qui constitue l'exposome, à savoir tout ce à quoi est exposé un individu au cours de sa vie. Emmanuelle Cambois est directrice de recherche à l'INED. Depuis 2018 elle dirige l'ILVV (Institut de la longévité des vieilleses et du vieillissement)

Emmanuelle CAMBOIS



Merci pour cette invitation et le partage des savoirs en franchissant la frontière des sciences humaines et sociales.

Je suis démographe en santé publique, épidémiologie, à la croisée de ces disciplines. J'ai une approche populationnelle, générationnelle en tant que démographe. Je m'intéresse aux parcours de vie des personnes.

Il a été évoqué le doublement de l'espérance de vie. Pour celle de l'homme, cela a fonctionné, mais il a fallu attendre deux siècles. Ce n'est pas réellement la durée de vie qui a été augmenté, c'est une moyenne. Ce défi a été réalisé en faisant d'abord baisser la mortalité aux jeunes âges. C'est tout d'abord en luttant contre la mortalité infantile qu'on a peu à peu gagné

sur la mortalité.

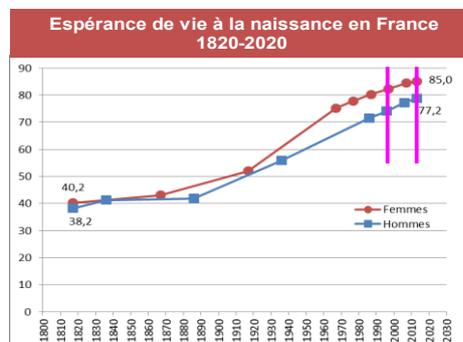
Dans les dix dernières années, les chiffres de l'INSEE montrent à quel âge les gains d'espérance de vie ont été faits. Dorénavant, parce que la mortalité prématurée avant 70 ans est très faible, les gains d'espérance de vie dans les années récentes sont

au plus grand âge. Entre 1997 et 2017, c'est plus de la moitié des années gagnées chez les femmes après 70 ans et plus de la moitié après 60 ans chez les hommes.

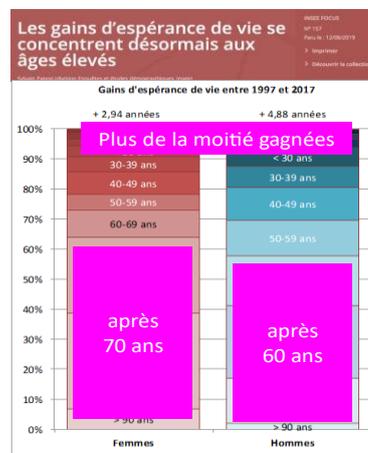
Avec ce gain de longévité, il y a eu dans la population l'émergence de groupes d'âge élevé. De 1820 à 2020, on est passé de 2 millions à 14 millions de personnes âgées de plus de 65 ans. Parmi elles, la moitié ont 75 ans. Un tiers de ces plus de 75 ans ont au moins 85 ans. La structure d'âge de la population vieillit et celle de la population âgée également.

L'espérance de vie a doublé en 2 siècles en France

... des années de vie gagnées aux âges élevés



Source : INSEE



On voit aussi qu'on atteint des âges extraordinaires. Jeanne CALMENT été évoquée dans la présentation précédente. Aujourd'hui, nous observons des records de longévité dans le monde. Ce n'est pas spectaculaire en termes d'effectifs, mais la recherche s'intéresse beaucoup à ces cas. Vous avez peut-être entendu parler des supercentenaires, personnes ayant atteint l'âge de 110 ans et des semi-supercentenaires, ceux qui ont plus de 105 ans.

Des études démographiques visent à essayer de comprendre ce qui va faire basculer ces personnes extrêmement âgées et connaître la forme de la courbe de mortalité à ces très grands âges. C'est loin d'être anecdotique, car c'est avec cette compréhension de l'évolution du risque de mortalité avec l'âge qu'on identifie où se trouvent ces processus de vieillissement pathologique et comment ils évoluent au cours du temps.

Une autre manière de représenter ce vieillissement est de regarder la pyramide des âges en 2020 et les projections pour 2050. Je ne vais rien vous apprendre, en France, nous avons un gonflement de la pyramide des âges par le haut. À la fois, l'espérance de vie augmente et des effectifs très nombreux des générations du baby-boom atteignent ces âges.

Le vieillissement de la population est une dynamique. Aujourd'hui, les plus de 65 ans représentent 21,5 % de la population, ce qui fait co-exister plusieurs

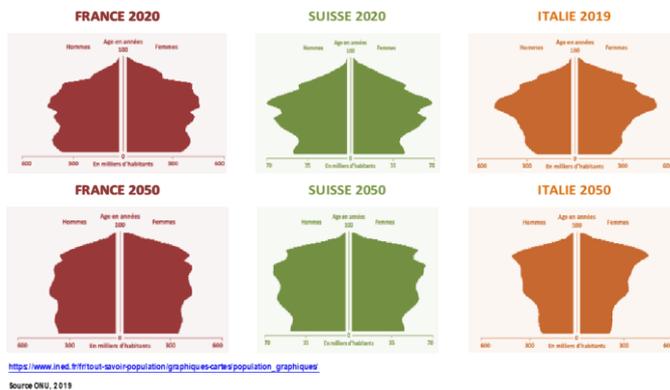
génération. En 2050, la part des plus de 65 ans est estimée à 27 %. Vont venir accompagner ces générations, les quadragénaires et quinquagénaires d'aujourd'hui. À partir de 2050, on aura la suite des baby-boomers, qui s'étendent jusqu'en 1973, ils vont vivre avec les premières générations de baby-boomers.

Ce vieillissement de la population est inéluctable. C'est mécanique. On ne parle pas de la fécondité. Pour l'instant, c'est avec les effectifs présents aujourd'hui.

Par rapport aux processus de vieillissement exposés jusqu'à présent aujourd'hui, nous allons regarder la diversité des situations, des histoires que ces générations ont vécues et qui vont coexister dans la population communément appelée la population âgée.

Un vieillissement inéluctable de la population

Diversité des vieillissements dans le monde



En comparant les pyramides pour des pays très voisins, on mesure comment les histoires des pays amènent à des situations extrêmement variées, malgré la proximité géographique.

Ce qui est intéressant pour les chercheurs c'est d'essayer de séparer ce qui relève du vieillissement qui est simplement l'expression de l'avancée en âge, de la

longévité, à savoir comment on arrive à ces très grands âges. Quels processus biologiques et environnementaux permettent d'atteindre ces âges ou de survivre à ces grands âges ?

Enfin, nous nous intéresserons aux conditions dans lesquelles on arrive à ces âges en termes de santé, de conditions de vie et socio-économiques.

Ces pyramides des âges nous permettent d'observer comment s'articulent les processus de vieillissement individuel et la manière dont ils s'inscrivent dans un vieillissement démographique et dans l'évolution des composantes de la population.

Si on passe du vieillissement de la population au vieillissement individuel, on peut se demander ce qui fait qu'on vive plus longtemps. En effet, l'espérance de vie à 65 ans est passée d'un peu plus de 12,1 ans à 16 ans en quelques années.

Les démographes proposent une autre manière de voir les choses et de regarder à quel âge on vit ces 12,1 années restant à vivre des personnes qui avaient atteint 65 ans dans les années 50. Cela s'appelle l'âge prospectif. Sur le graphique, vous

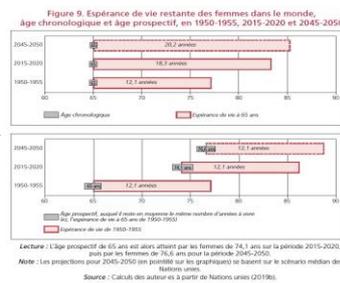
Du vieillissement de la population au vieillissement individuel

Vivre plus longtemps...

Plus d'années à vivre...

Appréhender 65 ans en âge « prospectif »
Le temps restant à vivre

Septuagénaires d'aujourd'hui
Sexagénaires d'après-guerre ?



Vivre autrement !

voyez que l'espérance de vie de 12,1 ans est atteinte aujourd'hui par les personnes qui ont 74 ans.

On est donc passé d'une espèce d'âge représentant les populations de 65 ans à celles de 75 ans. Les septuagénaires d'aujourd'hui remplacent les sexagénaires de l'après-guerre. Évidemment, c'est simpliste,

Cette figure est très simpliste puisque si je reviens à ce que je disais précédemment, on voit la différence dans ces générations et le fait que vivre plus longtemps, c'est de vivre aussi autrement.



Voici une représentation du vieillissement qui a beaucoup circulé dans l'imagerie de l'escalier du XVIe siècle. Vous voyez comment on qualifie les âges de la vie. Je ne sais pas si je dois vous signaler à partir de quel âge on est dans la décrépitude, l'âge caduc ! Les centenaires ici, c'est l'âge de l'enfance et de l'imbécillité.

Voilà comment était représentée cette espèce de boucle inéluctable.

Heureusement, nous sommes aujourd'hui sortis de cette vision et on s'applique à voir les choses autrement.

En démographie, l'allongement de l'espérance de vie est le fait d'étirer les différents âges de la vie qui s'accompagnent d'une modification des comportements. La diversification des parcours vient du fait que l'on vit plus longtemps et que dans chaque période de vie qui s'étire, on aura des multitudes de possibilités de parcours.

La période d'étude et de formation s'étend pour certains ou reste au même niveau que dans les décennies précédentes pour d'autres. Il y aura une multitude de situations d'entrée en activité professionnelle, en conjugalité, en parentalité ; ce qui va donner une multitude de vies familiales, professionnelles et sociales dont on connaît aujourd'hui la diversité par rapport à quelques décennies auparavant, des vies conjugales avec la montée des divorces aux âges assez élevés, puis des remariages ou le fait de se remettre en couple sans cohabiter. C'est une multiplication des formes de conditions de vie aujourd'hui, sans parler de la diversité des fins de vie.

On voit aujourd'hui la manière dont, selon ses capacités, ses réserves et ses ressources, on aura des trajectoires de maladies et de fin de vie extrêmement variées d'un individu à l'autre.

Aujourd'hui, nos plus âgés sont beaucoup plus souvent diplômés que dans les décennies précédentes. La part des personnes les moins instruites dans les populations européennes âgées entre 2010 et 2019 est en réduction.

Les populations âgées sont aussi de moins en moins pauvres, même s'il existe un problème de pauvreté chez les plus âgés. La part qu'ils représentent a diminué au fil du temps. Le taux de pauvreté s'est abaissé chez les plus âgés comme chez les retraités.

On vit plus souvent chez soi. Pour rappel, l'INSEE montrait qu'un centenaire sur deux vit encore chez lui.

Lorsqu'on vit chez soi, on vit plus souvent en couple. L'augmentation de l'espérance de vie des hommes a réduit la période de veuvage des femmes et on vieillit donc à deux plus souvent.

On vit moins souvent en ménage intergénérationnel, mais plus souvent en couple et plus souvent seul chez soi.

Un article dans « *Population* » contient de nombreuses informations sur les évolutions démographiques de cette population âgée. Je pourrais l'illustrer par bien d'autres indicateurs.

Celui qui nous intéresse aujourd'hui est l'état de santé dans lequel on vieillit.

Quelle que soit la manière dont on mesure la santé, il y a un accroissement de la prévalence avec l'âge. La problématique du vieillissement, c'est plus de personnes qui arrivent à des âges où le risque de survenue de maladie est plus important, ce qui augure d'un nombre important de personnes ayant besoin de soins.

Mais il y a aussi de « nouvelles » pathologies, c'est-à-dire celles qui ne se produisaient pas par le fait que l'on mourait bien avant qu'elles puissent survenir.

Il y a aussi l'accroissement de la probabilité de survie avec des maladies invalidantes, qui amène à des situations de comorbidité et de survie avec des handicaps de plus en plus élevés ; si bien que l'on arrive à un vieillissement de personnes dans des situations de santé particulièrement complexes.

C'est ce qui faisait dire à l'OMS en 1984 qu'il était important d'ajouter des années à la vie, mais qu'il ne fallait pas oublier d'ajouter de la vie aux années et de porter l'attention sur le fait qu'il était nécessaire d'organiser, de planifier les besoins individuels et institutionnels, de savoir qui allait s'occuper des soins à apporter à une population grandissante avec de tels besoins. Doit-on compter sur la solidarité intergénérationnelle, intragénérationnelle ? Doit-elle relever des familles ou de l'État ? Quelle politique doit-on adopter pour vieillir en bonne santé et éventuellement rester actif en emploi avec cette dynamique démographique ?

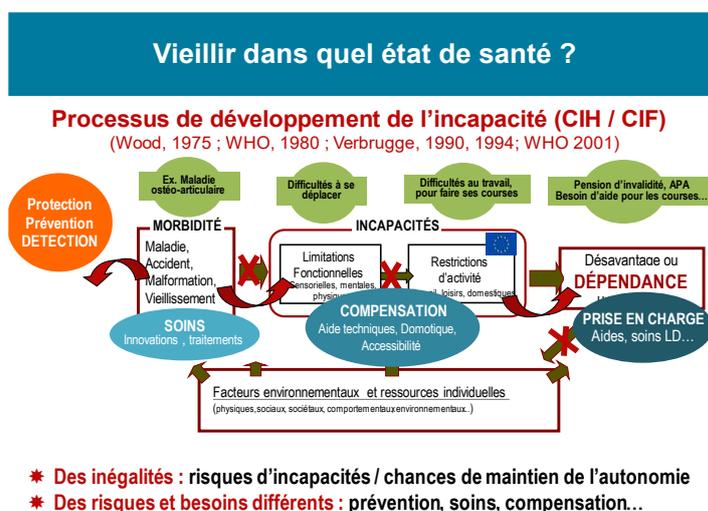
Comment mesure-t-on la santé en sciences sociales ?

On utilise des enquêtes en population générale et on observe les différentes étapes du processus de développement de l'incapacité qui a été publié par l'OMS dans le cadre de la classification internationale. Il décrit ce processus de la façon suivante :

- D'abord les maladies, par exemple ostéoarticulaires, qui vont donner des incapacités avec des conséquences objectives sur le fonctionnement des personnes au point de vue sensoriel, mental ou physique (bien entendre, bien voir, se déplacer).
- Selon leur gravité, ces limitations fonctionnelles vont gêner les activités du quotidien et engendrer des restrictions d'activité. Selon l'âge et les occupations, cela peut être des restrictions dans les activités professionnelles, dans les activités de loisirs, dans les activités domestiques. Pour les cas les plus sévères, ce sera des difficultés à réaliser des activités de soins personnels, qui rapprochent de ce que l'on appelle les situations de dépendance.
- Ces difficultés peuvent conduire à ce que l'OMS appelait le désavantage social ou la restriction de participation. C'est ce qu'on appelle communément le handicap quand l'état de santé des personnes les contraint dans leur vie quotidienne et les conduit à dépendre d'une autre personne ou d'une pension pour pouvoir maintenir leur activité de la vie quotidienne.

Il est intéressant de décomposer ce processus parce que les facteurs intrinsèques, les ressources et la santé, mais aussi les facteurs environnementaux, sociaux jouent sur chacune des étapes de ce processus. Il faut étudier le processus biologique qui amène à ces pathologies, aussi regarder dans quelle mesure ces pathologies ont des répercussions dans le fonctionnement des personnes au quotidien.

Il faut aussi avoir en tête que les situations de dépendance ou les restrictions d'activité vont elles-mêmes avoir un effet sur vos conditions de vie et qu'il est assez difficile parfois de démêler ce qui est lié à l'impact des conditions de vie sur le processus d'incapacité ou sur le fait que lorsqu'on est en mauvaise santé, on a moins de chance de trouver un travail, de pouvoir subvenir à ses besoins financièrement. Là aussi, une boucle s'autoalimente et il convient de casser cette auto-alimentation.



Ce processus est intéressant parce qu'il montre des inégalités dans les risques d'entrer en incapacité ou dans les chances de maintenir son autonomie. Puis, il est intéressant parce qu'il relève de politiques publiques de différents types :

- Comment prévenir, protéger, détecter les pathologies et intervenir suffisamment tôt pour qu'elles ne surviennent pas ?

- Comment les soigner et les traiter éventuellement pour en guérir ou pour en diminuer les risques qu'elles conduisent à des gênes fonctionnelles ?
- Une fois que l'on rentre dans le processus, comment faire pour que les limitations fonctionnelles ne viennent pas entraver les activités du quotidien et permettent de maintenir son autonomie ?

Nous sommes là plutôt dans l'ordre des politiques de compensation, d'aide technique, d'innovation technologique, de domotique, d'accessibilité qui vont conduire, pour toute la partie de la population qui n'a pas pu se prémunir de ces pathologies. Il y aura une expression, une extériorisation par des limitations fonctionnelles, à maintenir une activité et à limiter le risque de devoir dépendre de l'aide et de l'assistance de quelqu'un.

Pour les personnes qui passent dans ce besoin d'aide ou d'assistance, comment faire pour apporter une prise en charge suffisamment pertinente et spécifique d'aide de soin de longue durée afin que la situation de dépendance ne contamine pas toutes les activités de la vie quotidienne, laisse un certain niveau d'autonomie et surtout casse ce phénomène d'entrer dans le circuit de diminution des ressources individuelles ? On parlait tout à l'heure de surdité et d'exclusion sociale. L'exclusion sociale est aussi un facteur de risque de développement d'autres pathologies ou de moindre chance de faire avec.

Tel est l'enjeu de cette vision des différentes étapes du processus de développement de l'incapacité.

Une fois que j'ai posé ces définitions, combien d'années vit-on en bonne ou mauvaise santé ?

Je fais partie de l'équipe qui travaille sur ces indicateurs d'espérance de vie avec et sans incapacité.

Quelques chiffres relatifs à l'espérance de vie des hommes à 65 ans en 2015. Nous distinguons les années vécues avec un problème de santé et sans problèmes de santé.

Pour les activités élémentaires de la vie quotidienne, avoir des difficultés à faire sa toilette, à se nourrir, c'est évidemment les situations les plus complexes, celles qui sont les moins durables dans l'espérance de vie. Nous constatons que cette dépendance concerne trois ans de l'espérance de vie totale pour les hommes et de cinq ans chez les femmes.

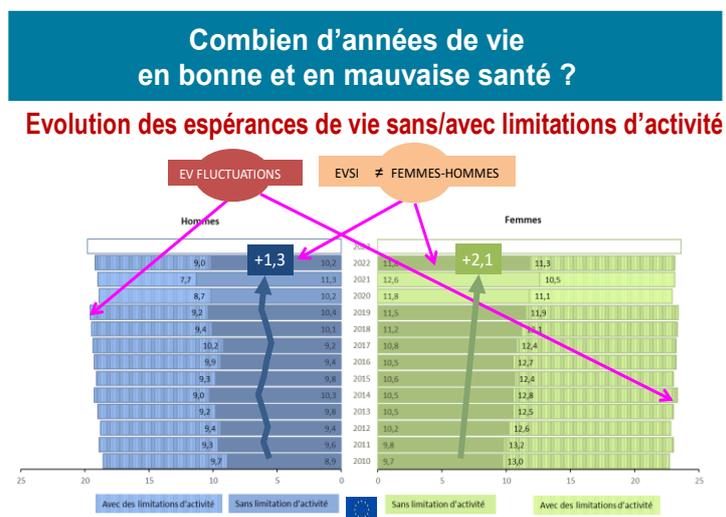
Si nous prenons l'indicateur européen qui retrace les gênes dans les activités quotidiennes à cause d'un problème de santé, nous avons plus d'années de vie concernées car la définition est un peu moins sévère. Pour cet indicateur, on passe en moyenne, quand on atteint 65 ans, à 10 ans chez les hommes et 13 ans chez les femmes avec des limitations d'activité.

Quand on regarde les limitations fonctionnelles, motrices, sensorielles ou cognitives, on observe des différences femmes/hommes assez marquées. Les difficultés motrices occupent beaucoup plus des années de vie des femmes que des hommes à ces âges.

Concernant le sensoriel et l'audition, c'est à peu près le seul problème de santé fonctionnel qui est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes. Mais les derniers chiffres en population semblent montrer que le phénomène augmente chez les femmes à partir de 50 ans. Là aussi, ce sont des données à surveiller en population générale.

Les femmes vivent plus longtemps que les hommes, mais nous constatons quand nous étudions l'espérance de vie sans incapacité que les années de vie supplémentaires des femmes ne sont pas des années uniquement de bonne santé ; elles vivent aussi plus longtemps avec des incapacités, qu'elles soient des troubles fonctionnels ou des restrictions dans les activités.

Comment cela évolue dans le temps ? Je vous montre ici l'indicateur européen de limitation dans les activités du quotidien. Cet indicateur est calculé annuellement et est assez intéressant pour suivre cette tendance.



Je vous ai mis la tendance de 2010 à 2023. Nous n'avons pas encore les chiffres sur la santé pour 2023, nous n'avons que l'espérance de vie. C'est pourquoi la barre est restée incolore.

Nous constatons d'abord des fluctuations de l'espérance de vie. Comme on gagne des années de vie aux âges les plus élevés, les phénomènes récurrents que sont les gripes, les vagues de chaleur et de froid viennent percuter les populations âgées dont on a vu tout à l'heure qu'elles étaient plus vulnérables. Il y a donc des fluctuations légères chaque année de cette espérance de vie. Nous l'avons observé en 2015 où toute l'Europe a été touchée par des épisodes sanitaires qui ont fait perdre quelques mois d'années de vie. On voit l'effet du Covid. J'ai mis ces années-là en clair parce que la qualité des données collectées ne sont peut-être pas comparables avec celle des années normales.

Nous constatons que l'espérance de vie fluctue, mais avec une distinction entre les femmes et les hommes. Chez les femmes, l'espérance de vie sans limitation d'activité, quelle que soit la fluctuation de l'espérance de vie, est sur une tendance d'augmentation. Elles ont gagné deux années sans limitation d'activité entre 2010 et 2022.

Chez les hommes, la réponse à ces fluctuations de l'espérance de vie est un peu propre à chaque année. Il y a une fluctuation et les processus de vieillissement en santé sont différents pour les femmes et pour les hommes. Il faudra aller rechercher quelles peuvent en être les explications.

Examinons ce qui peut différencier nos groupes de populations d'un point de vue des maladies. Les chiffres de l'OMS sont de 2008, mais sont très illustratifs du fait que femmes et hommes ne sont pas exposés aux mêmes maladies. Quel que soit leur fonctionnement biologique, nous observons que les hommes ont plus que les femmes de maladies cardiaques et cardio-vasculaires de par leurs conditions de vie et leurs pratiques liées à la santé. Les femmes ont en revanche plus de troubles musculosquelettiques. Les femmes déclarent aussi plus de troubles anxiodépressifs. Les hommes ont plus de diabète et d'accidents.

Ceci montre que les différences d'espérance de vie des hommes et des femmes sont liées aux pathologies qu'ils développent.

Concernant les incapacités, nous constatons que si nous voulons regarder les liens entre les pathologies et l'incapacité, chez les hommes, il y a une très forte contribution des maladies cardio-vasculaires plus que chez les femmes. Chez les femmes, c'est une très forte contribution des troubles musculosquelettiques aux incapacités qu'elles déclarent. Il y a aussi une plus grande attribution de ces incapacités aux troubles anxiodépressifs et chez les hommes, aux accidents.

Ce qui a été appelé un paradoxe pendant longtemps, le fait que les femmes vivent plus longtemps, mais en moins bonne santé, s'explique par la nature des pathologies qu'elles développent. Les femmes souffrent plus de maladies qui sont peu létales, mais très invalidantes, les troubles musculosquelettiques et anxiodépressifs. Les hommes déclarent des maladies fortement létales plus fréquemment que les femmes et survivent moins avec ce type de pathologies, certes invalidantes, mais aussi avec des pronostics de vie plus faibles.

Si nous répétons cette méthodologie pour regarder ce qu'il se passe selon les niveaux d'instruction, nous constatons que les moins instruits, les moins favorisés cumulent à la fois les maladies invalidantes et les maladies létales. Cette double peine est en fait l'effet combiné de ces maladies auxquelles ils sont exposés.

J'aimerais commenter quelques résultats d'études.

Nous avons observé ce qu'il se passait parmi les hommes et les femmes de plus de 60 ans qui déclarent des limitations fonctionnelles qui conduiront à des gênes dans leurs activités.

Nous avons regardé les environnements de ces hommes et ces femmes, s'il y a des commerces à proximité, si les trottoirs et les zones piétonnes sont bien aménagés, s'il y a des bancs sur leur parcours pour leurs activités, s'il y a des escaliers entre leur domicile et la rue. Nous avons regardé si les personnes avaient des difficultés pour effectuer les activités extérieures ; aller faire les courses, aller voir des amis, prendre les transports en commun. Nous comparons les populations qui ont un environnement favorable et celles qui n'en ont pas.

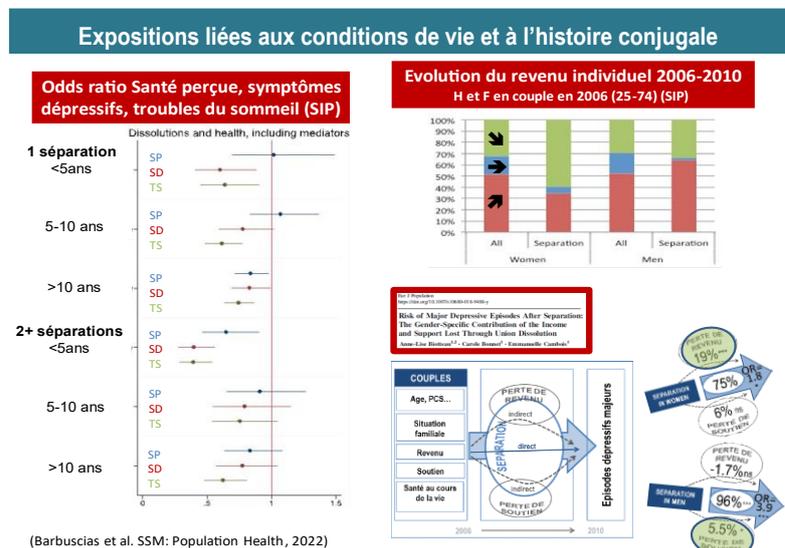
Nous constatons que les personnes âgées de plus de 60 ans qui ont des limitations fonctionnelles réalisent plus souvent seules leurs activités extérieures et sans difficulté lorsque les zones piétonnes sont adaptées. En revanche, elles sont plus aidées en l'absence de commerces à proximité et lorsqu'il y a des marches entre le domicile et la rue.

On voit ici la manière dont on peut agir à tous les stades de ce processus.

D'inégales jeunesse, d'inégales vieillesse. Cela reprend l'exposé du Pr Fischer. Il y a des expositions tout au long de la vie et certaines recherches montrent qu'elles peuvent s'accumuler tout au long de la vie.

De multiples corrélations sont faites entre les parcours de vie et la santé aux âges élevés. On a montré combien des parcours qui ont commencé dans des professions peu qualifiées, des parcours hachés par des périodes de chômage et d'inactivité, des carrières stagnantes par rapport à des carrières en promotion jouaient sur la santé plus tard, qu'elle soit mentale ou physique. Ces trajectoires sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes et nous commençons à dessiner la manière dont les parcours de vie peuvent expliquer les résultats que nous observons.

Nous voyons des différences quand nous articulons carrière et vie familiale. Certaines trajectoires spécifiques montrent qu'il peut y avoir des difficultés d'articulation vie familiale/vie professionnelle qui jouent sur le long terme.



Cette diapositive fait le lien entre avoir connu des séparations, des divorces et différents troubles de santé à long terme, du sommeil, anxiodépressifs. Des liens existent en fonction du nombre de séparations par exemple.

Après une séparation, les femmes deviennent plus pauvres que les hommes et lorsqu'on regarde leurs troubles

dépressifs, ceux-ci s'expliquent à 20 % par les situations de perte de revenus qui engendrent de l'anxiété dans la manière de rétablir la situation.

Il y a tout ce qui se joue avant l'entrée dans des maladies et dont on a beaucoup parlé tout à l'heure, mais aussi tout ce qui peut se jouer pour éviter que ce « *Disablement Process* » se déroule et que l'on puisse accompagner et préserver l'autonomie en ayant des stratégies de compensation à la fois sur l'ensemble du parcours de vie et dans la manière de prendre en charge les troubles fonctionnels et les restrictions d'activité qui touchent les uns et les autres.

(Applaudissements.)

Antoine TRILLER Merci beaucoup pour cette présentation qui, au fond, remet dans un contexte général l'ensemble des interventions que nous avons eues aujourd'hui. D'ailleurs, quand on regarde les courbes qui représentent l'incapacité, c'est toute la parabole de la vie que je trouve intéressante.

Une intervenante Quelle est l'influence de la cigarette et de l'alcool sur ces populations ? Ces facteurs sont-ils déterminants pour bien vieillir ?

Emmanuelle CAMBOIS Cela fait bien sûr partie des facteurs influant sur la santé. Il y en a beaucoup d'autres. Des dynamiques font qu'aujourd'hui, la consommation de tabac diminue chez les hommes et augmente chez les femmes, les plus instruites notamment. Il y a des phénomènes de diffusion des pratiques qui sont différentes. Chez les femmes, cela augmente un peu, mais au fil des générations, pas forcément à des niveaux aussi élevés que chez les hommes.

Il y a aussi le problème de la consommation d'alcool qui a augmenté chez les femmes.

Mais ce sont des facteurs parmi tous les autres, comme l'accès ou le recours au système de santé. La prévention et la détection qui pourraient permettre un traitement approprié sont inégalement réparties dans la population. De même, les expositions tout au long de la vie, qu'elles soient résidentielles ou professionnelles, sont aussi des facteurs qui influencent l'état de santé ou le vieillissement.

Gérard CORNET Je viens de sortir d'un projet de prévention santé efficace, e-VITA Europe/Japon.

Le Japon met en place une politique de prévention tout au long du parcours de la vie dès les premières années. En France, on découvre seulement la prévention et votre exposé montre que finalement, un enjeu majeur de la prévention est l'éducation et la formation.

Comment faire avec une population qui reste pauvre, avec des jeunes qui sont exposés à la drogue ? Ce sera un vrai problème de société. Qu'en pensez-vous ?

Emmanuelle CAMBOIS Ma dernière diapositive visait justement à voir comment adapter la société au vieillissement démographique, terme beaucoup plus ambitieux et plus à la hauteur des enjeux que d'envisager le « bien vieillir » qui est une forme de vision parcellaire de ce qu'est le vieillissement démographique.

Le handicap lié au vieillissement : Implication pour la protection sociale

Comment adapter la société au vieillissement ?

- ✓ **Contenir les évolutions/dispertités d'années de mauvaise santé :**
 1. PROTECTION : expositions, maladie, chute, exclusion
 2. PRÉVENTION : (inégalités) ressources et besoins
 3. SOINS ET PRISE EN CHARGE : des situations de perte/manque d'autonomie
- ✓ **Envisager les conditions de la vieillesse à l'aune des parcours de vie :**
 1. CE QUI EXPOSE, CE QUI PROTÈGE des risques de santé à tous les âges de la vie
 2. CE QUI CONTRIBUE À FREINER les conséquences néfastes des maladies
- ✓ **Envisager les besoins au-delà des soins de santé :**
 1. ORGANISATION ET ARTICULATION DES SYSTEMES SOCIAUX / SANTE
 2. ADAPTATION DE L'ENVIRONNEMENT (logements, bâti, accessibilité, aides techniques.)
 3. PROTECTION SOCIALE « PARCOURS DE VIE » (éducation, santé, travail, parentalité)
- ✓ **Appréhender les évolutions en cours :**
 1. RAPPORTS ENTRE LES ÂGES DE LA VIE, transferts et soutiens intergénérationnels
 2. RAPPORT AU GRAND ÂGE (caractéristiques à la fois spécifiques et communs à tous les âges)
 3. LUTTE CONTRE L'EXCLUSION ET L'ÂGISME

En effet, il faut à la fois protéger des expositions à risque, des maladies et comprendre ce processus de vieillissement biologique.

Mais il faut aussi regarder de quelle manière l'ensemble du parcours de vie et de l'éducation va favoriser les conditions d'accès aux soins, les pratiques plutôt favorables

que défavorables à la santé. Des études qui rapprochent le médical des conditions de

vie pourront pointer des parcours particulièrement délétères par rapport à d'autres. On pourrait ainsi imaginer des politiques publiques qui pourraient mieux cibler ces parcours à risque. Nous avons vu que les séparations font basculer une partie de la population sous le seuil de pauvreté ou dans de grandes difficultés économiques. Cela peut être pris en considération d'une manière plus spécifique avec l'idée de la contribution que cela peut avoir au problème de santé tout au long de la vie.

Je finissais par la lutte contre l'exclusion et l'âgisme. Une politique ambitieuse, c'est aussi de ne plus parler en termes d'âge biologique ou de générations en les opposant, mais plutôt en parcours. La santé que l'on aura en vieillissant est aussi la construction de la manière dont la société fonctionne et on est à souhaiter que l'on améliore ces parcours plutôt qu'à regarder ce que fait telle génération en termes de mainmise sur les ressources et les prestations.

C'est vraiment un ensemble et on voit bien qu'il faut mettre des moyens scientifiques sur ces aspects. J'en appelle d'ailleurs à la production de données en population qui sont extrêmement rares paradoxalement à l'enjeu que cela peut être. Il y a très peu de données avec suffisamment d'effectifs au-delà de 85 ans pour pouvoir réellement observer les conditions de vie à ces âges.

Antoine TRILLER Je vous remercie beaucoup. Je dois remercier également tous les orateurs et tous les auditeurs pour cet après-midi très riche sur un sujet important. Je vais laisser le soin de conclure ce colloque à Jean-Pierre Decor

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Dr Jean-Pierre DÉCOR

Institut des Sciences Du Vivant– Académie d'Agriculture de France

Jean-Pierre DÉCOR

Je tiens, tout d'abord, à remercier les intervenants pour leurs brillants exposés sur les connaissances scientifiques acquises concernant ces handicaps invalidants qui surviennent durant la vieillesse. Elles vont certainement dans le futur contribuer au développement de possibles thérapies.

Aujourd'hui, si on peut parler en termes de métaphore sportive, on a un peu joué la défense. On a envisagé les possibilités de développer une médecine corrective, adaptée, pour minimiser, voire retarder la survenue d'un handicap.

Mais au-delà de cette médecine corrective, je vais poser deux questions pour lesquelles je n'ai personnellement pas de réponse

Ma première question est la suivante : tous ces handicaps ne sont-ils pas des manifestations d'un processus biologique global qui contribuerait au risque de développer un certain nombre de maladies ? Autrement dit, en posant la question plus clairement, peut-on considérer le vieillissement comme une maladie globale que l'on pourrait soigner ?

Ce qui me fait dire cela, c'est qu'un certain nombre de recherches se développent sur les mécanismes biologiques globaux qui sous-tendent le vieillissement. Des avancées sont faites aussi bien dans le domaine cellulaire que génétique, sur ces aspects scientifiques.

À côté de cela, en parallèle, des technologies se développent et seraient disponibles pour exploiter ces découvertes scientifiques et rendre possible des thérapies.

Par exemple, nous avons vu que la sénescence des cellules avec l'arrêt de leur multiplication est un phénomène majeur dans le vieillissement

Or, en ingénierie cellulaire, Shinya Yamanaka, prix Nobel de médecine en 2012, a montré qu'il était possible de reprogrammer une cellule adulte et d'en faire une cellule totipotente.

L'équipe de Jean-Marc Lemaître à l'Institut de Reprogrammation et de Biologie Thérapeutique de Montpellier (IRMB) a montré que cette reprogrammation pouvait s'appliquer également à des cellules sénescents et même à des cellules centenaires.

En parallèle, des recherches sur les mécanismes génétiques et épigénétiques impliqués dans le vieillissement se développent : la mitigation de l'ADN au niveau des télomères, l'épigénétique avec la méthylation principalement au niveau des cytosines semble jouer un rôle très important. Ceci a été montré en comparant l'espérance de vie de vrais jumeaux avec des parcours de vie différents. L'on peut même définir un âge épigénétique qui correspond à un âge chronologique.

Un grand programme de recherche européen est lancé sous le nom de InterAging sous la coordination d'Éric Gibson de l'Institut de Recherche sur le Cancer et le Vieillessement (IRCAN) à Nice. Ce programme montre que l'épigénétique est liée au mode de vie et a un rôle dans le vieillissement.

Or, techniquement il est possible d'intervenir avec précision sur l'ADN avec les ciseaux moléculaires, CRISPR-Cas9, découverte qui a valu le prix Nobel à la Française Emmanuelle Charpentier et à Jennifer Doudna en 2020. On dispose ainsi d'une ingénierie génétique extrêmement précise et performante

En fonction de ces connaissances acquises, avec le développement de l'ingénierie cellulaire et de la thérapie génique, dans le futur, ne pourrait-on pas imaginer le développement d'une médecine que l'on pourrait qualifier « régénératrice » ?

Ma deuxième question fait suite à la précédente : jusqu'où peut-on aller en termes de réparation ?

Il est à noter que des recherches avec cet objectif mobilisent des ressources considérables en Californie dans des Instituts, comme Calico, Unity Biotechnology ou Retro Bioscience, avec la convergence des NBIC (nanobiotechnologies, biologie, informatique et sciences cognitives). Elles correspondent à un mythe qui est la quête perpétuelle du mieux-être qui caractérise l'humain depuis la nuit des temps. C'est même un courant philosophique, le transhumanisme.

Entre réparation et augmentation, la limite peut être floue quand on voit, aujourd'hui, tout ce que l'on arrive à faire avec les prothèses ou implants, les stimulateurs électriques, les puces électroniques et demain les xénogreffes.

Il n'y a aucune raison rationnelle de supposer que certaines recherches n'iront pas au bout de leurs finalités. La loi de Dennis Gabor a montré que tout ce qui est techniquement possible se réalise d'une façon ou d'une autre, éthique ou non.

S'agira-t-il alors de combler les handicaps pour une vieillesse réussie et ou promouvoir une vie au moins jusqu'à 122 ans et peut-être plus, quitte à brouiller les frontières du vivant ?

J'ai pu, tout au long de ma carrière, constater la capacité des humains à imaginer et réaliser les artefacts les plus inattendus...

Au terme de ce colloque, ce sont les questions que je souhaitais poser et vous donner matière à réflexion.

Encore merci aux intervenants pour vos exposés et aux participants pour l'intérêt manifesté tout au long de ce colloque.

J'espère que ce colloque aura contribué à ce que la science fasse un peu plus partie de notre culture

(Applaudissements.)

Antoine TRILLER J'aimerais également remercier la Fondation Mérieux et la Fondation Bullukian qui ont rendu ce colloque possible. C'était une suggestion de Jean-Pierre Décor avec qui nous avons travaillé de manière efficace. Je vous remercie tous et vous dis à l'année prochaine.

(La séance est levée à 16 heures 56.)

