

# Les démences: biomarqueurs et nouveaux concepts des pathologies neurodégénératives



Prof. Eric Salmon, MD, PhD

Centre de la Mémoire, CHU de Liège

Centre de Recherches du Cyclotron, ULiège

# Chapitre 1. La cognition

- **Mémoire**
- Attention (sélective/focalisée ou divisée)
- Organisation (**fonctions exécutives**)
- **Langage**
- **Fonctions visuo-spatiales** (2D, 3D)
- Praxies (ex: auto-stop)
- Gnosies (ex: prosopagnosie)

# Chapitre 1. Différentes mémoires

- La mémoire de travail
  - Processus de gestion d'informations limitées dans un temps limité (ex: tél.)
  - Processus conscient, attentionnel, ordonné, fragile
  - « je garde ou j'ignore » (passage en mémoire épisodique)

# Chapitre 1. Différentes mémoires

- La mémoire épisodique
  - Information précise, dans un contexte précis
  - Événements uniques, vécus ou prévus, que l'on peut « revivre » (ex: la madeleine de Proust; conscience de soi)
  - Attention, on reconstruit individuellement un événement (mémoire dynamique)

# Chapitre 1. Différentes mémoires

- La mémoire épisodique
  - Fragile, elle est sensible à de nombreux facteurs
  - Elle diminue avec l'âge
  - On peut créer de faux souvenirs (ex: faux témoignage)
  - Les souvenirs se « sémantisent » (ex: les règlements)
  - L'oubli « dirigé » est physiologique (ex: code)

# Chapitre 1. Différentes mémoires

- La mémoire sémantique
  - Mémoire des connaissances générales ou personnelles sur le monde (on a conscience de savoir); peu de souvenir de l'apprentissage
  - Explicite, elle peut être partagée
  - Robuste, elle est formée d'associations
  - Elle se construit (bonifie) au fil de l'âge

# Chapitre 1. Différentes mémoires

- La mémoire procédurale
  - Acquisie par l'expérience, de façon progressive (savoir faire)(ex: artisan)
  - Impossible à transmettre verbalement dans l'immédiat (ex: clairon)
  - Robuste une fois acquise (ex: vélo)
  - Habiletés souvent peu conscientes (ex: routines)

# Chapitre 1. Différentes mémoires

- La dynamique fonctionnelle des mémoires
- Accès automatique et contrôlé (ex: auto)
- Mémoires implicites

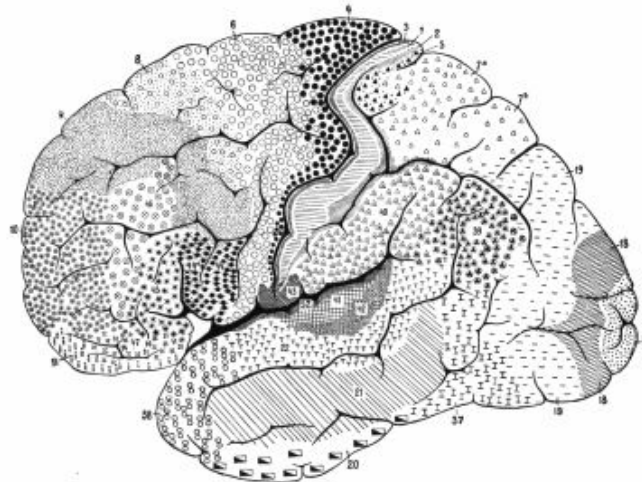


Fig. 7



# Les études en neuroscience et les différents types de mémoire

- Mémoire sémantique et traitement implicite:  
comment notre mémoire fonctionne à notre insu

# Les études en neuroscience et les différents types de mémoire

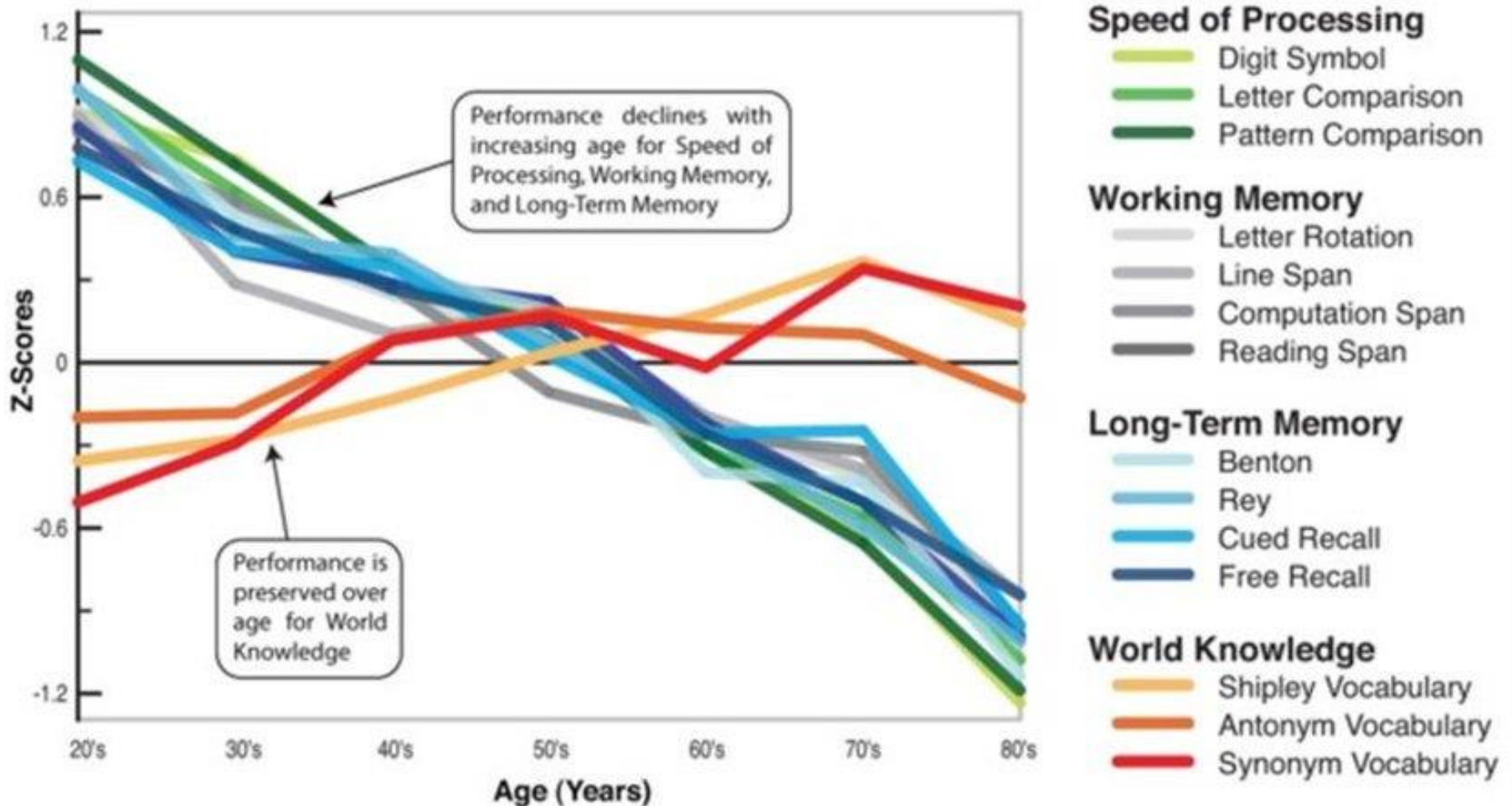
- Mémoire sémantique et traitement implicite
  - Tasse, moka, Cuillère, Gâteau, arabica, Goûter, sucre, pâtisserie, capuccino, Lait, soucoupe, chocolat, Dessert,



# Les études en neuroscience et les différents types de mémoire

- Mémoire sémantique et traitement implicite
  - Tasse, moka, Cuillère, Gâteau, arabica, Goûter, sucre, pâtisserie, capuccino, Lait, soucoupe, chocolat, Dessert,

# Mémoire et vieillissement normal



# Chapitre 2. Les multiples causes de troubles de mémoire

- Motivation
- Fatigue
- Interférences et doubles tâches
- Stress, dépression
- Médicaments
- Toxiques
- Métaboliques
- Systémiques

# Chapitre 3. Le déclin cognitif subjectif, nouvelle conceptualisation

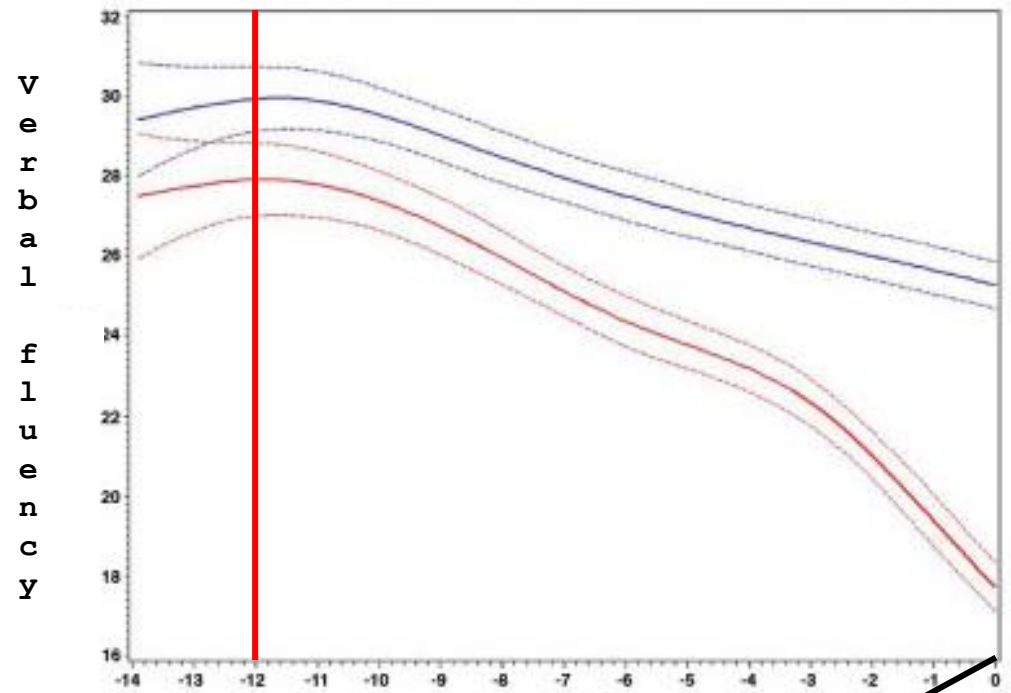
- Experience Subjective de difficultés cognitives (mémoire)
- Examen neuropsychologique normal
- Plaintes durables > 6 mois
- +/- d'inquiétude

# Chapitre 3. Le déclin cognitif subjectif

- « SCD plus »: risque d'évolution vers une détérioration cognitive (20% à 10 ans)
- Début > 5 years
- > 60 ans au début
- Inquiétude associée
- Impression de moins bonne performance que les personnes du même groupe d'âge
- Confirmation par un informant



# Chapitre 3. Déclin cognitif subjectif



Fluence verbale

12 ans avant le diagnostic de  
MA

(comparaison avec des sujets  
de contrôle)

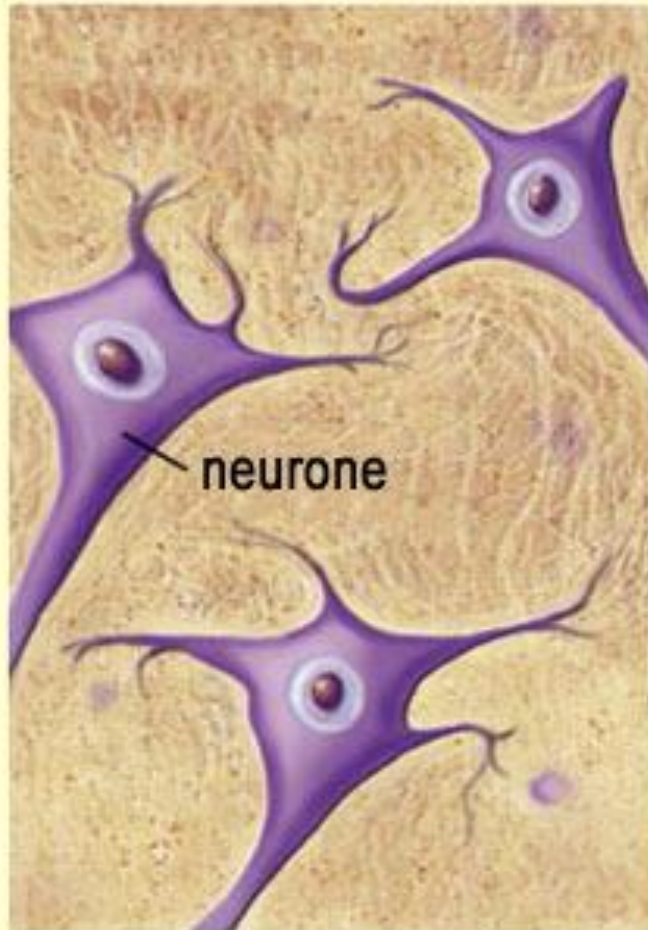
démence

Adapted from Amieva et al, Ann Neurol 2009 (étude de Bordeaux)

# Chapitre 4. Maladie d'Alzheimer et démences

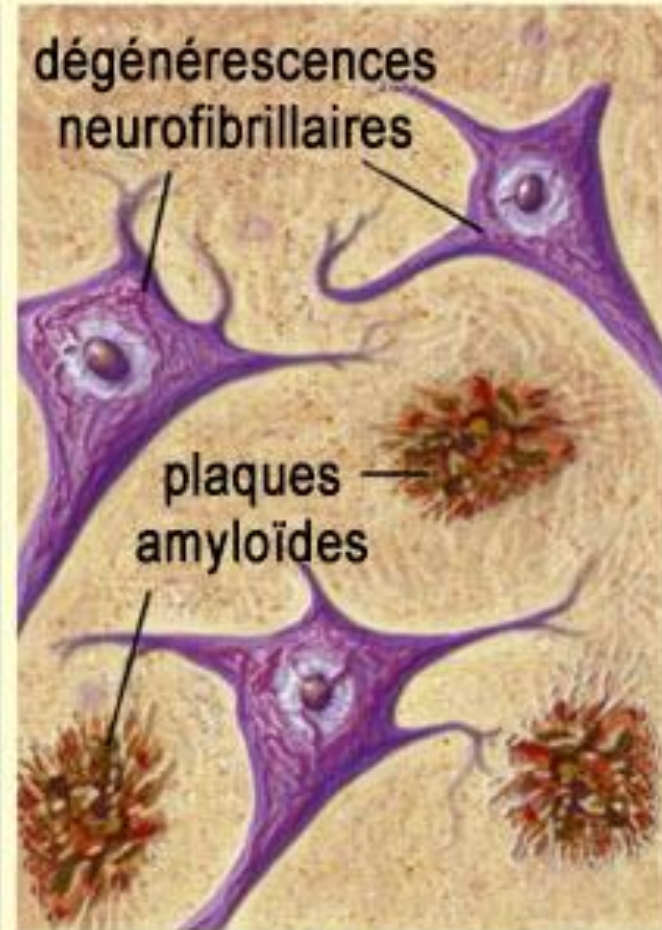
- La maladie d'Alzheimer est une entité anatomique (et clinique) caractérisée par des biomarqueurs
- Les lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer sont présentes bien avant le syndrome démentiel

# La maladie d'Alzheimer



neurone

cerveau normal



dégénérescences  
neurofibrillaires

plaques  
amyloïdes

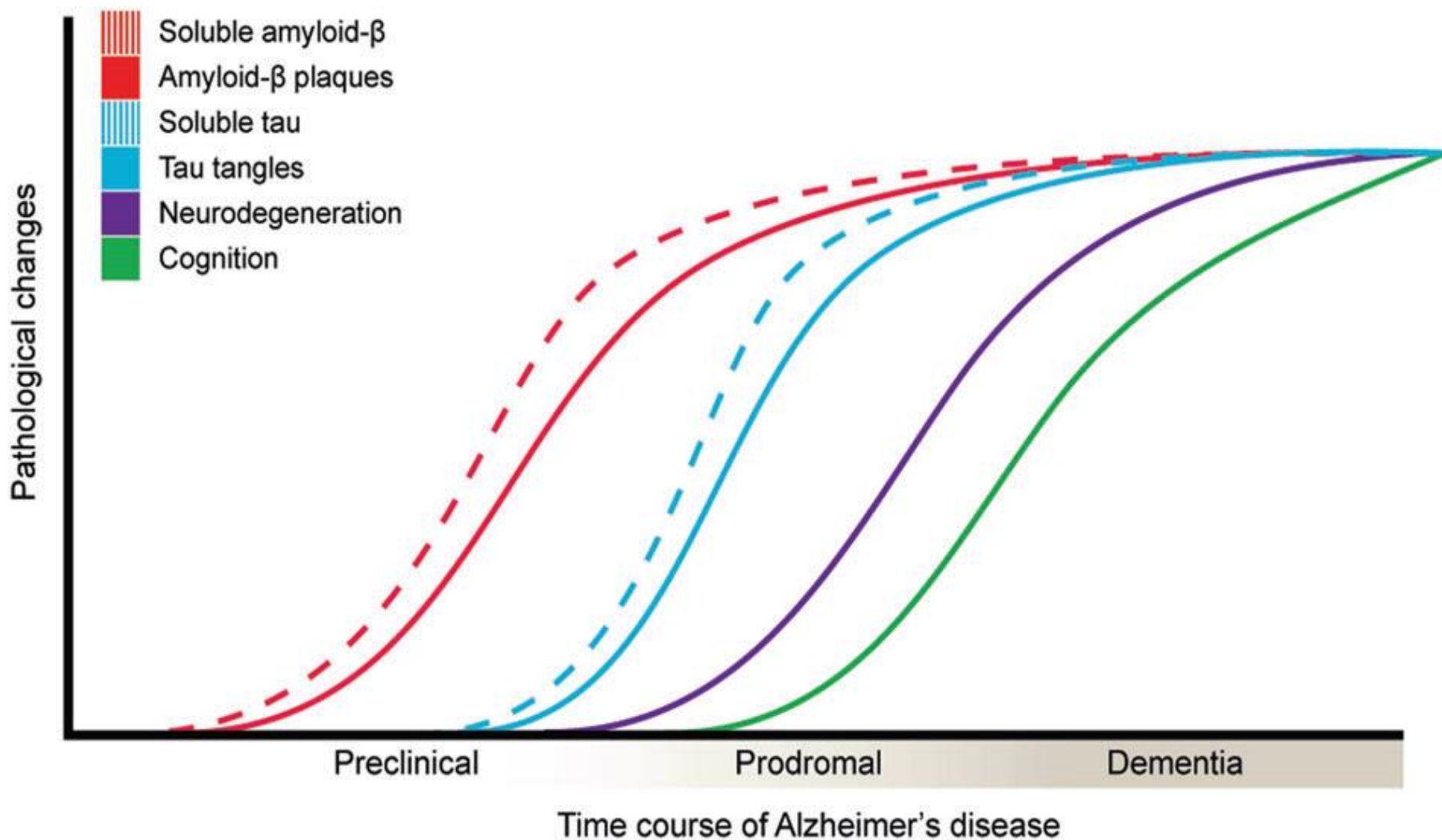
cerveau Alzheimer

# Définition de la démence

- Détérioration de capacités cognitives ou du comportement suffisante pour interférer durablement avec les activités quotidiennes.

# Preclinical AD is defined by amyloid & tau biomarkers

## *Modèle actuel de la MA*



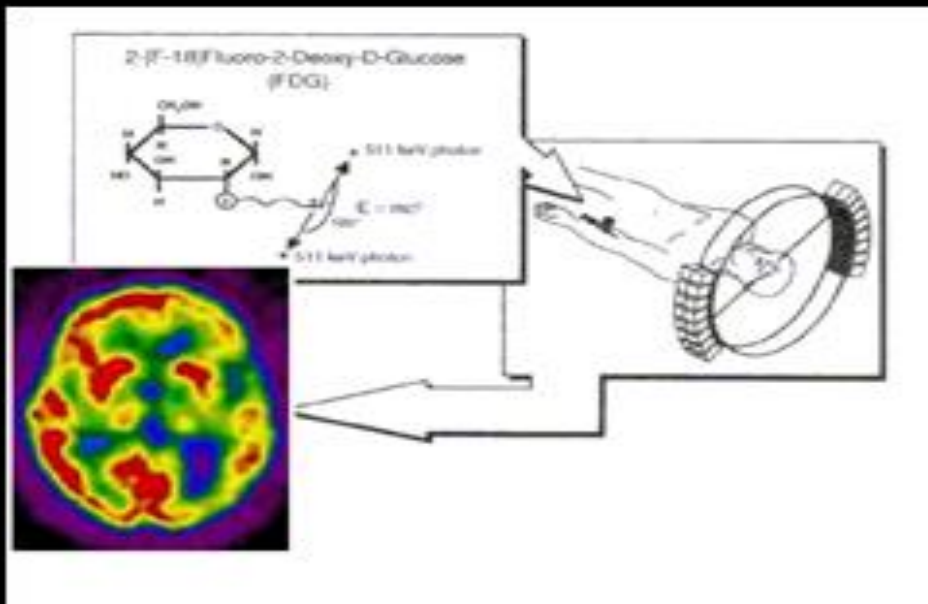




**Centre de Recherches du Cyclotron  
Université de Liège**

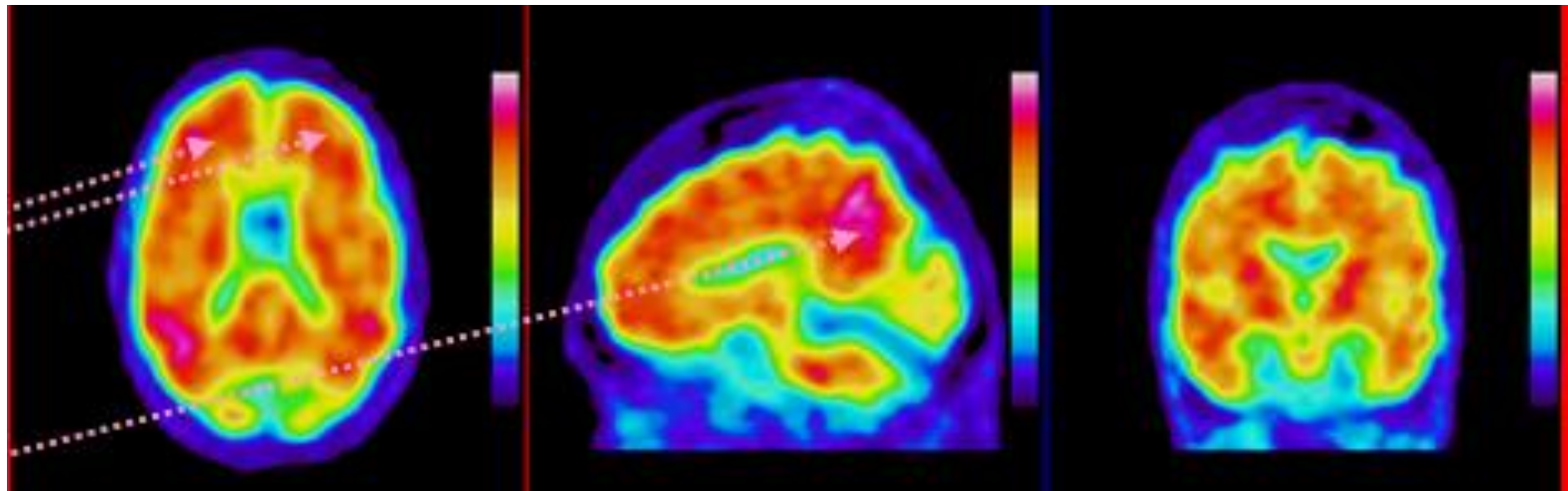
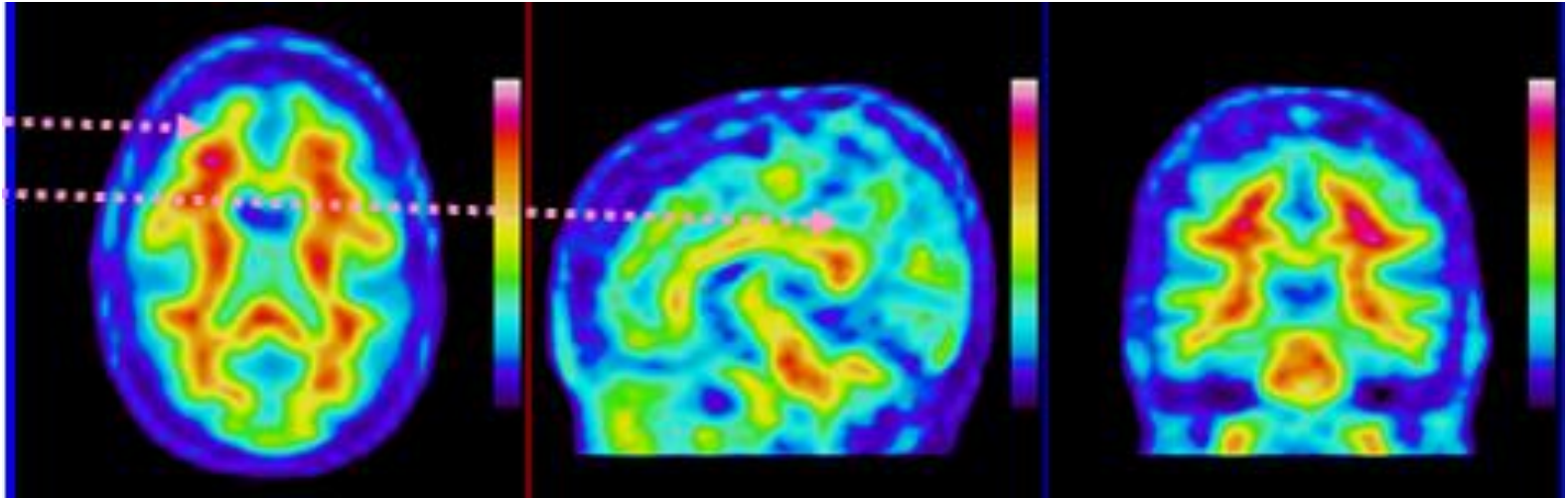


## Cerebral metabolism at rest (FDG-PET)



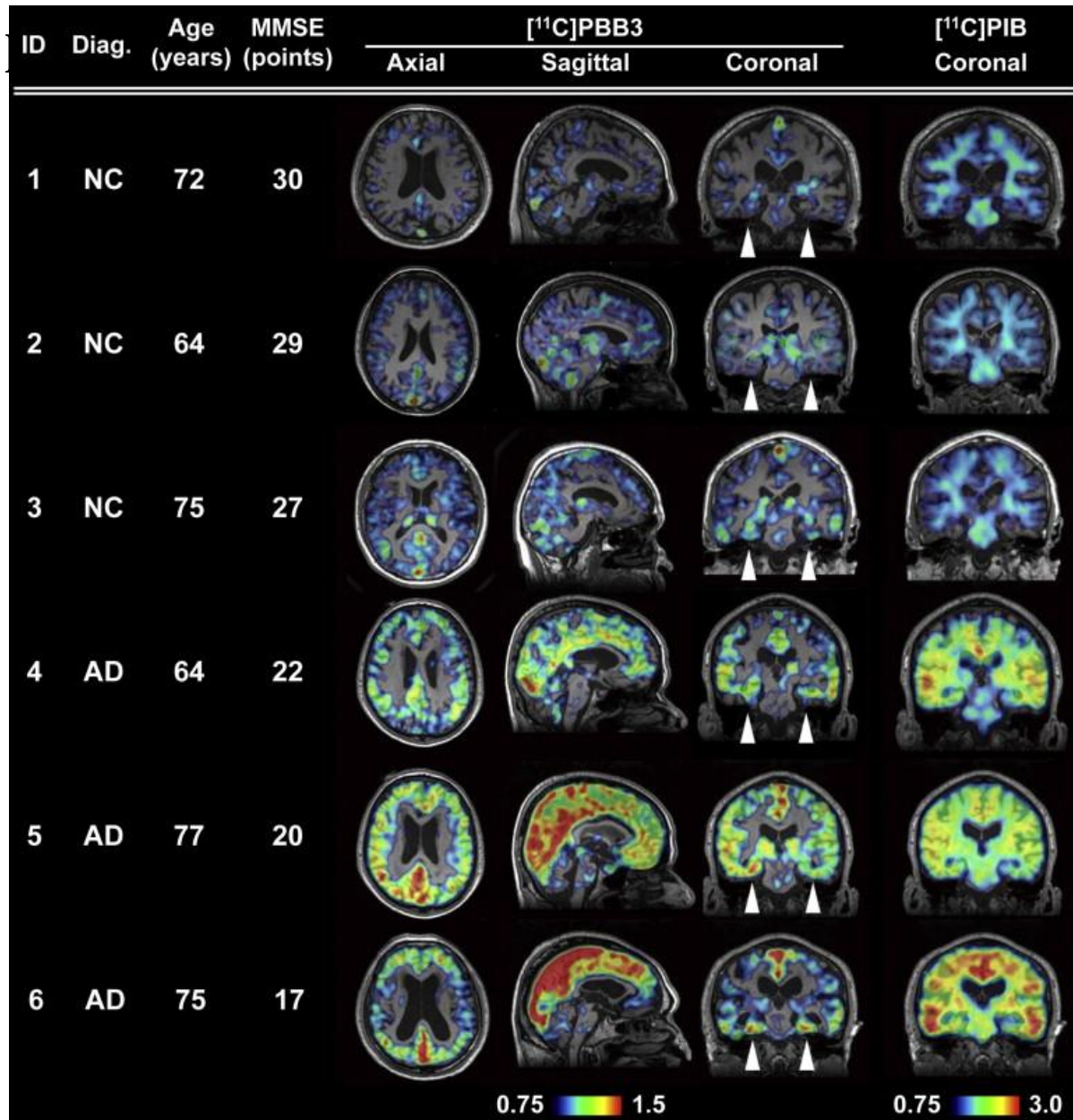
SPM: align, normalize, analyse

# Chapitre 4. PET-amyloïd

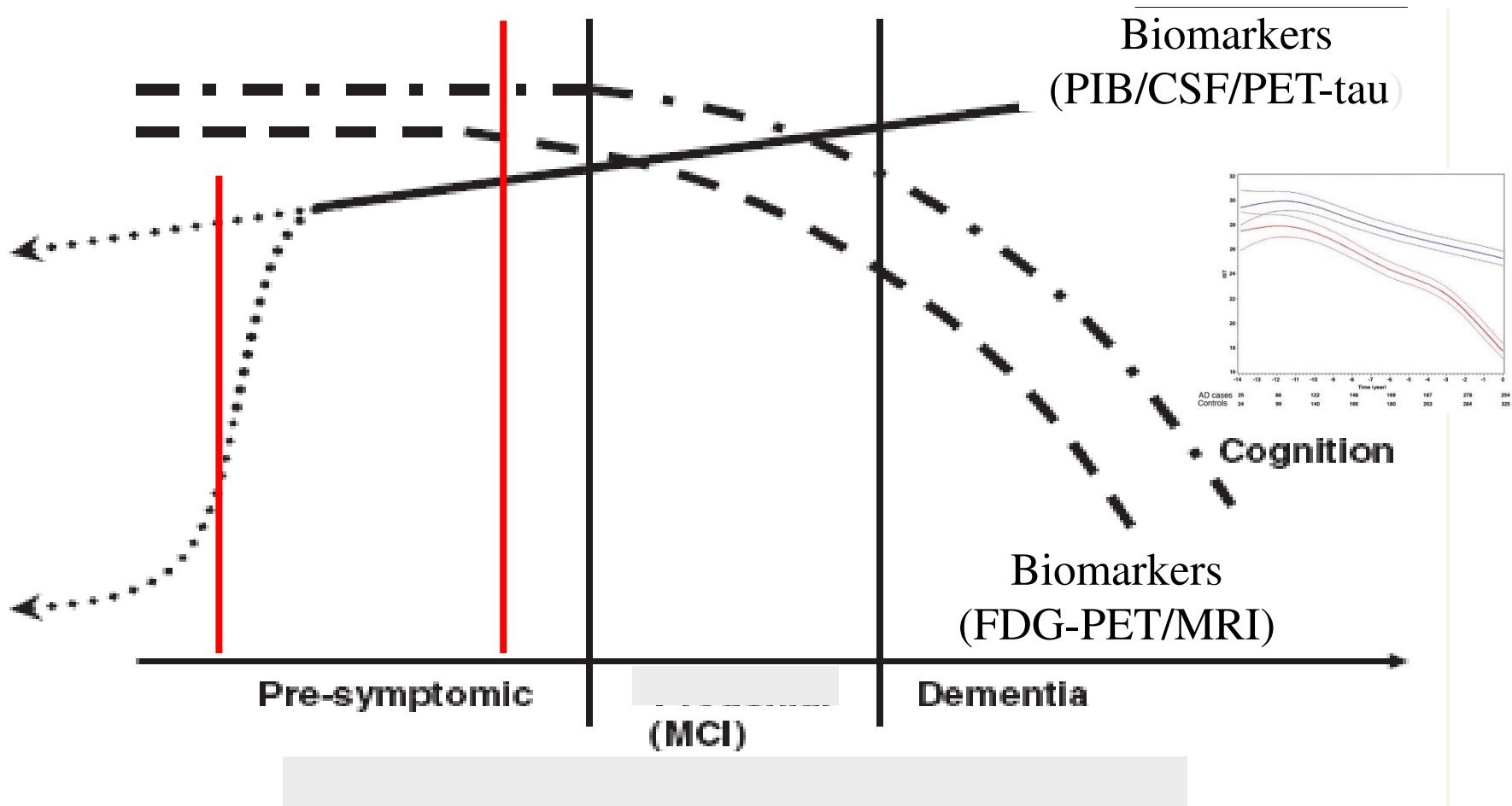




# Tau



# Hypothèse d'évolution de la MA: prédiction ?



Adapted from Jack et al, Brain 2009

# **The prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population based study.**

## **Lancet Neurology 2006**

**Future dementia was significantly predicted by high age ( $\geq 47$  years), low education ( $< 10$  years), hypertension, hypercholesterolaemia, and obesity.**

## The Nun Study of Aging and Alzheimer's Disease

Participants who had an education level of a bachelor's degree or higher were less likely to develop Alzheimer's later in life. They also lived longer than their colleagues who did not have higher education. Furthermore, the participants' word choice and vocabulary were also correlated to the development of Alzheimer's. Among the documents reviewed were autobiographical essays that were written by the nuns upon joining the sisterhood. Upon review, it was found that an essay's lack of linguistic density (e.g., complexity, vivacity, fluency) functioned as a significant predictor of its author's risk for developing Alzheimer's disease in old age. However, the study also found that the nuns who wrote positively in their personal journals were more likely to live longer.

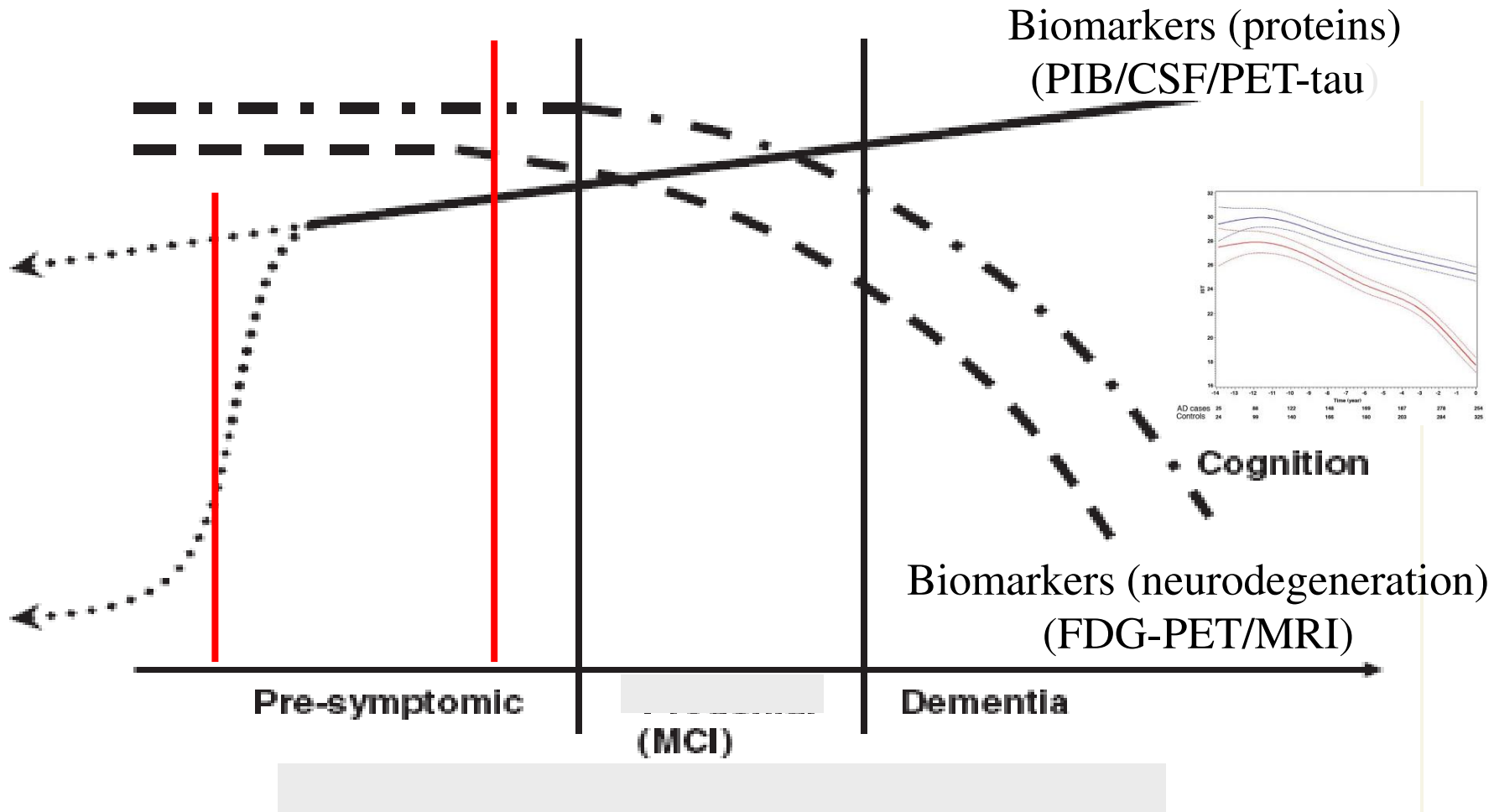
# **Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study**

## **Snowdon, Gerontologist 1997**

Sister Mary, the gold standard for the Nun Study, was a remarkable woman who had high cognitive test scores before her death at 101 years of age.

What is more remarkable is that she maintained this high status despite having abundant neurofibrillary tangles and senile plaques, the classic lesions of Alzheimer's disease.

# Hypothèse d'évolution de la MA: prédiction ?



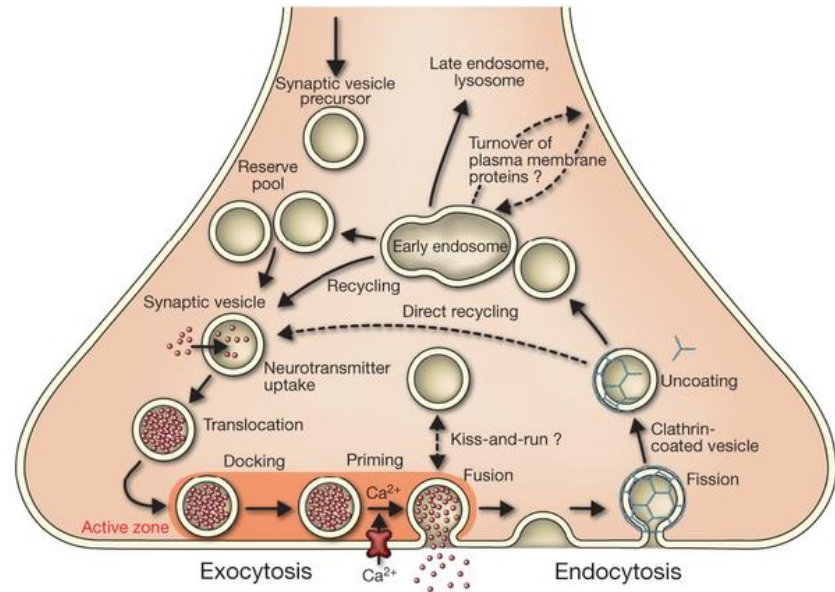
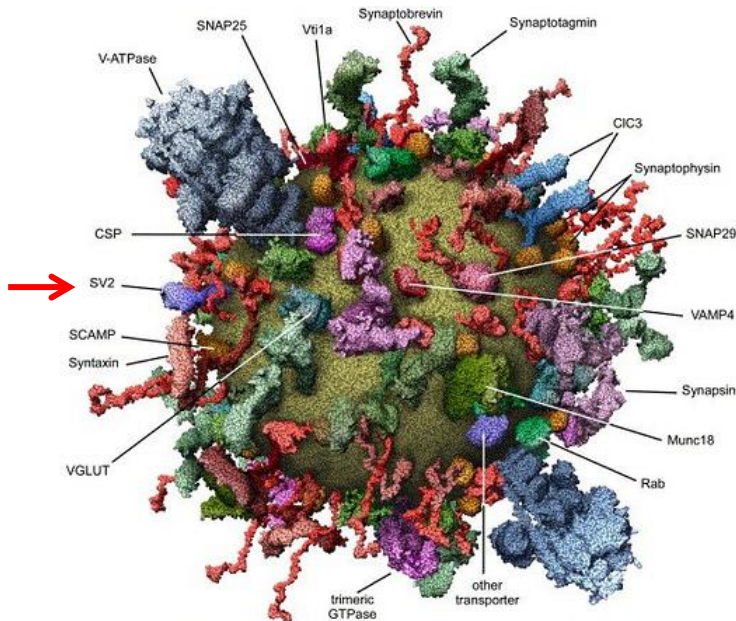
Adapted from Jack et al, Brain 2009

# Connexions synaptiques et maladie d'Alzheimer

La densité synaptique est la caractéristique neuropathologique la mieux corrélée aux troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer



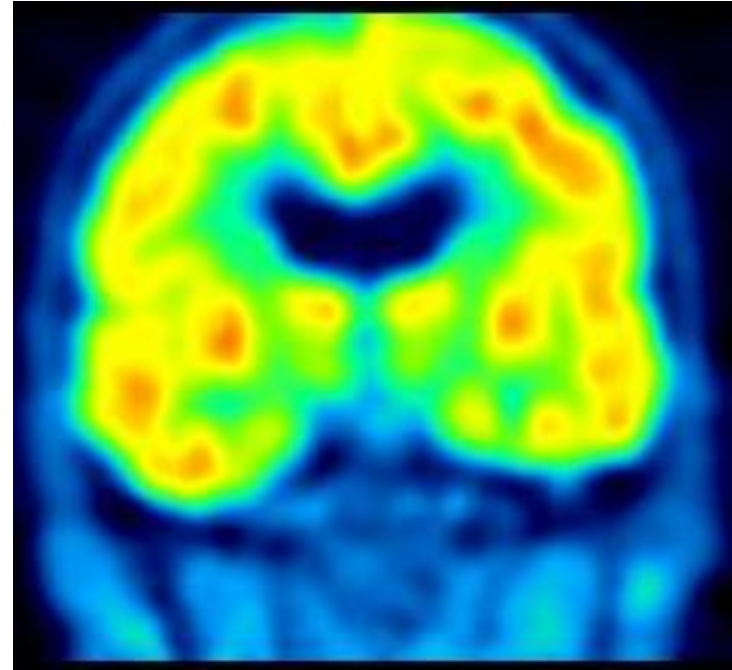
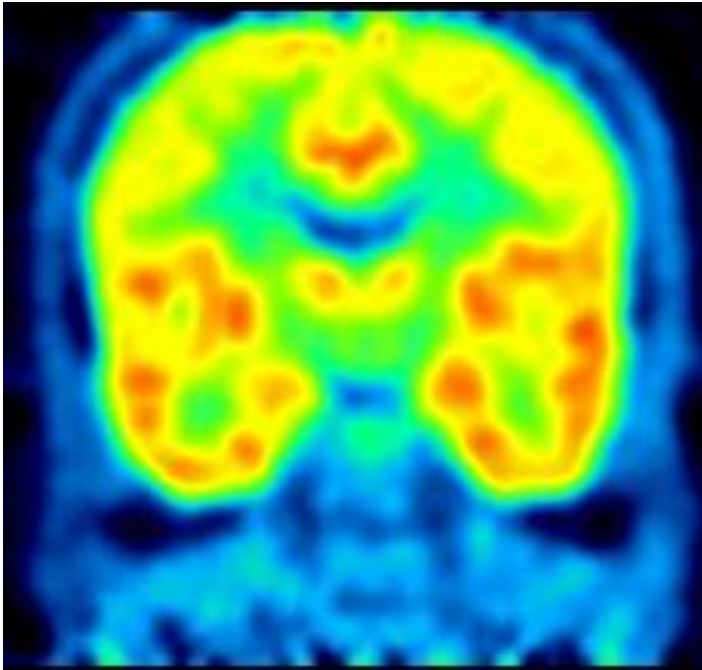
## Why are we interested in SV2A in neurological diseases?




**SV2A is involved in synaptic vesicle trafficking**

**SV2A is ubiquitous in the brain**

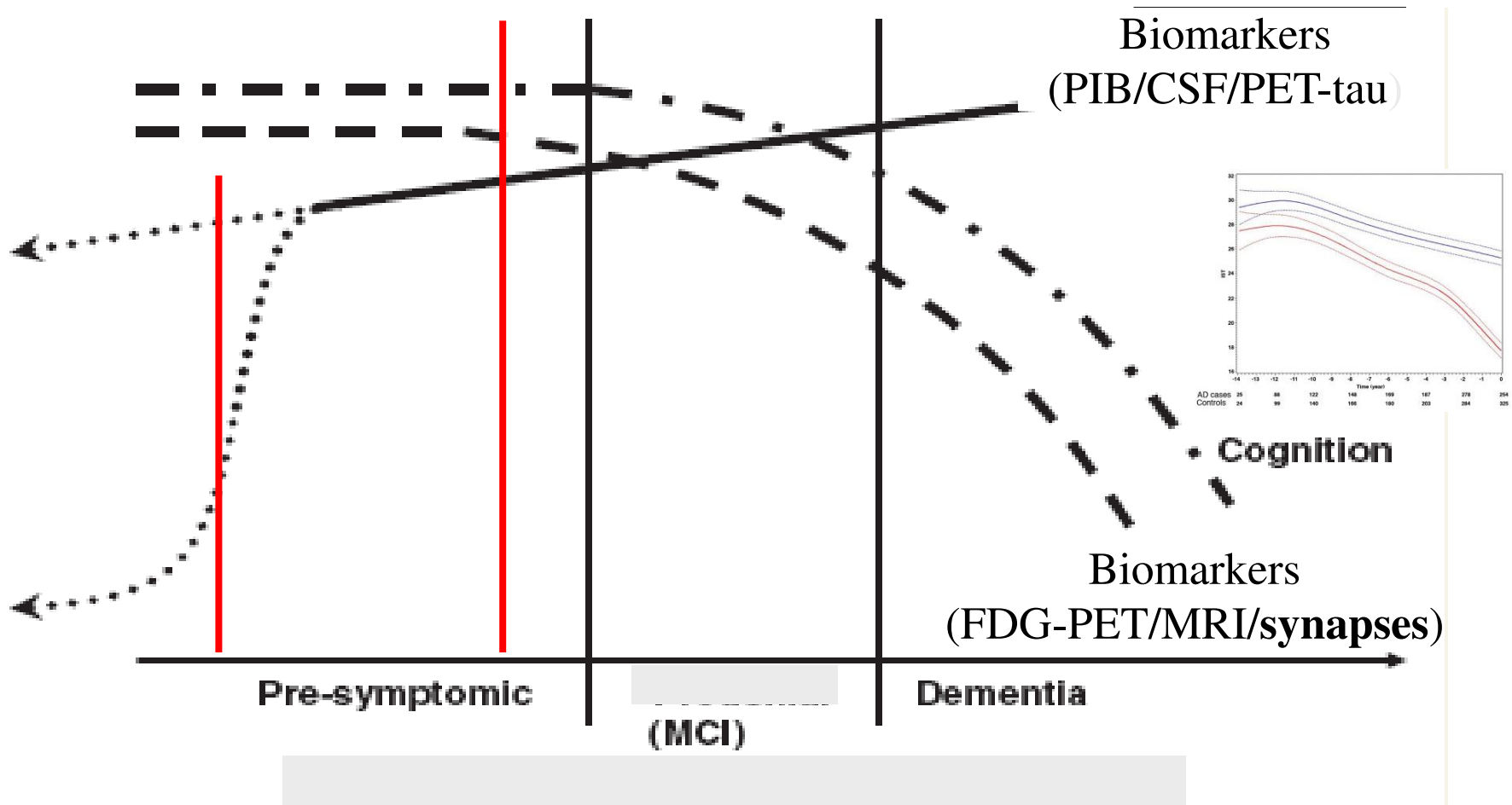




Control  Mild AD

Visual analysis suggest a decrease in SV2A binding in medial temporal structures

# Hypothèse d'évolution de la MA: prédiction ?



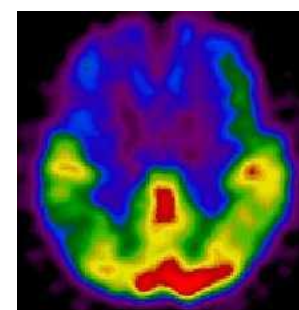
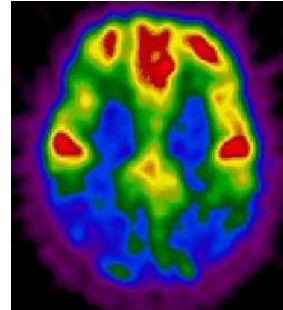
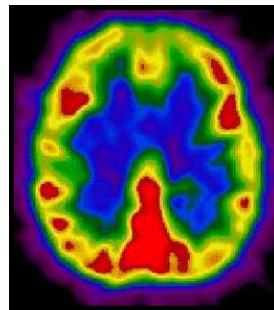
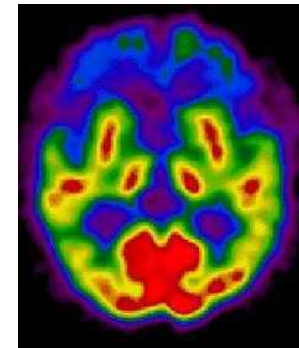
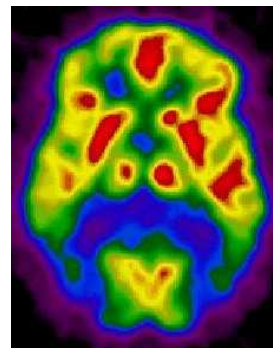
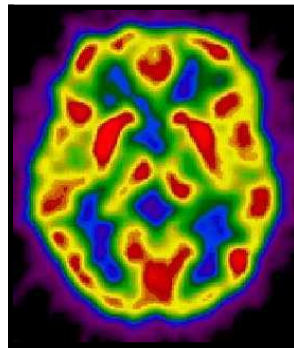
Adapted from Jack et al, Brain 2009

N

MA

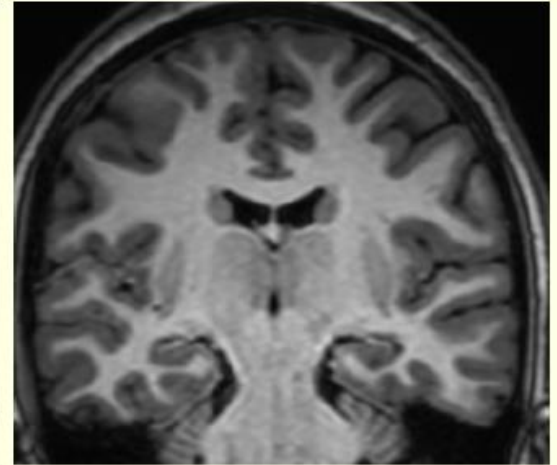
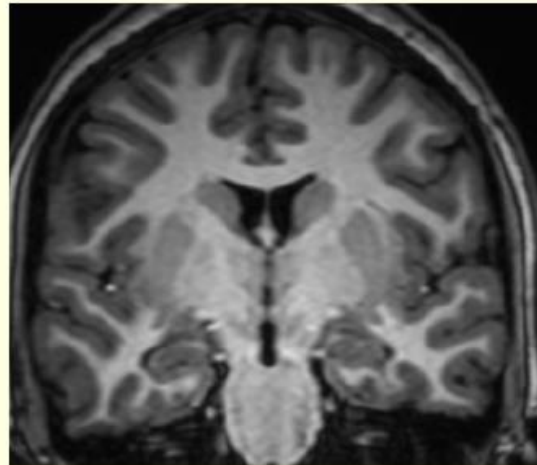
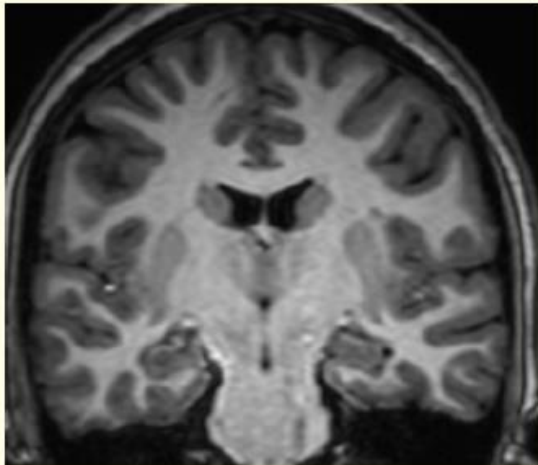
DFT

“amnésique” “comportementale”

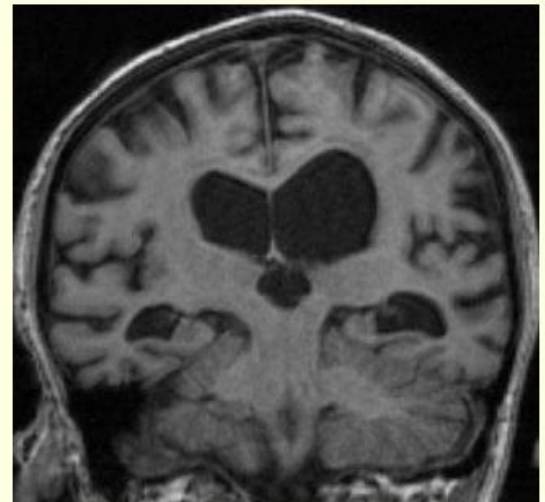
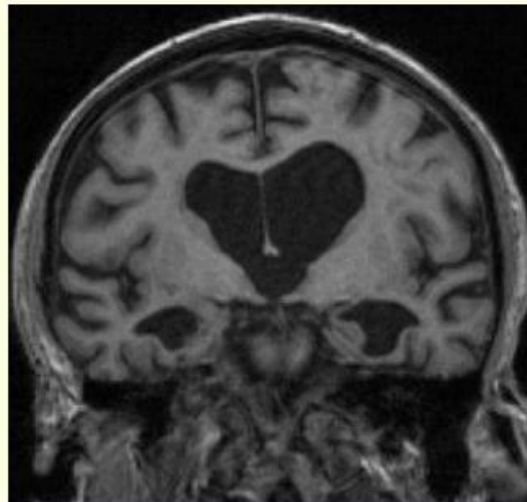
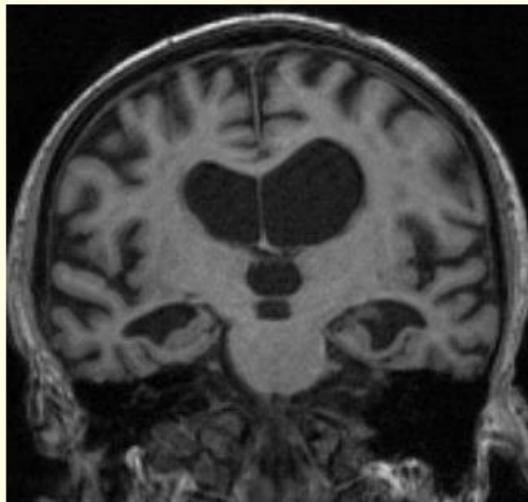


Tomographie par émission de positons

# Atrophie temporale médiale et MA



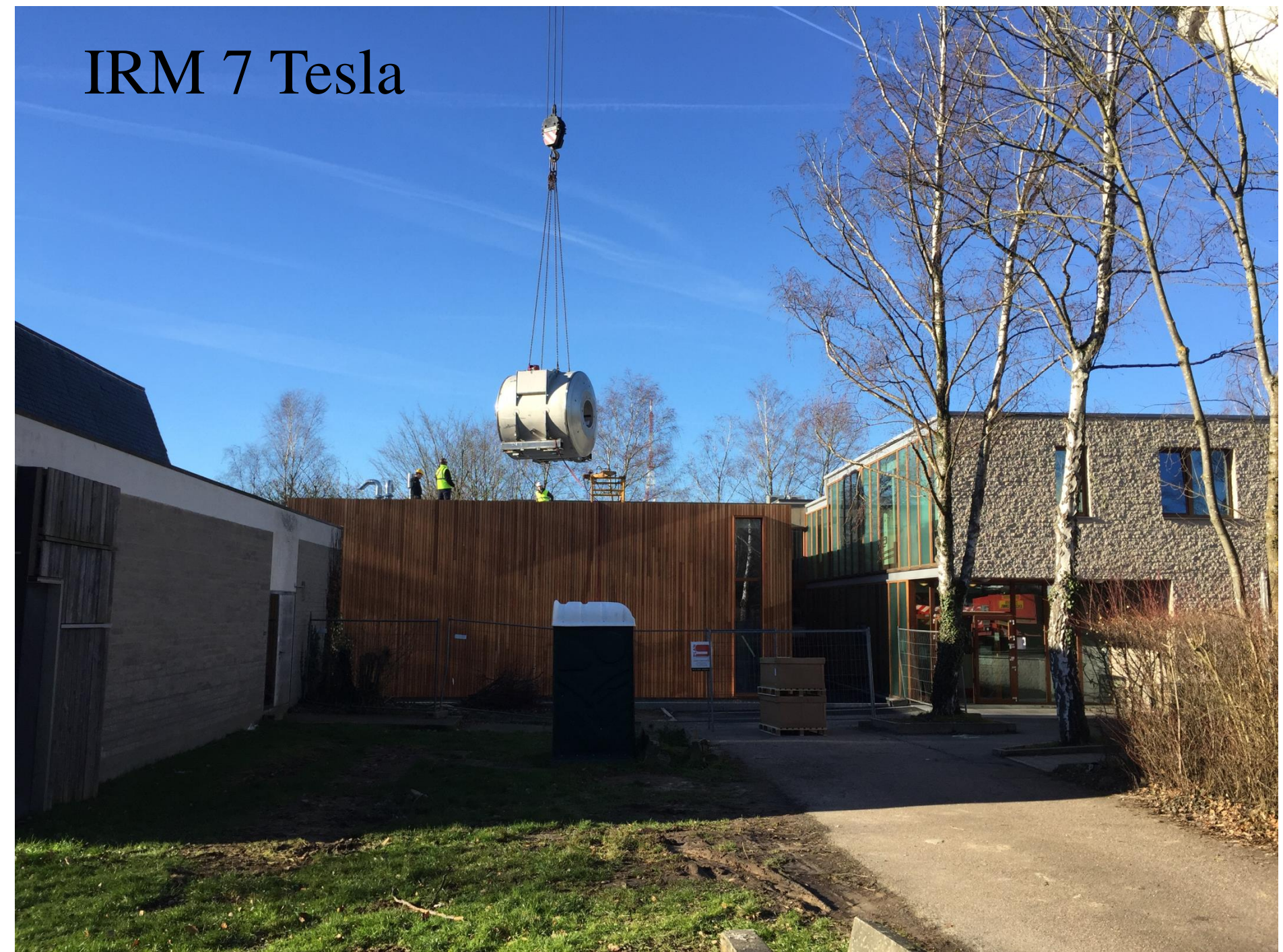
sujet sain

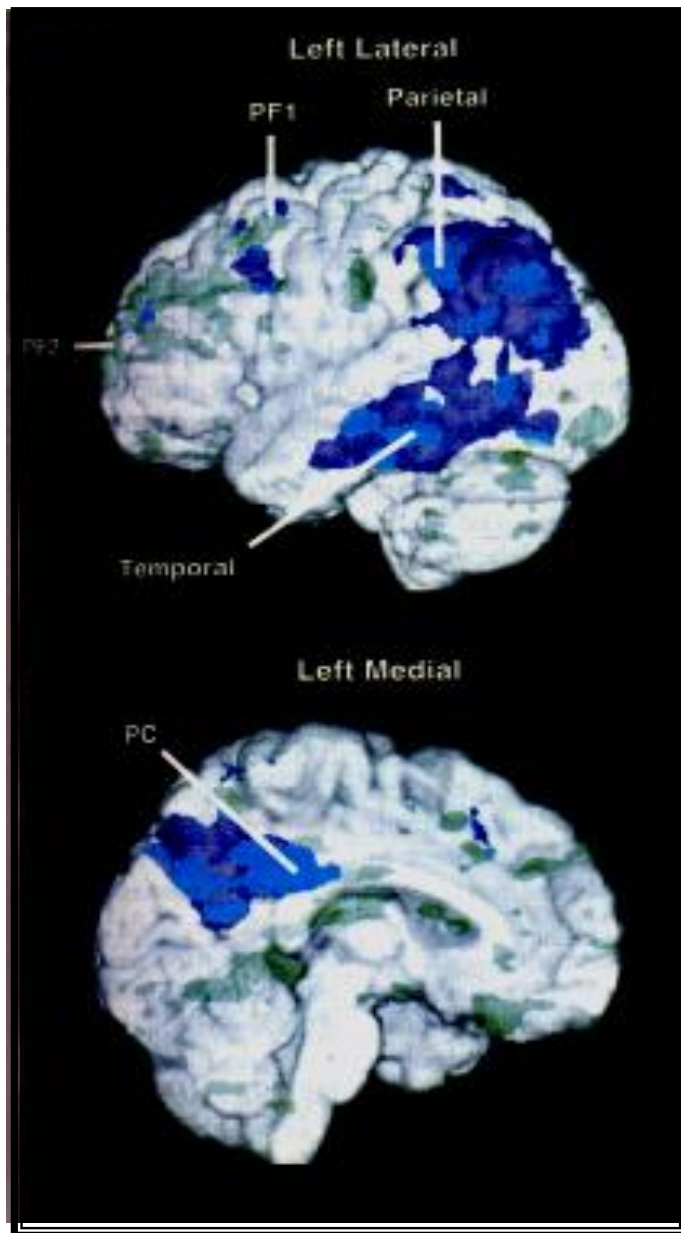


Maladie d'Alzheimer



# IRM 7 Tesla





## Considérations éthiques

Characteristic metabolic pattern  
in subjects at risk for AD:

family history and  
apolipoprotein e4 homozygotes

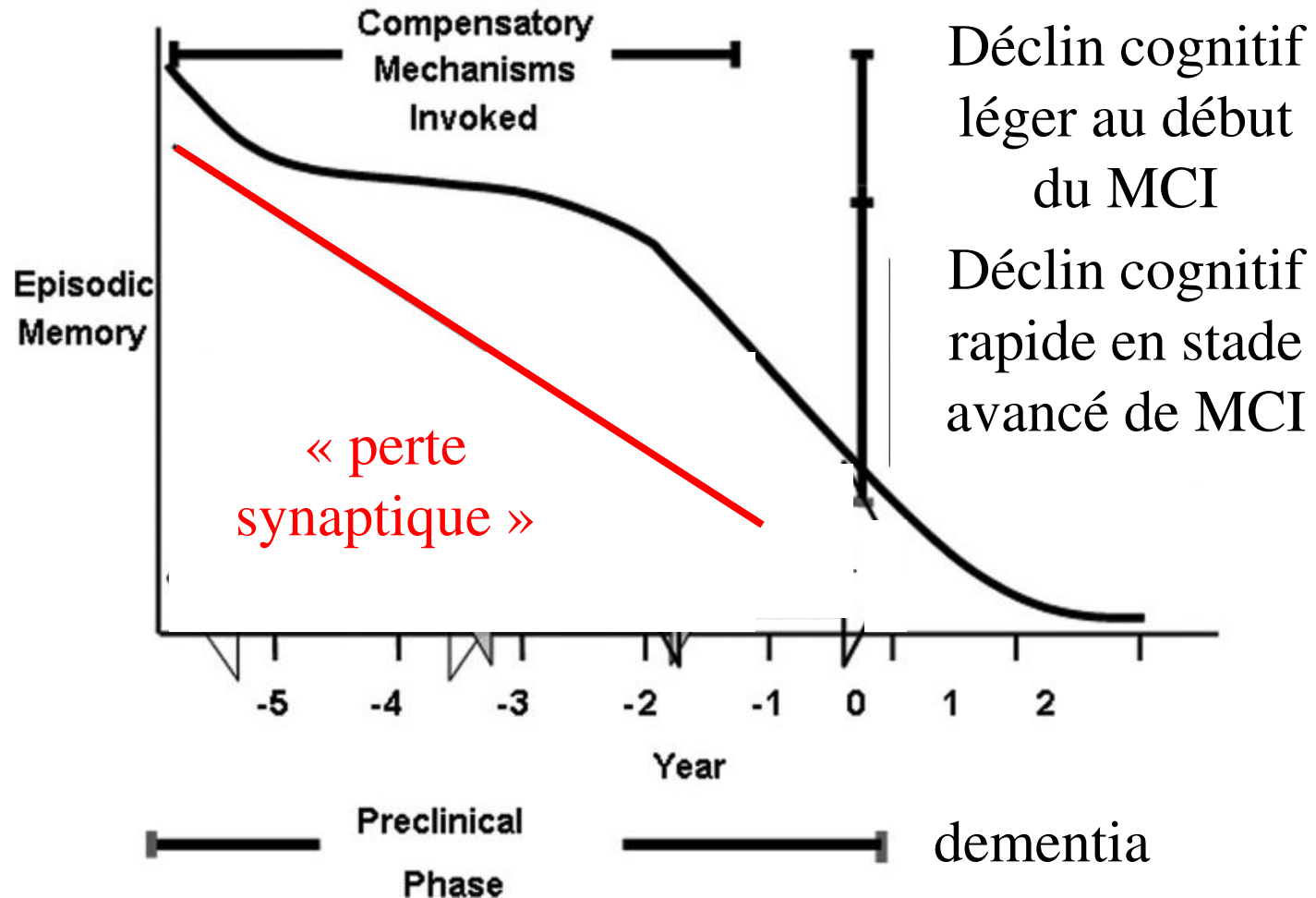
E.M. Reiman et al, 1996



# Chapitre 5. La prévention dans la maladie d'Alzheimer

- Eviter l'hypertension artérielle
- Le régime « méditerranéen »
- Eviter les traumatismes crâniens
- La réserve cognitive (certaines personnes avec des dépôts de protéines anormales cérébrales à l'autopsie n'ont jamais présenté de démence): l'activité sociale
- L'activité physique

# Une hypothèse explicative, la réserve cognitive



Adapted from Twamley et al, 2006; Smith et al, 2007



## Challenge: Cognitive efficiency and lifestyle factors

*The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease - JPAD*  
Volume 7, Number 1, 2020

© The Author(s)

# Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS

*A. Rosenberg<sup>1</sup>, F. Mangialasche<sup>2,3</sup>, T. Ngandu<sup>4</sup>, A. Solomon<sup>1,2</sup>, M. Kivipelto<sup>2,5,6,7,8</sup>*

Modifiable risk factors of dementia include lifestyle-related factors, vascular and metabolic disorders, and psychosocial factors. ...

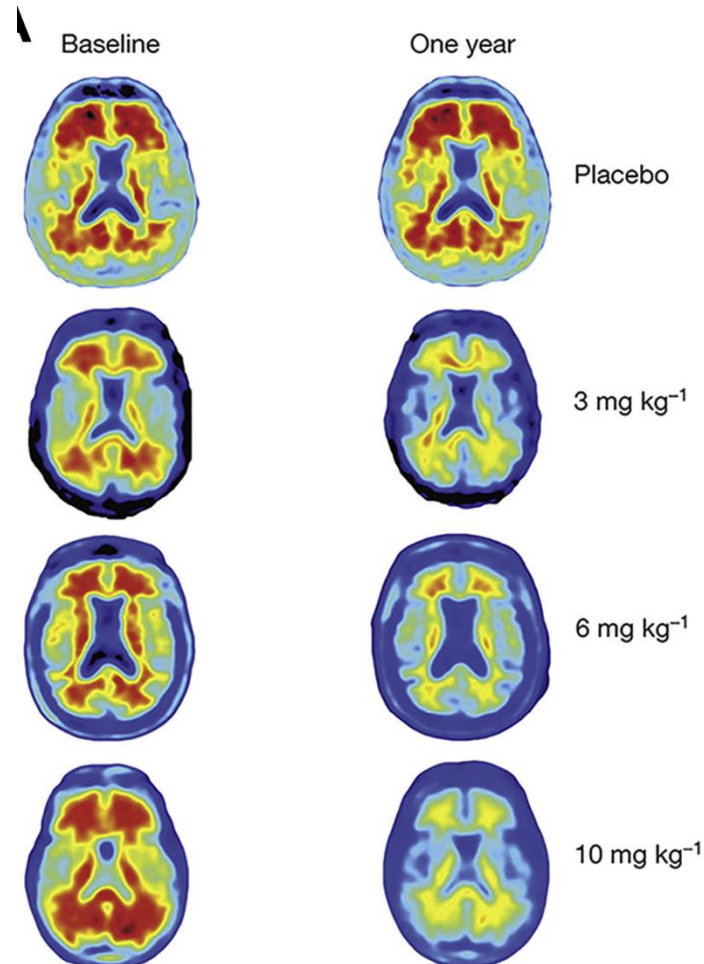
The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) is the first large, long-term RCT to demonstrate that a multidomain intervention ameliorating vascular and lifestyle-related risk factors can preserve cognitive functioning and reduce the risk of cognitive decline among older adults at increased risk of dementia.

# Chapitre 5. La prévention dans la maladie d'Alzheimer

- La diminution d'accumulation d'amyloïde ou de protéine tau cérébrale:

traitement chez des personnes pré-symptomatiques (porteur de mutation) ou asymptomatiques à risque  
(Disease Modifying Treatment)

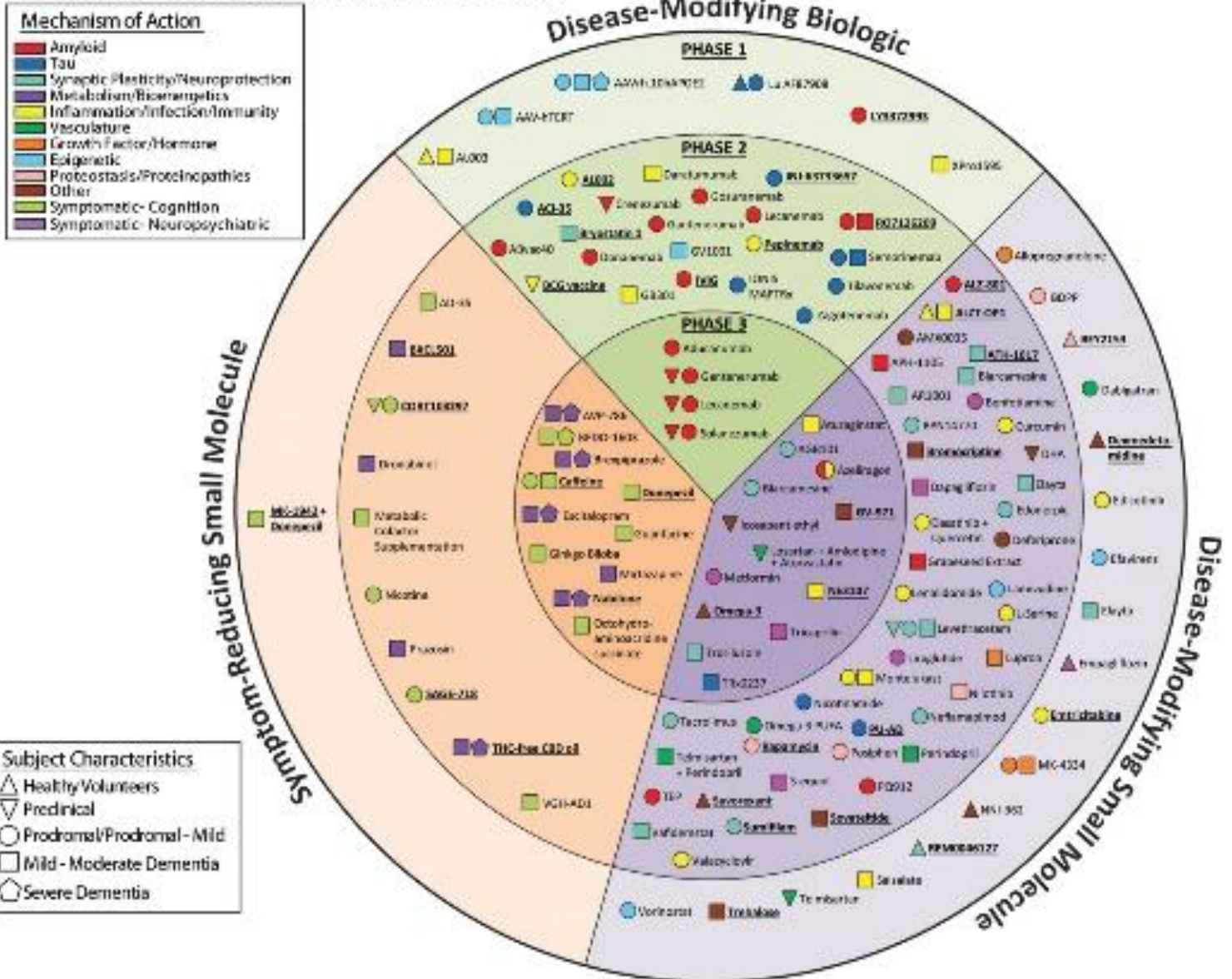
# A trial of gantenerumab or solanezumab in dominantly inherited Alzheimer's disease



# Chapitre 6. Les perspectives médicamenteuses dans la MA

- Les traitements cholinergiques
- Le métabolisme de l'amyloïde: les vaccins et l'immunisation passive
- Le métabolisme de la protéine tau
  
- Thérapie génique
- Cellules souches

## 2021 Alzheimer's Drug Development Pipeline



# Chapitre 6. Les perspectives médicamenteuses dans la MA

## **Lecanemab in Early Alzheimer's Disease**

C.H. van Dyck et al. The new england journal of  
medicine 2022

**CONCLUSIONS** Lecanemab reduced markers of amyloid in early Alzheimer's disease and resulted in moderately less decline on measures of cognition and function than placebo at 18 months but was associated with adverse events. Longer trials are warranted to determine the efficacy and safety of lecanemab in early Alzheimer's disease. (Funded by Eisai and Biogen; Clarity AD ClinicalTrials.gov number, NCT03887455.



# Chapitre 7. Prises en charge non médicamenteuses

- L'exemple de l'adaptation cognitive



Polycliniques  
Brull

 Centre Hospitalier Universitaire de  
Liège

**CENTRE DE  
REHABILITATION  
COGNITIVE  
AMBULATOIRE POUR LES  
TROUBLES DE  
MEMOIRE**



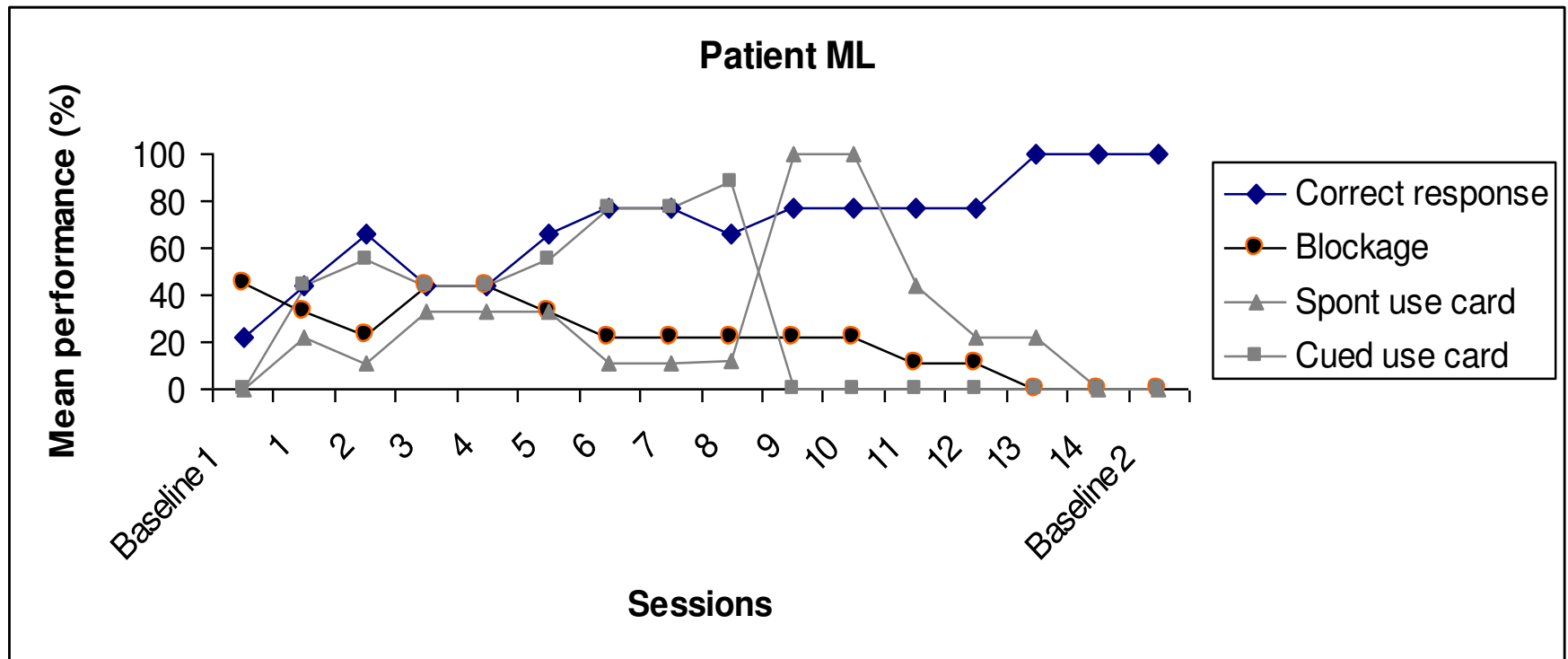
# Adaptation cognitive

## fondements théoriques

- Hétérogénéité clinique
- Fonctions altérées (diagnostiques)
- Fonctions préservées (permettant l'adaptation)
- Processus contrôlés (altérés) versus automatiques (relativement préservés, adaptables)
- Adaptation par aide externe: les stratégies palliatives (ex: agenda & calendrier)



# Apprentissage du GSM (MA)



# En conclusion, si on se plaint de sa mémoire

- La cognition normale: quand on veut, on peut
- Les causes de plaintes mnésiques sont multiples
- Après l'anamnèse, le bilan neuropsychologique est l'outil de mesure le plus approprié
- Les difficultés objectives méritent des conseils stratégiques (cliniques de la mémoire)
- Les difficultés subjectives, notamment dans des cas familiaux, méritent d'être prises au sérieux (recherche et « clinical trial »)



CYCLOTRON  
RESEARCH  
CENTRE



Cyclotron  
research centre



UNIVERSITÉ de Liège

Merci pour votre attention



Centre de Recherches du Cyclotron

Contact études: 0494/181762

[agitude@uliege.be](mailto:agitude@uliege.be)