



Le défi des maladies neurodégénératives face au vieillissement démographique

Scénario démographique et socio-économique

La croissance démographique mondiale s'est accompagnée de l'augmentation progressive du nombre de personnes âgées. Les recherches médicales et scientifiques publiques ainsi que les progrès de l'éducation et des conditions de vie ont considérablement réduit le risque qu'une pandémie soit causée par un agent pathogène infectieux. Dans les pays développés, l'espérance de vie dépasse désormais nettement les 80 ans. Même si, chez les personnes les plus âgées, les principales causes de décès restent les maladies cardiovasculaires et le cancer, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique et d'autres troubles neurodégénératifs connus pour être fortement liés à l'âge entrent dans le classement des dix maladies dont l'issue est la mort, qui sont incurables et dont la progression ne peut pas être ralentie de manière significative.

L'augmentation de la fréquence des troubles neurologiques invalidants et actuellement incurables est susceptible d'avoir un effet dévastateur sur les personnes, les familles et les sociétés si aucun moyen efficace de réduire l'incidence et la progression de ces maladies n'est trouvé. La maladie d'Alzheimer seule touchera entre le tiers et la moitié des plus de 85 ans. Ainsi, le nombre de personnes frappées par cette maladie, qu'on estime à 40 millions dans le monde en 2015, devrait atteindre 135 millions d'ici 2050 (voir 1 et 2). À mesure qu'augmentera l'espérance de vie dans les pays développés, le poids individuel, social et financier de l'aide à ces patients handicapés par leur maladie sera certainement de plus en plus élevé. En 2050, le bilan économique devrait atteindre environ un milliard de dollars par an dans les seuls États-Unis (voir 1). En outre, dans les pays à revenu faible et intermédiaire, le nombre de personnes atteintes augmentera avec l'espérance de vie, ce qui aura de graves répercussions sur leur économie, à moins que des soins et traitements abordables ne soient disponibles.

Ces maladies sont à ce jour incurables et peuvent seulement faire l'objet de soins. Il y a un besoin urgent de traitements spécifiques et efficaces. En raison des lourdes incidences personnelles et économique des maladies neurodégénératives, et étant donné que les entreprises pharmaceutiques sont peu susceptibles d'investir dans le genre de recherche fondamentale nécessaire pour résoudre le problème, une hausse significative des financements publics est indispensable afin d'entretenir une action mondiale contre le poids croissant de ces maladies du cerveau. En s'appuyant sur de récentes avancées, cette action mondiale peut raisonnablement avoir une chance d'apporter une véritable réponse au problème. Le temps de l'action politique est venu : le vieillissement démographique effréné présage d'un avenir déprimant pour les prochaines générations.

Perspective scientifique

Les maladies neurodégénératives sont variables, leur symptôme allant du dysfonctionnement graduel des fonctions motrices aux troubles de l'humeur et aux déficits cognitifs, dont l'expression dernière est la démence complète. Lorsque les problèmes cognitifs commencent, et avant qu'ils ne soient assez lourds pour réduire nettement la capacité d'un sujet à mener des actions quotidiennes, la pathologie entraîne une déficience cognitive légère, qui peut progresser jusqu'à la démence complète. Avec le temps, le handicap est tel qu'il empêche de mener une vie normale et autonome, jusqu'à ce que, finalement, les patients requièrent une assistance totale.

Actuellement, l'objectif principal est de comprendre les causes, les mécanismes et la progression de ces maladies invalidantes. Malgré leurs différences cliniques évidentes, les maladies neurodégénératives partagent quelques points communs fondamentaux. Les études pathologiques ont révélé que le cerveau, la moelle épinière et le tissu nerveux périphérique abritent un certain nombre de cellules nerveuses anormales qui contiennent des agrégats de protéines endommagées caractéristiques de chacun de ces troubles cliniques.

Les processus vasculaires et inflammatoires ont un rôle dans la progression de beaucoup de maladies neurodégénératives. Toutefois, la découverte que la dégradation des protéines est sans doute un mécanisme moléculaire commun à différentes maladies neurodégénératives a représenté une avancée importante. Une stratégie judicieuse consiste à rechercher les méthodes et les médicaments qui évitent ou entravent la formation et l'accumulation de ces protéines endommagées.

D'autres recherches visant à comprendre les fondements moléculaires et cellulaires de ces maladies susciteraient un immense espoir pour l'avenir.

Défis et stratégies

D'importants projets de recherches sont en cours (voir 3), mais, par son ampleur, ce problème appelle une action bien plus large car aucun traitement efficace et spécifique n'est actuellement disponible. Il est indispensable d'apporter des soins médicaux et une aide sociale aux patients atteints et à leurs familles, et l'on a obtenu certains bons résultats en termes de soins et d'amélioration de la qualité de vie, même si ces services sont souvent surchargés. De plus, l'éducation, l'alimentation, l'exercice physique, la stimulation cognitive, ainsi que le traitement du diabète, de l'hypertension et de l'obésité, pourraient améliorer l'état cognitif. Ces effets sont néanmoins faibles (voir 4) et doivent être confirmés, ce qui nécessite des essais cliniques bien contrôlés, réalisés à grande échelle et de façon randomisée.

Afin d'identifier des cibles moléculaires pour de nouvelles interventions thérapeutiques, les mécanismes physiologiques et moléculaires sous-jacents qui conduisent à des troubles neurodégénératifs doivent être découverts grâce à des recherches fondamentales innovantes. Une stratégie de réponse rationnelle au problème de ces maladies neurodégénératives serait de lancer une action résolue visant à : (i) recruter des scientifiques talentueux et impliqués pour qu'ils étudient en profondeur les mécanismes en cause dans le déclenchement du processus neurodégénératif et (ii) œuvrer pour réduire le plus possible la crise en accélérant les études cliniques bien conçues et mises en œuvre. En s'inspirant de l'exemple d'initiatives fructueuses menées antérieurement dans la lutte contre le cancer et le sida, les décideurs publics responsables devraient exprimer leur engagement tout aussi ferme à soutenir et à encourager un programme concerté de lutte et de réduction maximale de cette catastrophe neurologique imminente.

Retarder le déclenchement de la démence de seulement cinq ans réduirait de 50% le fardeau de la maladie d'Alzheimer. Ce décalage temporel limité serait bénéfique puisqu'il améliorerait l'autonomie du patient, soulagerait l'investissement de la famille et atténuerait la facture de santé publique.

Il est nécessaire d'allouer de toute urgence des financements publics à la recherche fondamentale pour soutenir une action mondiale contre ce défi neurologique, et de le faire en partenariat avec l'industrie. Le moment est venu de prendre une décision politique, car la population vieillit à grand pas et une augmentation des troubles neurologiques est ainsi prévisible.

Hautes priorités d'action :

- Encourager et soutenir de nouvelles orientations de recherche, visant à clarifier les différentes catégories de maladies neurodégénératives, identifier de nouveaux marqueurs de prédiction de la dégénérescence neuronale, et découvrir de nouvelles cibles pour mettre au point des thérapies novatrices pour prévenir ces maladies ou les guérir ;
- Découvrir les points communs des troubles neurodégénératifs du point de vue moléculaire, génétique et cellulaire et concevoir des modèles cellulaires et des modèles animaux propres aux différentes maladies ;
- Améliorer les essais cliniques et les tests cognitifs et les rendre plus accessibles, afin de faire progresser de manière significative le diagnostic précoce et d'inclure davantage de personnes dans les dispositifs de prévention et le traitement ;
- Concevoir et mettre en place des programmes qui intègrent mieux les soins médicaux dans les services sociaux et technologiques et qui prennent en compte les défis posés au personnel soignant.

Les académies peuvent jouer un rôle déterminant par leur soutien à toutes les recommandations ci-dessus, en défendant l'importance de soumettre la science à une évaluation par les pairs sur le terrain, en concevant des programmes de prévision et de prévention, en ouvrant un forum de discussion continue sur les progrès scientifique, et en prodiguant des conseils pluridisciplinaires aux gouvernements, aux agences et aux institutions scientifiques.

1. Alzheimer's Association (2015). Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimers dement.* 11, 332-384.

2. Dobson, C. M. (2017). The amyloid phenomenon and its links with human disease, Cold Spring Harbor Lab Press, 1-14.

3. <http://www.neurodegenerationresearch.eu>

4. Ngandu, T. et al. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk, monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial, *Lancet*, 385, 2255-2263.

Traduction non-officielle