

La maladie d'Alzheimer : les pistes pour lutter contre une pandémie annoncée

Carole Dufouil

INSERM Centre 897 & CIC-EC7, Bordeaux

Groupe Méthodologies Alzheimer (Mesure 27, Plan Alzheimer 2008-2012)

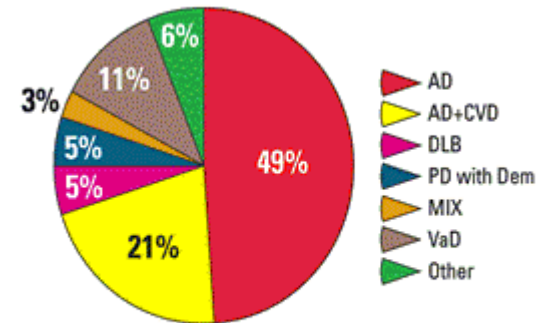
Quelques définitions

- Les démences
 - Neurodégénératives : détérioration progressive et irréversible des neurones
 - Maladie d'Alzheimer
 - Maladies de Parkinson
 - Démence à Corps de Lewy
 - Démences fronto-temporales
 - Vasculaires (suite à un AVC)
 - Mixtes

La démence

- Critères DSM-IV
 - Algorithmique
 - Diagnostic Possible / Probable
- Etiologie
 - Maladie d'Alzheimer \approx 50% des cas
 - Démence vasculaire \approx 10% des cas
 - Démence mixte \approx 20% des cas

FREQUENCY OF DEMENTIA TYPES (AUTOPSY SERIES)



AD=Alzheimer's disease; CVD=cardiovascular disease; DLB=dementia with Lewy bodies; PD=Parkinson's disease; Dem=dementia; MIX=Alzheimer's disease and cerebrovascular disease; VaD=vascular dementia.

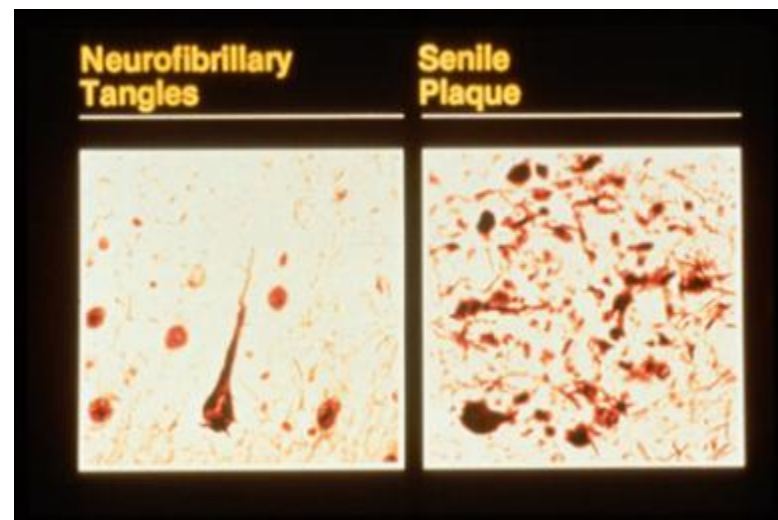
Cummings JL. *Primary Psychiatry*. Vol 15, No 2. 2008.

La démence

- Critères DSM-IV
 - Diagnostic Possible / Probable
- Etiologie
 - Maladie d'Alzheimer \approx 50% des cas
 - Démence vasculaire \approx 10% des cas
 - Démence mixte \approx 20% des cas
- Neuropathologie
 - Diagnostic certain

La démence

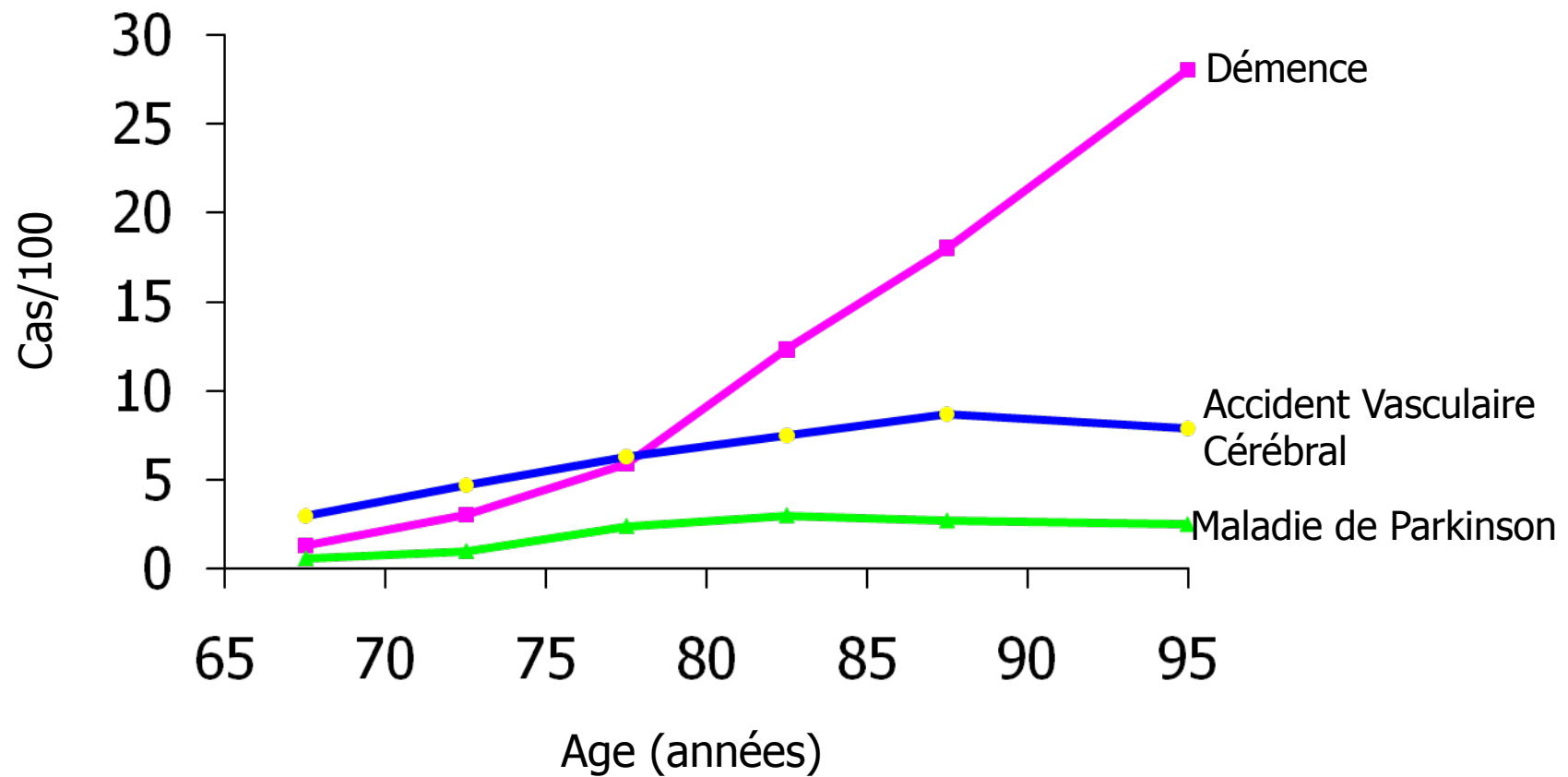
- Critères DSM-IV
 - Diagnostic Possible / Probable
- Etiologie
 - Maladie d'Alzheimer \approx 60% des cas
 - Démence vasculaire \approx 10% des cas
 - Démence mixte \approx 20% des cas
- Neuropathologie
 - Diagnostic certain



Physiopathologie

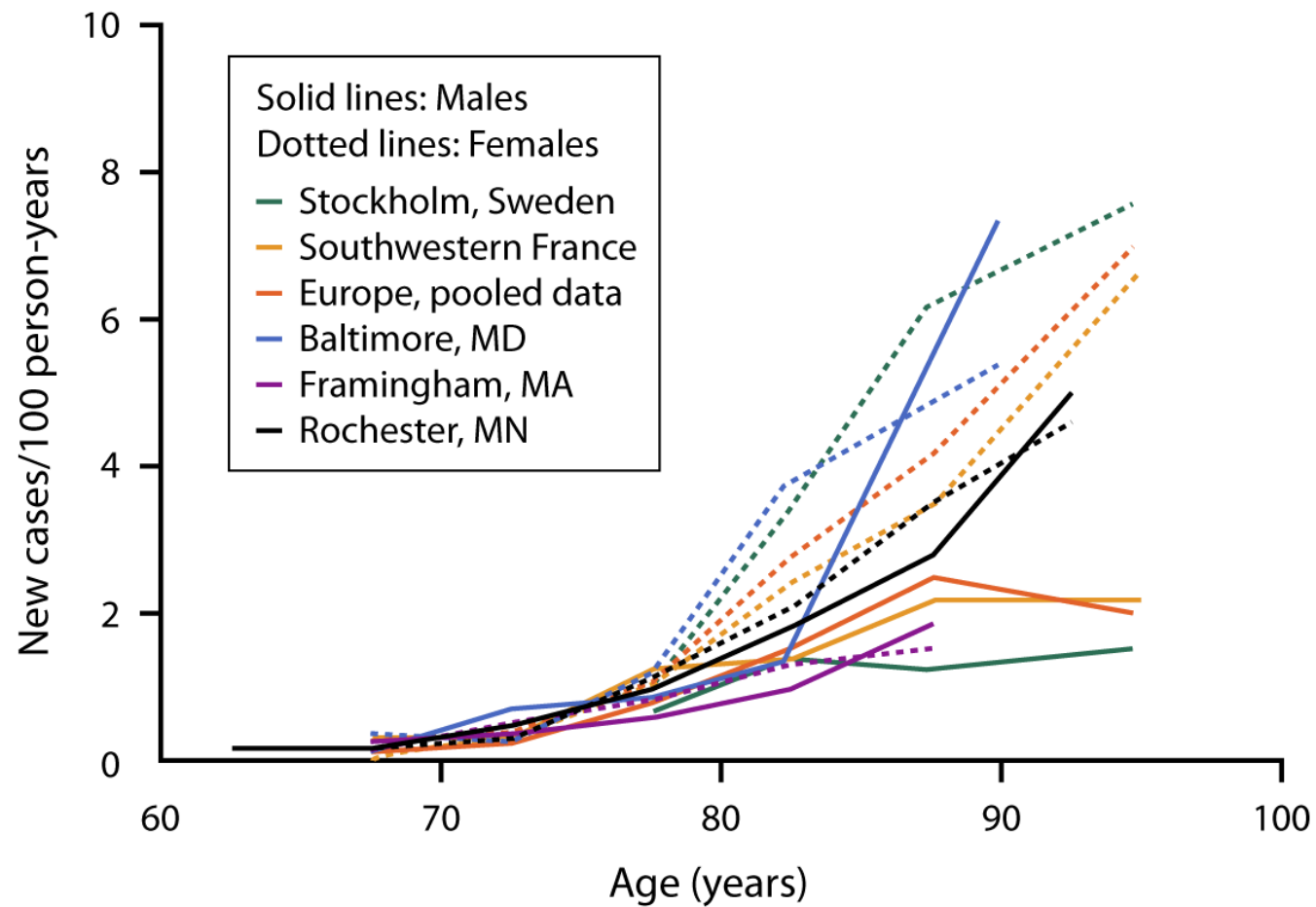
- **Plaques amyloïdes**
 - Agrégation anormale d'un polypeptide, nommé Ab (Amyloïde bêta) dans le domaine extracellulaire sous forme de plaques
 - dépôts diffus contiennent essentiellement peptide Ab 1-42
 - cœur des plaques amyloïdes formé de Ab 1-40
- **Dégénérescences neurofibrillaires (DNF)**
 - Accumulation intraneuronale de fibrilles formées de filaments très caractéristiques
 - Assemblage de protéines microtubulaires Tau
 - Protéines Tau de la DNF sont agrégées et anormalement phosphorylées

Prévalence des maladies neurologiques chez les sujets âgés



Eurodem, 2000

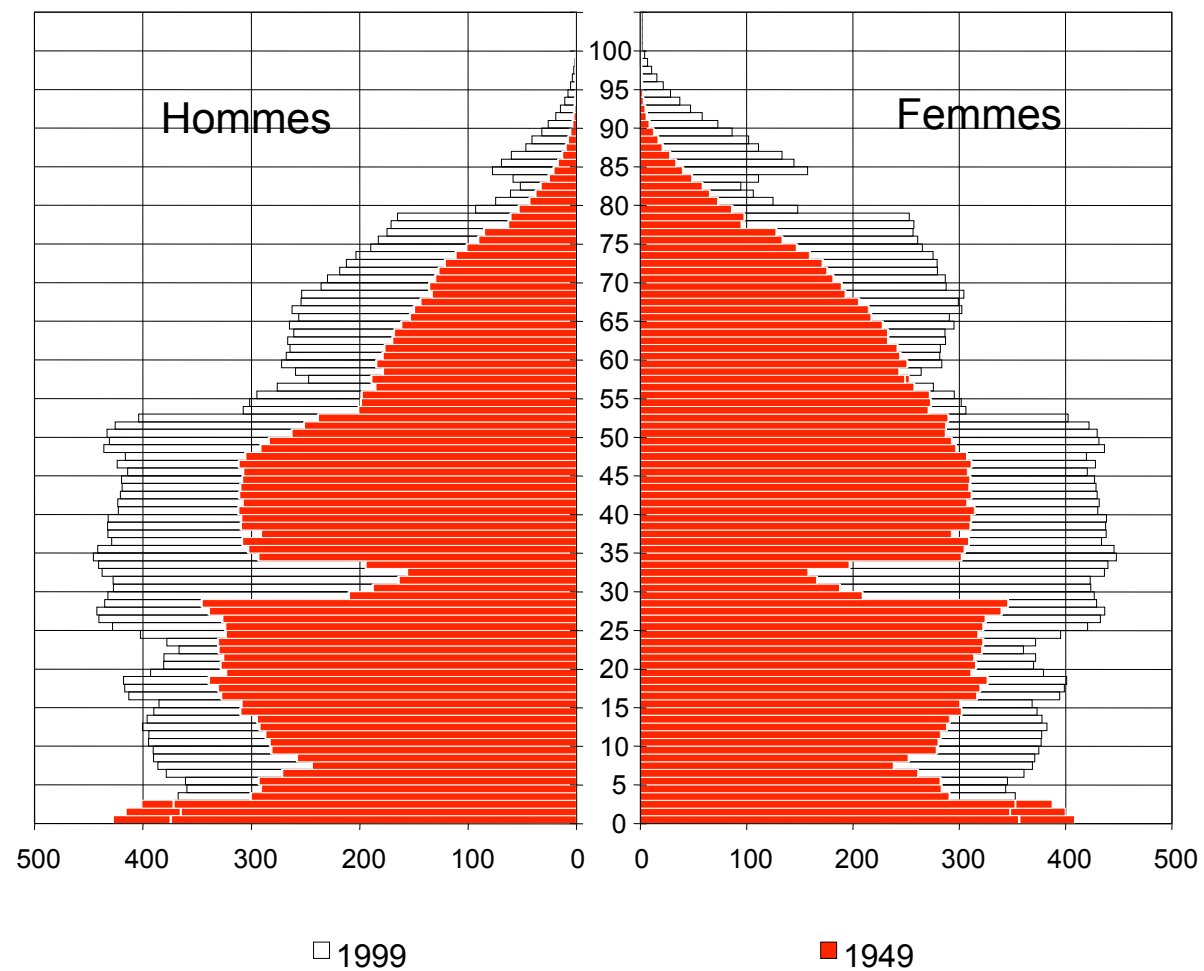
Incidence de la Maladie d'Alzheimer



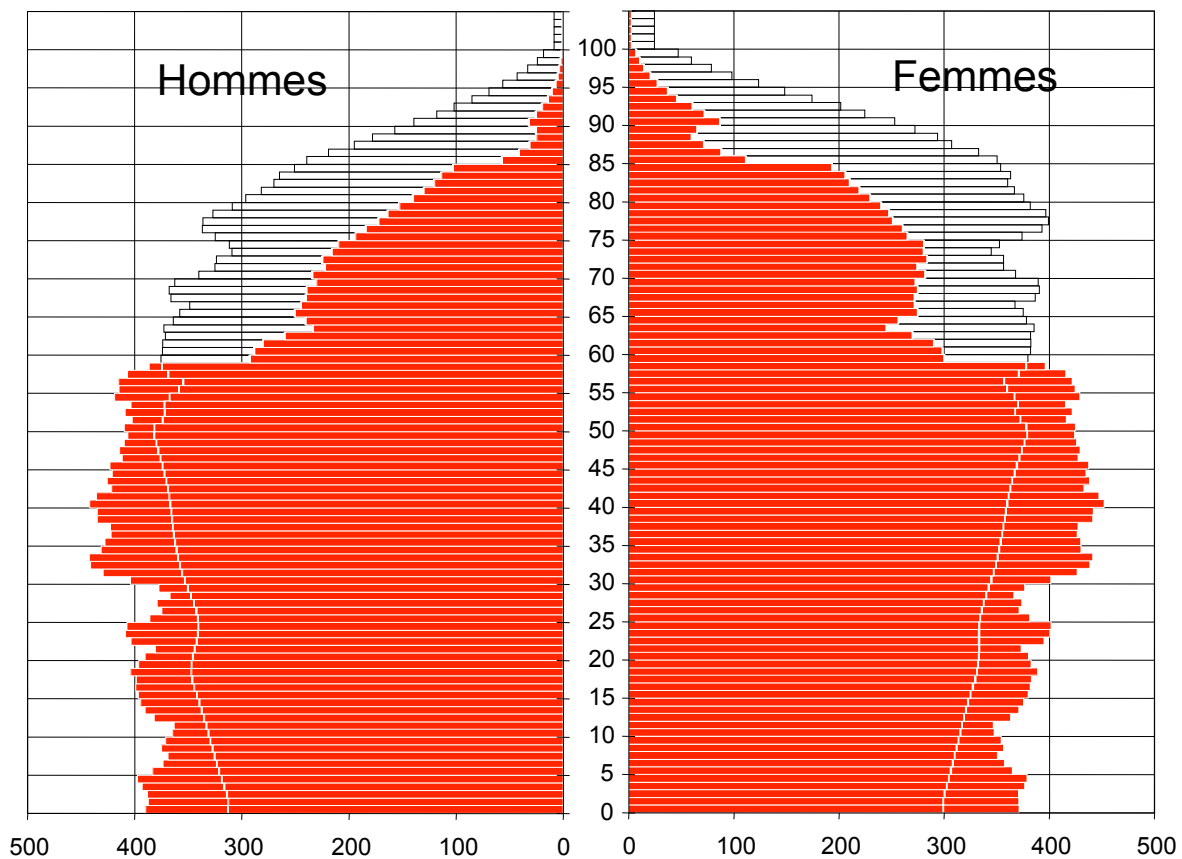
Prévalence et incidence en France

- Pas de registre de population ou d'indicateur sanitaire fiable Estimation à partir d'études de cohorte en population
- Prévalence de la démence : 900 000 cas
- Incidence : 220 000 cas
 - 45% des cas surviennent après 85 ans
- 330 000 cas de démence sévère

Pyramide des âges en 1949 et 1999



Population en 2005 et en 2050



Sources : Insee, projections de population,
Insee, bilan démographique 2005

□ 2050, hypothèse moyenne ■ 2005

Projections : prévalence après 65 ans en France

Table 1 Prevalence estimates (in thousands of subjects) for dementia (with 95 % confidence intervals) above 65 years old in France for 2010 and 2030 based on the Paquid study and according to gender and

for the 3 assumptions regarding global mortality trend (low, central and high life expectancy)

| Year | Life expectancy | Women | | Men | | Total | |
|---------------------------|-----------------|--------|----------------|---------|------------|--------|----------------|
| | | Prev. | 95 % CI | Prev. | 95 % CI | Prev. | 95 % CI |
| 2010 | Low | 677 | [622; 797] | 303 | [261; 379] | 980 | [883; 1 176] |
| | Central | 686 | [630; 810] | 310 | [267; 387] | 996 | [897; 1 197] |
| | High | 695 | [638; 822] | 314 | [270; 391] | 1 009 | [908; 1 213] |
| 2030 | Low | 1,027 | [945; 1,211] | 536 | [464; 662] | 1,563 | [1,409; 1,873] |
| | Central | 1,146 | [1,054; 1,348] | 604 | [525; 743] | 1,750 | [1,579; 2,091] |
| | High | 1,290 | [1,190; 1,506] | 672 | [587; 822] | 1,962 | [1,777; 2,328] |
| Rates of change 2010–2030 | | | | | | | |
| | Low | 51.8 % | | 76.9 % | | 59.5 % | |
| | Central | 67.0 % | | 94.8 % | | 75.7 % | |
| | High | 85.7 % | | 114.4 % | | 94.6 % | |

Données réelles : étude CFAS

- CFAS
 - Etude en population dans 6 zones géographiques en Angleterre et au Pays de Galles
 - CFAS 1 : 1989-1994
 - CFAS 2 : 2008-2013
 - Etude transversale répétée
 - 2500 participants dans chaque zone
 - 65 ans et plus
 - Echantillon stratifié sur l'âge

Données réelles : étude CFAS

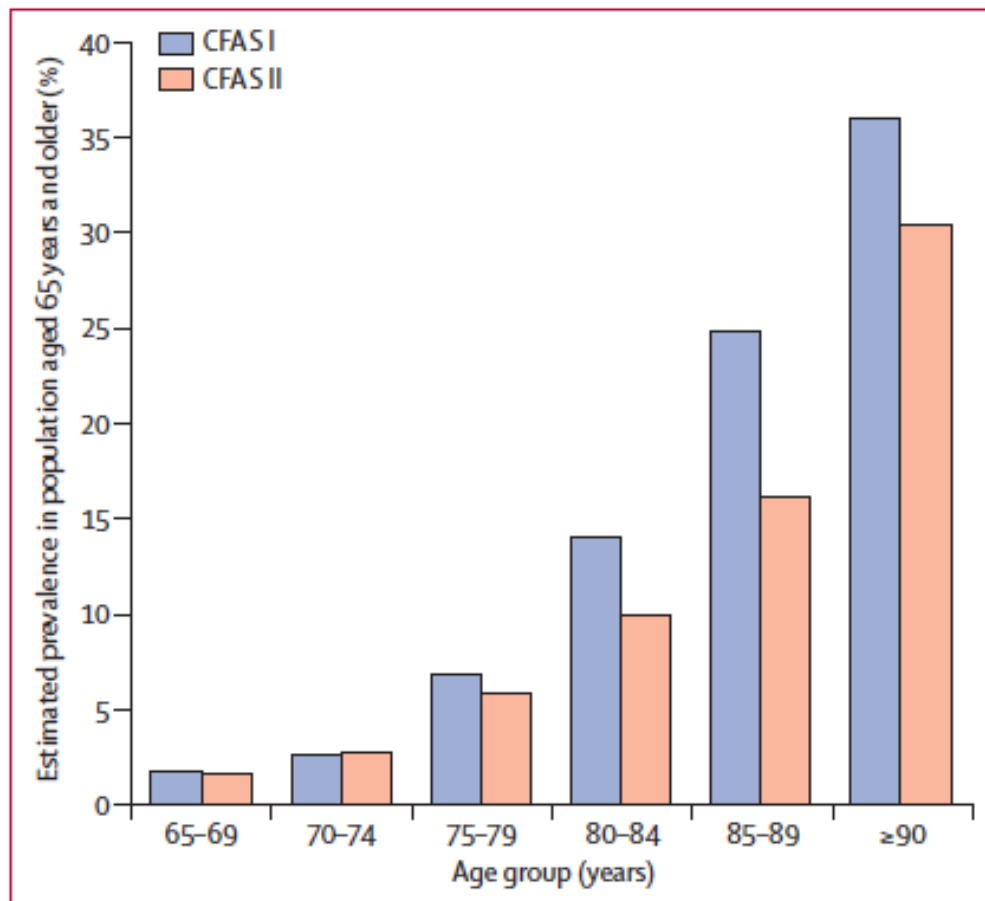


Figure 1: CFAS I and CFAS II age-specific dementia prevalence
CFAS=Cognitive Function and Ageing Study.

- CFAS 1 : 884 000 cas de démence attendu en 2011
- CFAS 2 : 670 000 cas observés
- Réduction de 24 %
- Mais...

Les traitements

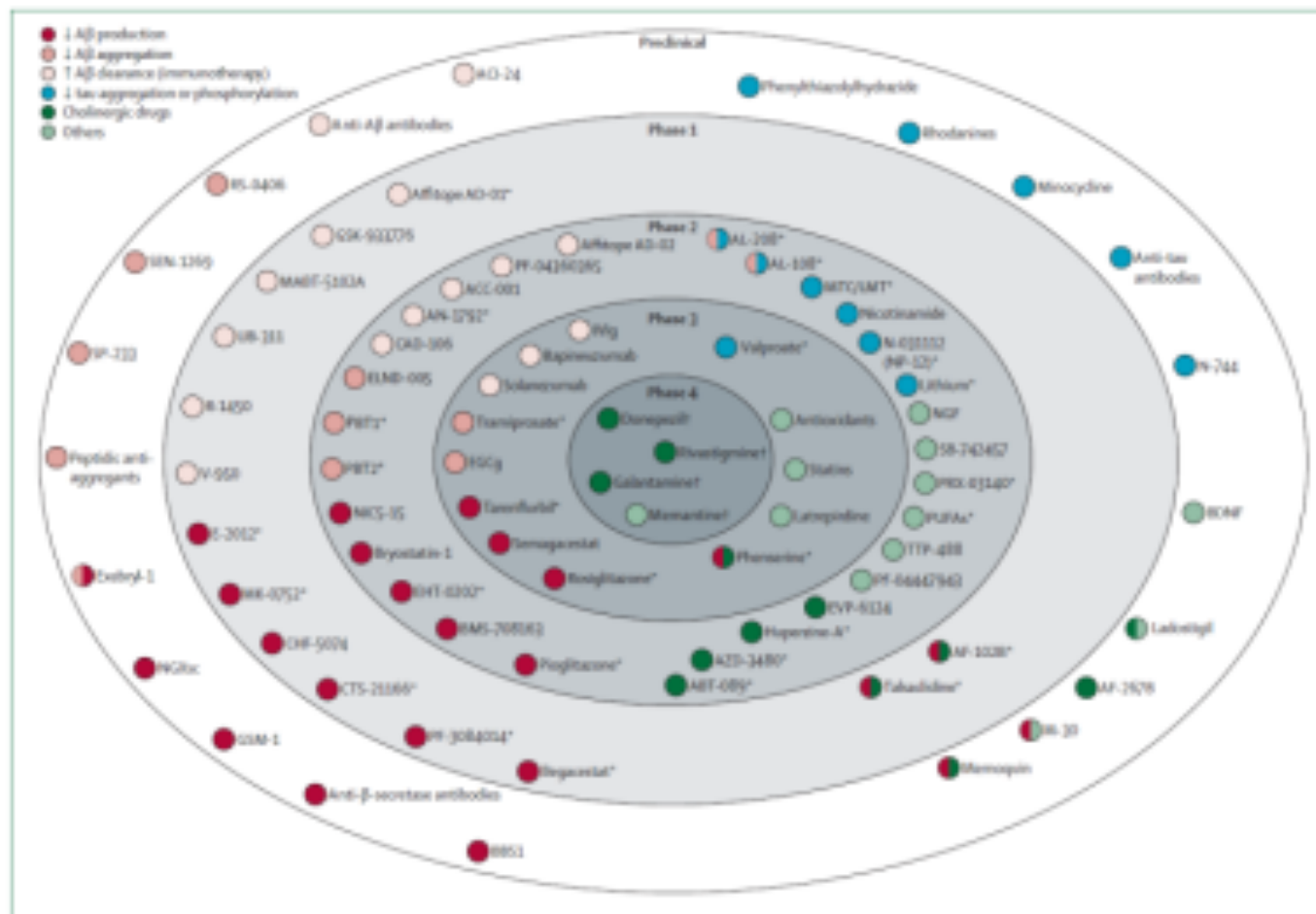


Figure: Drug development in Alzheimer's disease

Drugs being investigated for Alzheimer's disease therapy, reported according to the most advanced phase of study and main therapeutic properties (including data from studies in-vitro and animal models). Aβ-amyloid β, BMS1-anti-β-site antibodies, BCNF-brain-derived neurotrophic factor, EGCG-epigallocatechin 3-gallate, IgG-intravenous immunoglobulin, LMT-leuco-methylthionium, MTC-methylthionium chloride, NGF-nerve growth factor, NCItac-NCI series compounds, PUFAs-polyunsaturated fatty acids, G289-p-secretase modulator, RCT-randomised controlled trial. *RCTs in Alzheimer's disease not ongoing. †Drugs approved for the treatment of Alzheimer's disease.

Retarder le début de la maladie

- Il n'existe pas de traitement préventif ou curatif de la maladie
- Retarder le début de la maladie permettrait d'en réduire l'incidence
 - Délai de 5 ans \longrightarrow 50% réduction dans une génération
 - Délai de 10 ans \longrightarrow 75% réduction dans une génération

Les facteurs de risque de la Maladie d'Alzheimer

Génétique et maladie d'Alzheimer

- Les formes liées à une mutation
 - Moins de 0.5% des cas
 - Gène APP Chr 21
 - Presenelin 1 Chr 14
 - Presenelin 2 Chr 1
- Les gènes de susceptibilité
 - Le polymorphisme de l'apolipoprotéine E
 - De nouveaux gènes mis en évidence par les études génômes entiers
 - Peu sont répliqués
 - OR < 2, sauf TREM2 (environ 3)

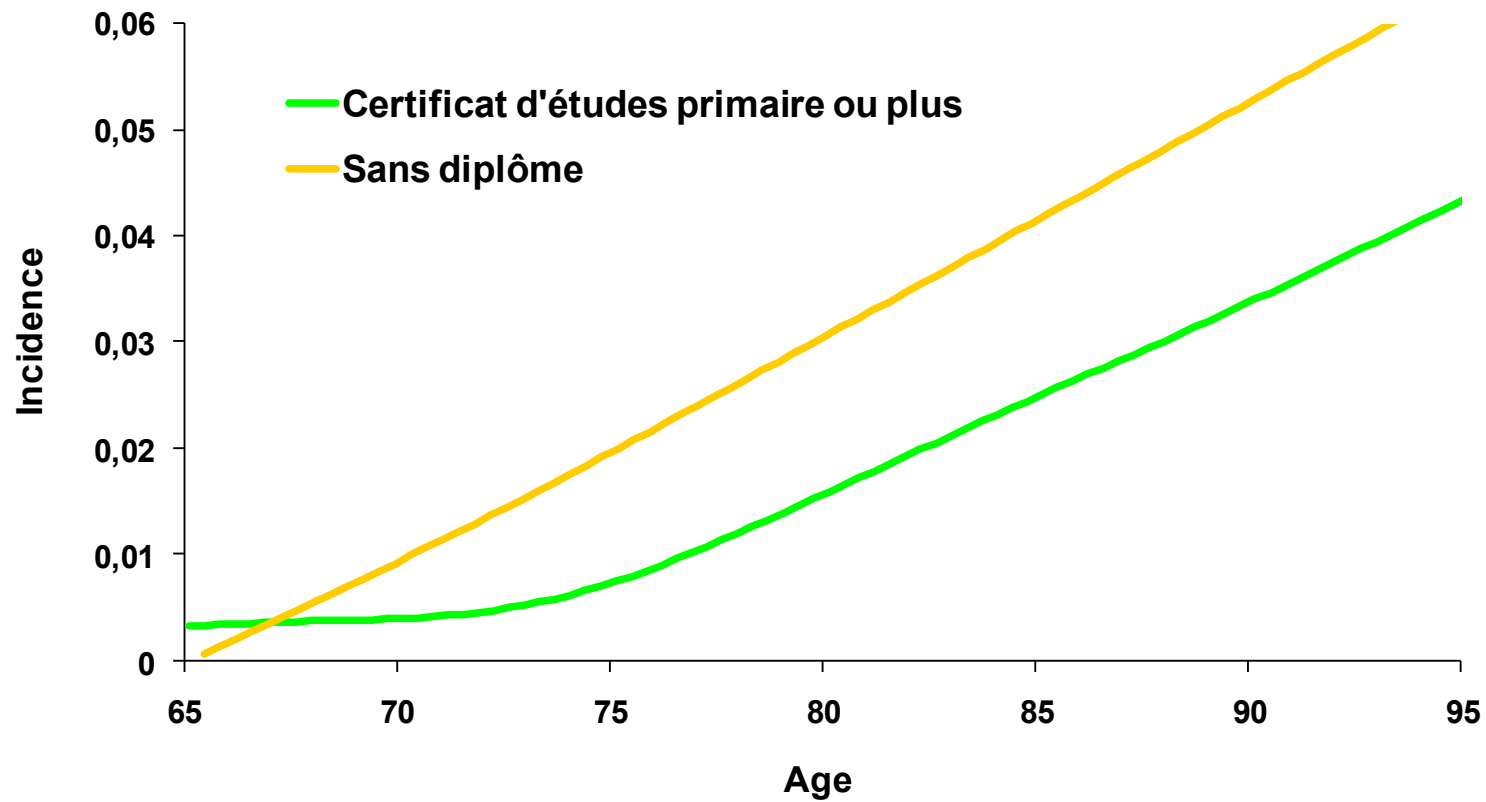
Les possibilités de prévention

- Quatre pistes sérieuses
 - Le maintien d'activités cognitives stimulantes
 - Le maintien d'un environnement affectif et social favorable
 - La nutrition
 - Les bourreaux du cœur (HTA, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme, inactivité)

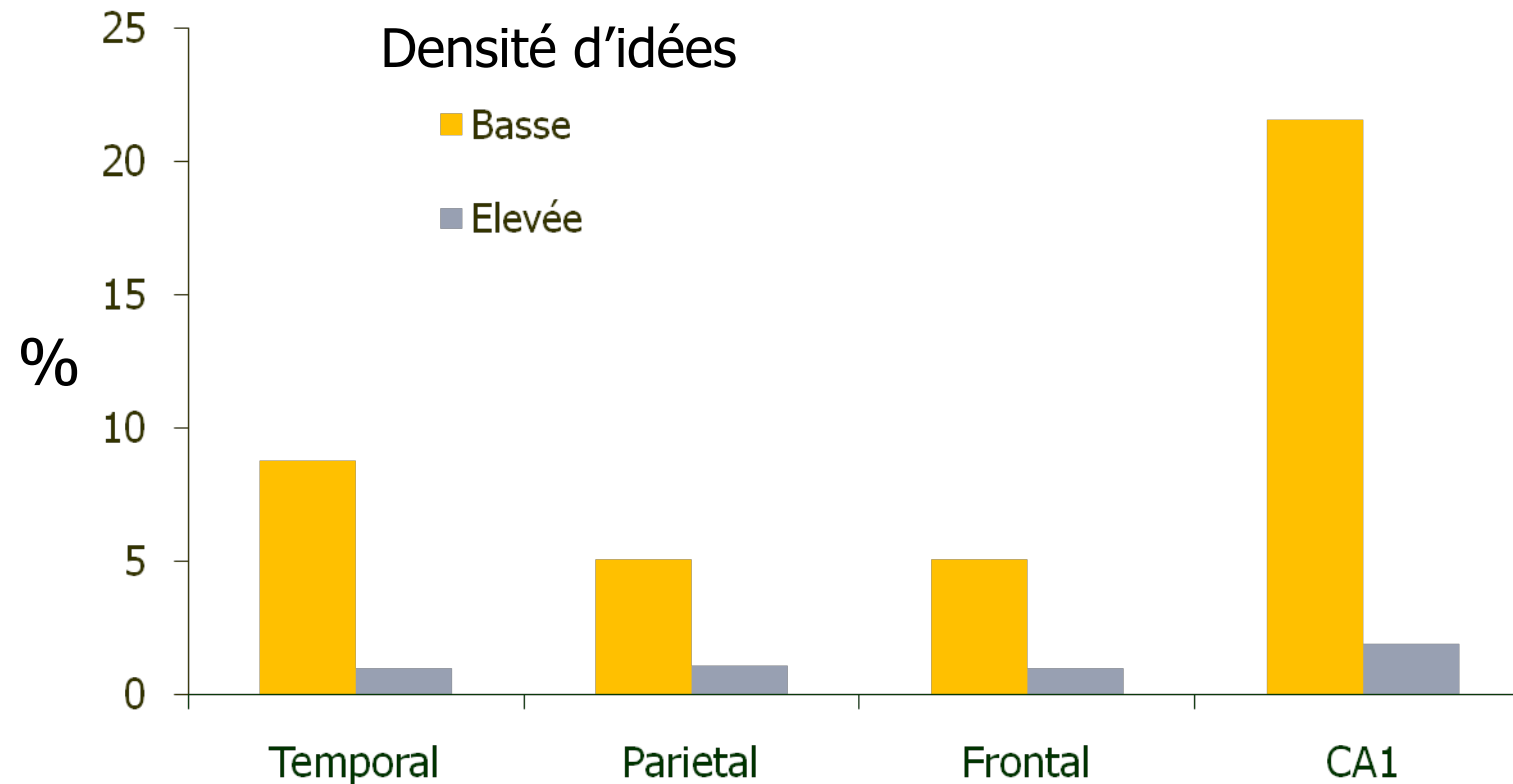
Les possibilités de prévention

- Quatre pistes sérieuses
 - Le maintien d'activités cognitives stimulantes
 - Le maintien d' un environnement affectif et social favorable
 - Les bourreaux du cœur (HTA, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme, inactivité)
 - La nutrition

Incidence de la démence en fonction du niveau d'études



Capacités linguistiques dans la jeunesse et fréquence des lésions de type Alzheimer



Snowdon, et al, 1996

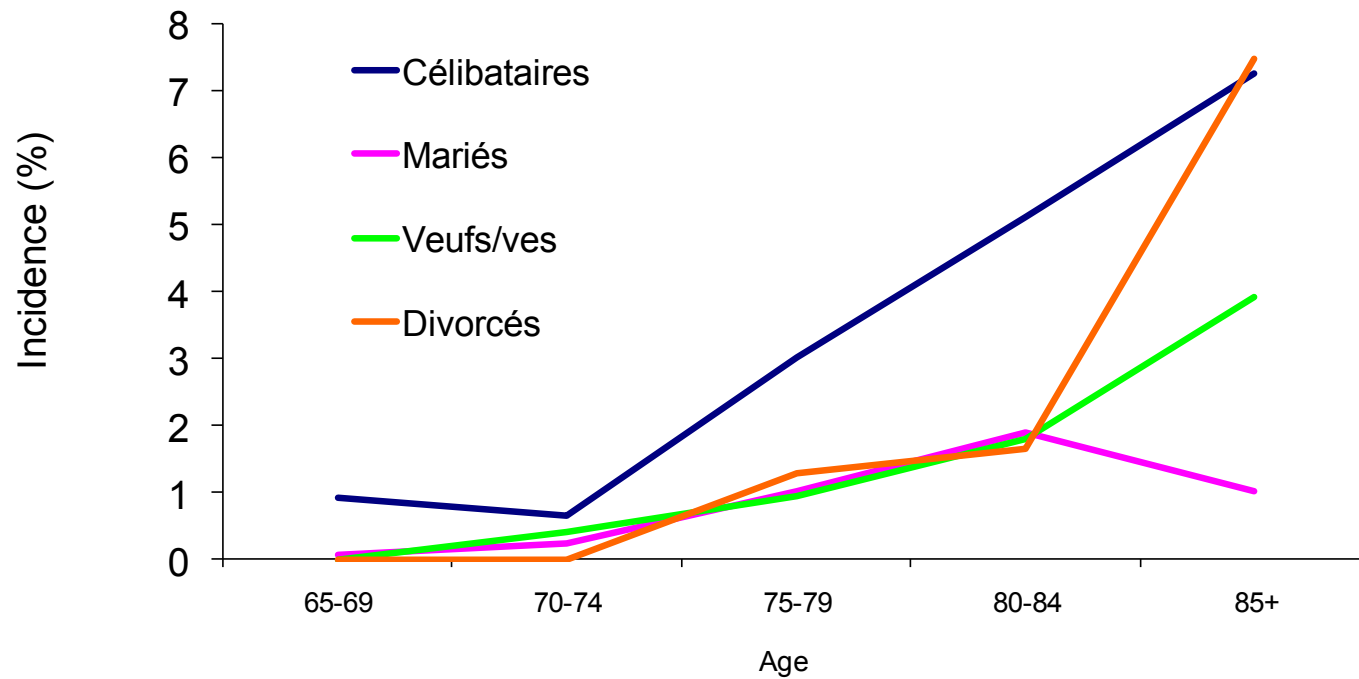
L'hypothèse de réserve cognitive

- La réserve cognitive pourrait moduler l'expression clinique des lésions pathologiques
 - Réserve de neurones : plus efficaces ou meilleure capacité
 - Processus de compensation: stratégies cognitives adaptatives

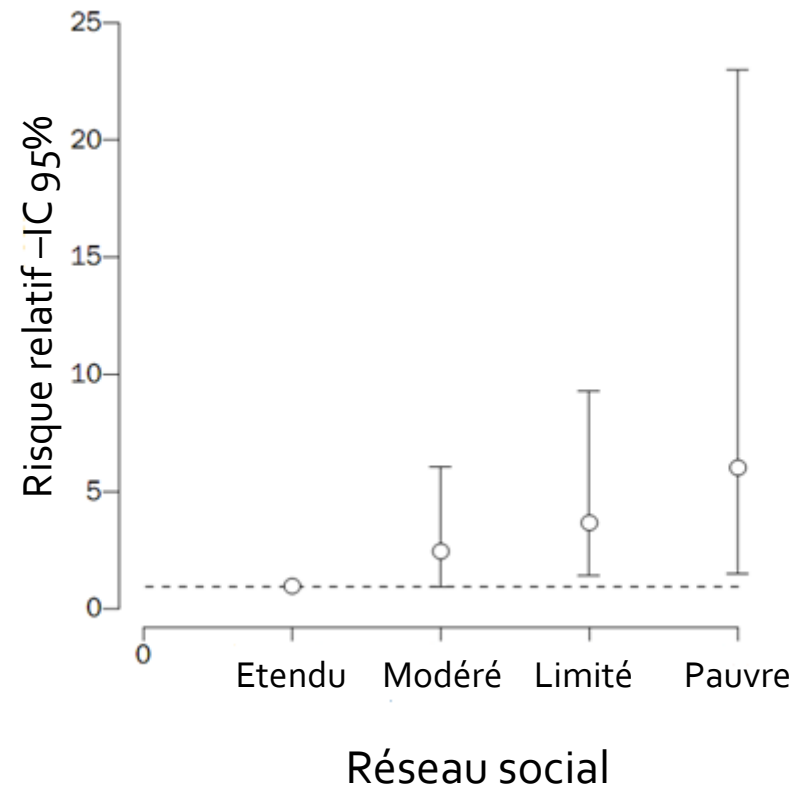
Les possibilités de prévention

- Quatre pistes sérieuses
 - Le maintien d'activités cognitives stimulantes
 - Le maintien d'un environnement affectif et social favorable
 - La nutrition
 - Les bourreaux du cœur (HTA, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme, inactivité)

Incidence de la maladie d'Alzheimer en fonction du statut matrimonial



Réseau social et risque de démence



Les possibilités de prévention

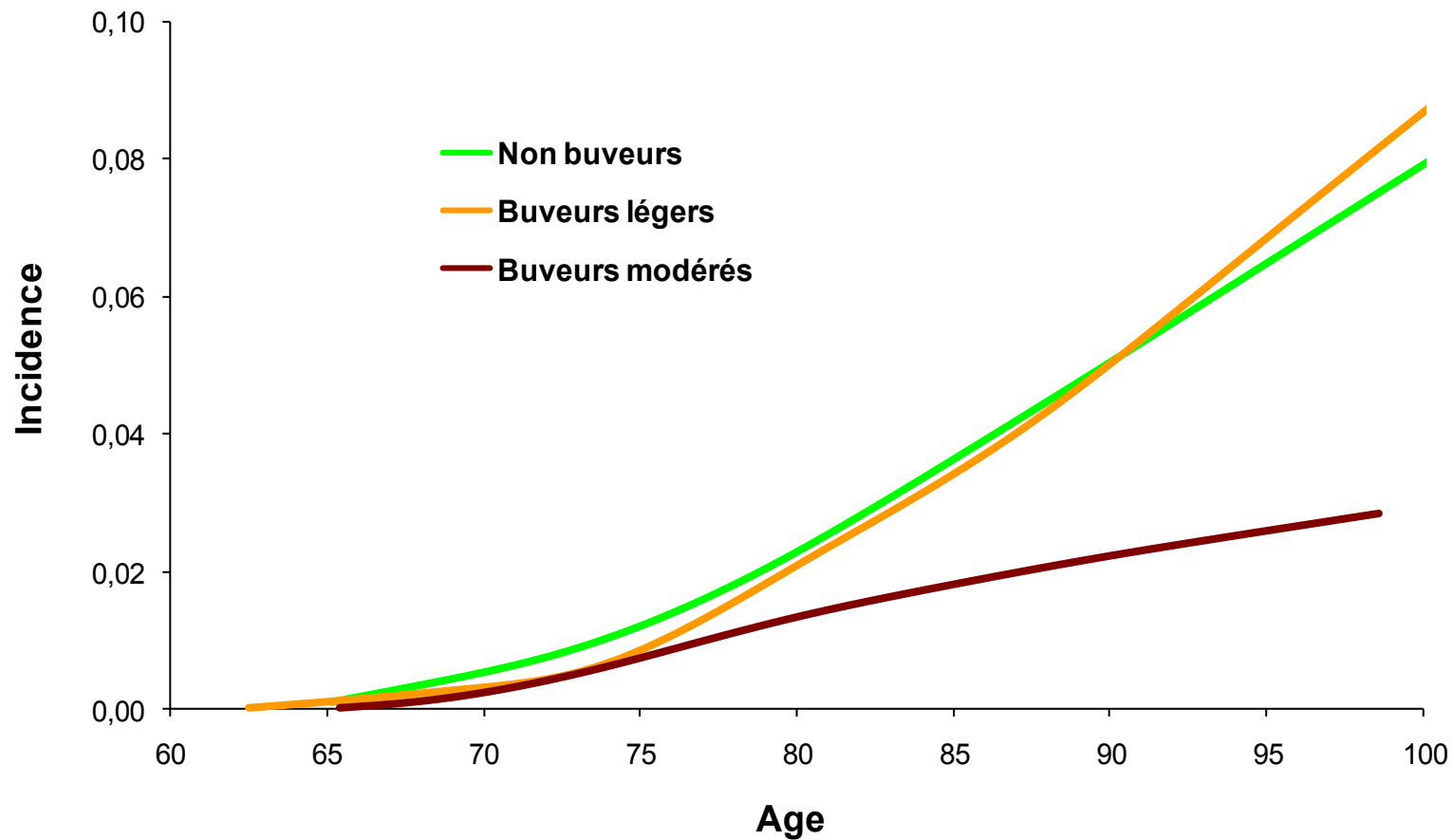
- Quatre pistes sérieuses
 - Le maintien d'activités cognitives stimulantes
 - Le maintien d'un environnement affectif et social favorable
 - **La nutrition**
 - Les bourreaux du cœur (HTA, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme, inactivité)

Consommation de poisson, de viande et risque de Maladie d'Alzheimer

| Consommation de Poisson | n | Incidence de la MA |
|-------------------------|------|--------------------|
| Tous les jours | 19 | 1% |
| Une fois par semaine | 1122 | 1,6% |
| De temps en temps | 240 | 2,2% |
| Jamais | 35 | 5,3% |

| Consommation de Viande | n | Incidence de la MA |
|------------------------|-----|--------------------|
| Tous les jours | 34 | 1,8% |
| Une fois par semaine | 450 | 1,8% |
| De temps en temps | 26 | 1,7% |
| Jamais | 6 | 6,3% |

Incidence de la démence en fonction de la consommation initiale de vin



Nutrition

- Un régime hypocalorique pourrait être associé à un risque diminué de MA (Luchsinger et al 2012)
- Les bienfaits du régime méditerranéen (Scarmeas et al 2006)
- Les bienfaits du poisson sur le fonctionnement cognitif
- Interactions possibles avec le polymorphisme de l'ApoE
 - Résultats contradictoires

Les possibilités de prévention

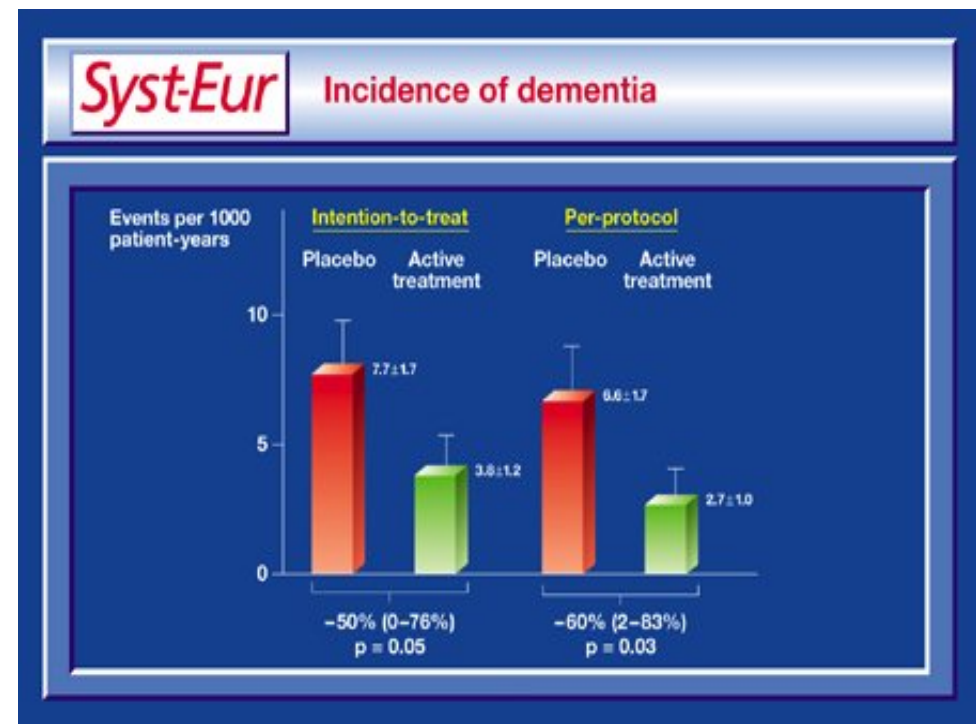
- Quatre pistes sérieuses
 - Le maintien d'activités cognitives stimulantes
 - Le maintien d'un environnement affectif et social favorable
 - La nutrition
 - Les bourreaux du cœur (HTA, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme, inactivité)

Activité Physique

- Des études ont trouvé une association entre des niveaux plus intenses d'exercice physique et le risque de MA (e.g. Laurin et al. 2001)
- Incidence démence diminuée chez les personnes ayant une activité physique 3 fois / semaine
 - HR 0.62, IC 95% 0.44 – 0.86 (Larson et al., 2006)
- Limites : niveau d'activité déclaré et étudié à un âge avancé

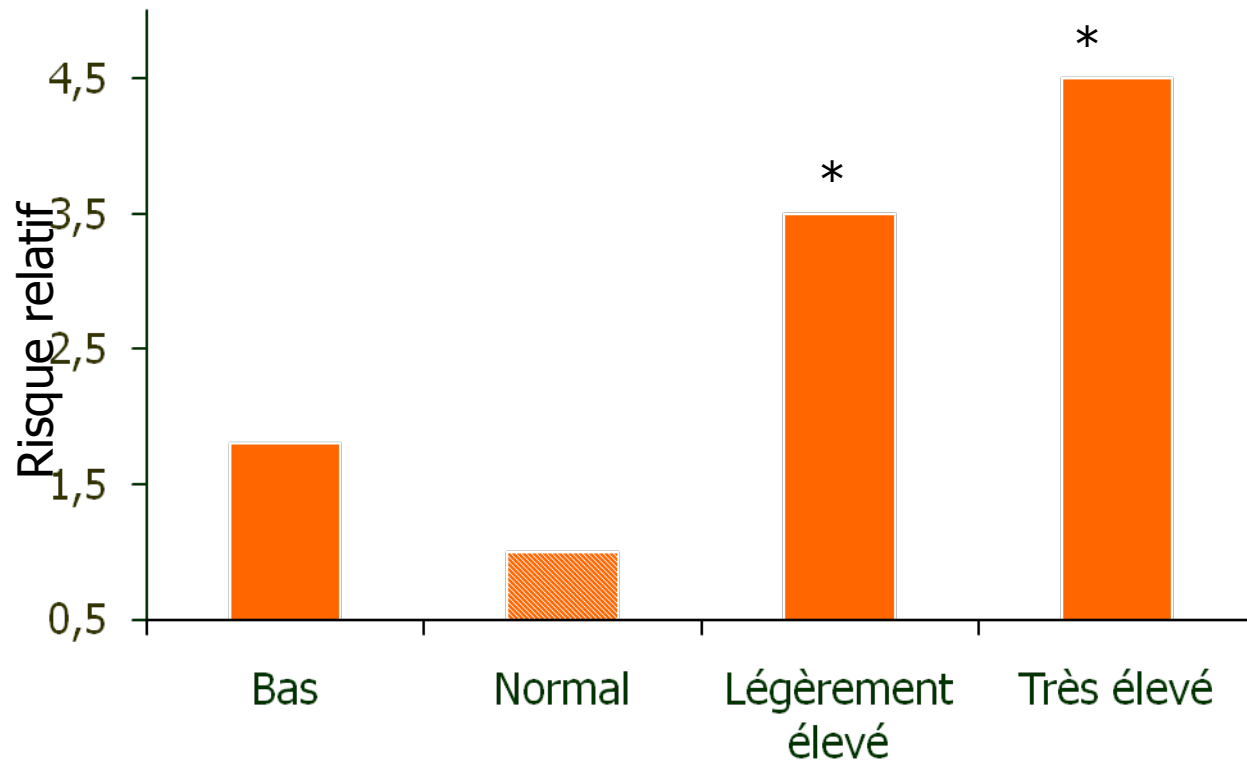
Hypertension artérielle

- Syst-Eur (Forette et al, Lancet 1998)
- 4695 patients > 60 ans avec une hypertension systolique isolée
- Calcium channel blocker vs. Placebo
- Sous étude sur démence vasculaire
 - 2418 patients
 - Suivis 2 ans



- 50% réduction de risque, surtout Alzheimer (15/21 vs 8/11)

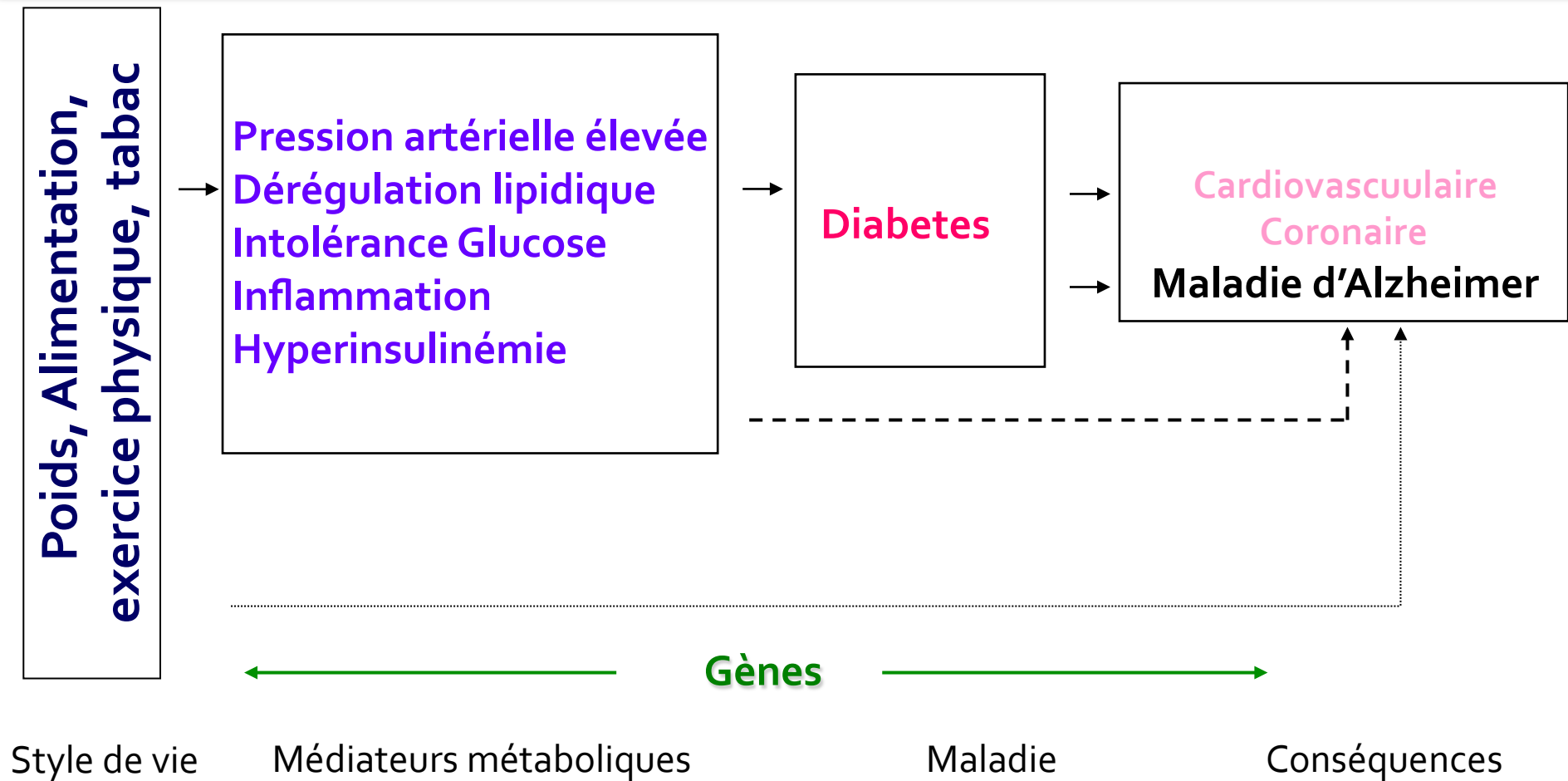
Pression artérielle à l'âge adulte et risque de Maladie d'Alzheimer 20 ans plus tard



*Différent de la référence ($p < 0.05$) après prise en compte de l'âge, du niveau d'études, De l'ApoE et des consommations de tabac, alcool

Launer et al., 2000

La maladie d'Alzheimer: complexe et multifactorielle



Quelles perspectives de prévention ?

- **NIH statement – 2010**
 - **Currently, firm conclusions cannot be drawn about the association of any modifiable risk factor with cognitive decline or Alzheimer's disease.**
 - Highly reliable consensus-based diagnostic criteria for cognitive decline, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease are lacking,
 - and available criteria have not been uniformly applied.
 - Evidence is insufficient to support the use of pharmaceutical agents or dietary supplements to prevent cognitive decline or Alzheimer's disease.
 - We recognize that a large amount of promising research is under way; these efforts need to be increased and added to by new understandings and innovations (as noted in our recommendations for future research).

Les challenges pour le futur

- Vers un diagnostic précoce
 - Visualisation des plaques amyloïdes des années avant les symptômes cliniques

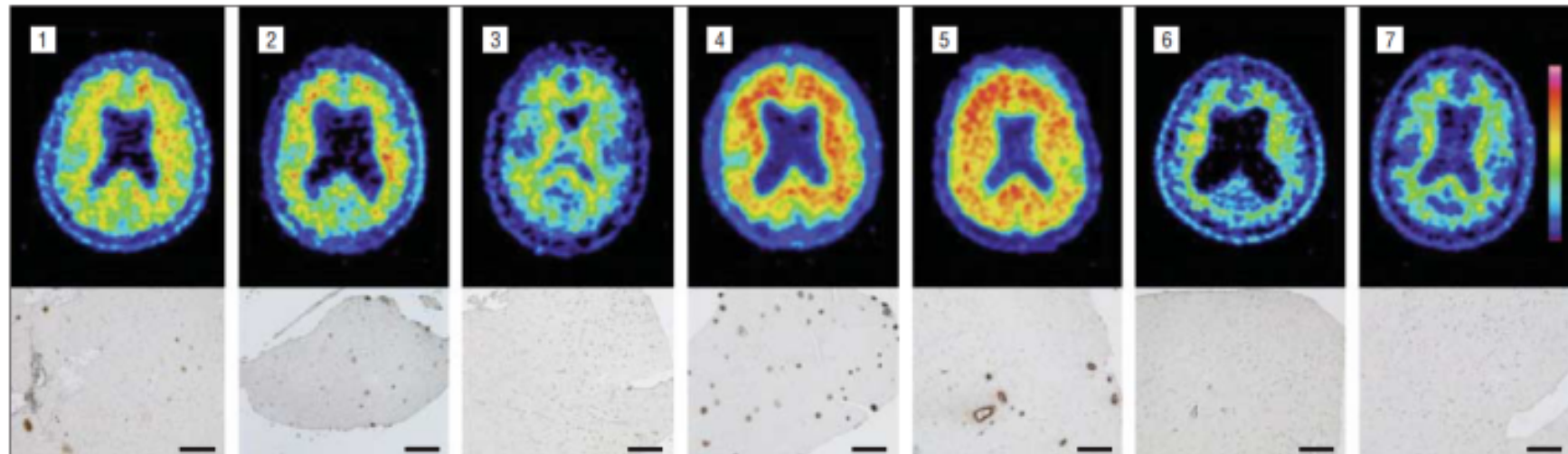


Figure 2. Representative NAB228-stained tissue is displayed for each of the 7 patients in this study. Above each is an axial image of the corresponding fluorine 18-labeled flutemetamol positron emission tomography scan. Scans from patients 1, 2, 4, and 5 were classified as abnormal by the independent readers, while scans from patients 3, 6, and 7 were classified as normal. These designations corresponded to ratings of the pathology. Color-scale reference represents zero to maximum activity concentration (megabecquerel per milliliter) in each image. The scale bars in the photomicrographs are 200 μm .

Les challenges pour le futur

- Vers un diagnostic précoce
 - Des biomarqueurs à valider
 - Des traitements commencés plus précocement
 - Recherche
 - Aujourd'hui, problèmes éthiques
 - Peut-on faire un diagnostic précoce en l'absence de traitement ?

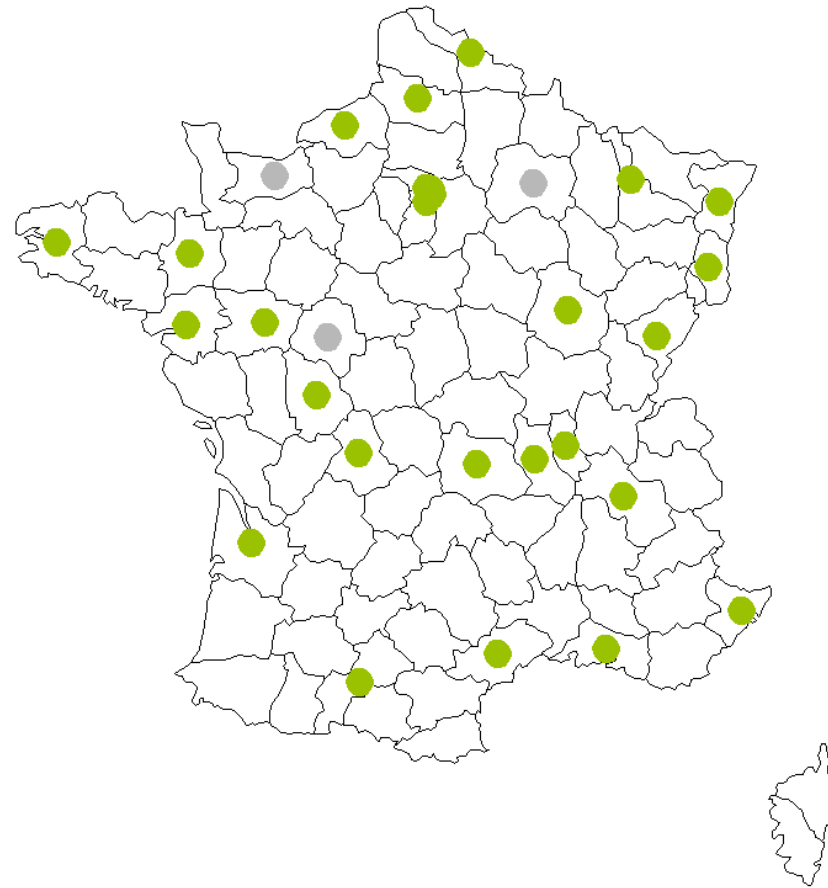
Les challenges pour le futur

- Des essais multi-domaines en cours
- De nouvelles cohortes intégrant les biomarqueurs les plus sophistiqués
- Renforcer l'interdisciplinarité
 - Neurologues, gériatres psychiatres
 - Neuropsychologues (+++)
 - Biologistes, chercheurs du fondamental
 - Chercheurs en analyses d'images
 - Sciences humaines et sociales
 - Methodologistes : big data !!!

Etude Memento

- Cohorte multicentrique nationale
- 2300 participants, suivis pendant au moins 5 ans
 - Déficits cognitifs légers ou plaintes légères
- Période d'inclusion : 36 mois
- 27 CMRRs

Etude Memento



Etude Memento

Recrutement à un stade précoce et investigations approfondies

