



MALADIE D'ALZHEIMER

Que peut-on espérer ?

On n'a jamais autant parlé de cette maladie neuro-dégénérative qui entraîne la perte progressive de la mémoire et des facultés mentales. Et pour cause, la maladie d'Alzheimer est devenue un problème de sante publique en raison de l'augmentation du nombre de malades.

Véritable fléau, **la maladie d'Alzheimer sera l'un des thèmes phares du XIXème Congrès Mondial de Gérontologie et de Gériatrie 2009** réuni à Paris, sous l'égide de l'IAGG (International Association of Gerontology & Geriatrics). Si de nombreux progrès ont été réalisés dans la connaissance de la maladie, son pronostic reste encore très pessimiste. On peut freiner l'évolution des symptômes mais on ne la guérit pas.

Le **Pr Françoise Forette, gériatre, directrice de la Fondation Nationale de Gérontologie**, fait le point sur la maladie, son ampleur et les dernières avancées en matière de recherche.

Maladie d'Alzheimer : quelle définition ?

Il n'existe pas de « démence sénile » mais des causes diverses de détérioration intellectuelle. Schématiquement, on distingue **les maladies vasculaires et les maladies neuro-dégénératives** dont **la maladie d'Alzheimer est la forme la plus répandue, les deux processus étant souvent intriqués**. Mais le terme de maladie d'Alzheimer et maladies apparentées est aujourd'hui utilisé pour évoquer les différentes formes de démence caractérisées par des troubles de mémoire associés à d'autres manifestations telles que les troubles des fonctions exécutives, la désorientation dans le temps et l'espace, les troubles du langage, du jugement, etc...

Il faut distinguer deux types de maladies d'Alzheimer : les **maladies familiales** liées à des mutations génétiques bien connues et les **maladies sporadiques** pour lesquelles il existe des facteurs favorisants très divers dont les facteurs vasculaires et la présence de caractéristiques génétiques telles que l'apolipoprotéine E4 qui entraîne un risque accru de la maladie.

Les statistiques de la maladie

La maladie d'Alzheimer représente 70 % des formes de démences. **24 millions de personnes dans le monde sont atteintes de démence**¹. La maladie devrait quadrupler à l'échelle mondiale d'ici 2040 pour atteindre les 80 millions de personnes. **4,6 millions de nouveaux cas par an sont détectés, soit 1 cas toutes les 7 secondes. En France**, la maladie d'Alzheimer, première cause de dépendance lourde des personnes âgées, **touche 850 000 personnes**, soit 5 % de la population de plus de 65 ans et 15 % des plus de 85 ans. 225 000 nouveaux cas devraient être détectés chaque année mais un cas sur deux seulement bénéficie d'un diagnostic.

Avec le vieillissement de la population et l'arrivée des papy-boomers, le nombre de personnes touchées devrait augmenter rapidement pour atteindre, en France, les deux millions en 2040 si aucun traitement préventif n'est disponible d'ici là. **Les femmes sont trois fois plus touchées que les hommes.**

Mécanismes d'action de la maladie d'Alzheimer

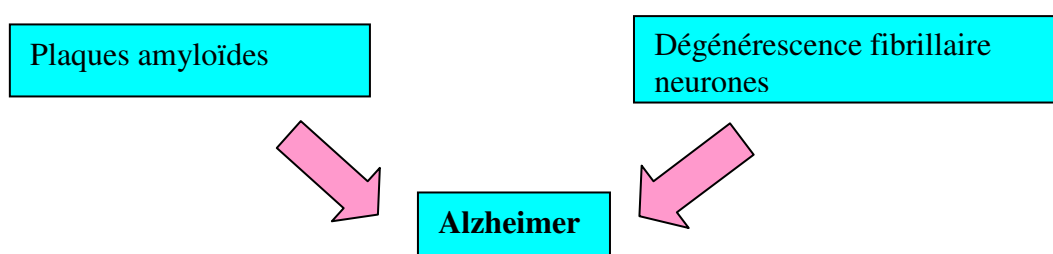
La dégénérescence et la mort des neurones sont caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Les neurones localisés dans la région de l'hippocampe, siège de la mémoire, sont les premiers touchés. Ensuite la maladie s'étend progressivement aux autres zones du cerveau qui régissent les facultés d'orientation dans le temps et dans l'espace, la reconnaissance des objets et des personnes, le langage ou encore le raisonnement.

De grands progrès ont été faits dans la connaissance des mécanismes responsables de la cascade des lésions. **Il existe un dysfonctionnement de deux protéines, la production en quantité anormale de la protéine amyloïde A beta 42 qui provient de la scission anormale de l'APP (la protéine précurseur de l'amyloïde) sous l'action de 2 enzymes : la Gamma et la Beta secrétases et la protéine tau.**

Ce dysfonctionnement entraîne **deux formes de lésions** :

- la formation à l'extérieur des neurones de plaques amyloïdes liées au dépôt de la protéine A Beta 42 entourée de débris cellulaires,
- et la formation de dégénérescence neurofibrillaire due à une hyper-phosphorylation de la protéine tau à l'intérieur des neurones, responsable de la mort cellulaire.

Si ces mécanismes sont aujourd'hui bien connus, on ignore encore à l'heure actuelle comment se fait le passage entre la plaque amyloïde et la dégénérescence fibrillaire.



¹ Lancet.2005 ; 366 :2112-7

Le dysfonctionnement des neurones entraîne une **diminution de production des neuromédiateurs, principalement, mais pas seulement l'acétylcholine. Les thérapeutiques actuelles sont basées sur la substitution de ces neurotransmetteurs. On dispose de 3 médicaments cholinergiques et un inhibiteur des NMDA récepteurs.**

Les grands défis thérapeutiques

Le grand défi posé par la maladie d'Alzheimer est celui de la découverte de médicaments agissant sur le processus de la maladie. **La majorité des stratégies thérapeutiques d'avenir portent sur la théorie amyloïde** qui implique que les lésions commenceraient par la fabrication et le dépôt de cette protéine amyloïde, en surproduction dans la forme familiale de la maladie, ou agrégée et déposée par « clearance » insuffisante dans sa forme sporadique.

La recherche s'oriente dans trois directions : inhiber les Gamma et les Beta secrétases, empêcher la fibrillation de la protéine amyloïde ou provoquer une réaction immunitaire par le biais d'un vaccin. D'autres approches plus récentes sont orientées vers la protéine tau et tentent de s'opposer à sa phosphorylation inappropriée.

Flash sur les communications du congrès

Deux grands thèmes émergent des communications importantes du congrès : le **diagnostic précoce** avec les marqueurs radiologiques et biologiques et **les nouvelles approches thérapeutiques** pour ralentir l'évolution de la maladie, qu'il s'agisse de médicaments ou de prise en charge psychologique et médico-sociale ou encore d'essais de prévention.

Diagnostic précoce et prise en charge de la maladie

Les examens neuropsychologiques qui font des progrès importants et l'imagerie (scanner et IRM) permettent aujourd'hui de diagnostiquer la maladie efficacement. Mais des **outils d'aide au diagnostic précoce sont apparus récemment** parmi lesquels l'imagerie cérébrale et de nouveaux bio-marqueurs. En l'absence actuelle de traitements préventifs, ces moyens ne sont pas à envisager comme outils de dépistage dans la population générale mais ils permettront, dans les années à venir, d'identifier la maladie débutante dans l'espoir d'un traitement efficace à un stade précoce.

Présentation de l'initiative ADNI (Alzheimer Disease neuroimaging initiative)

Keynote lecture - ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE (ADNI): PROGRESS REPORT

Michael WEINER – University of California, Center for Imaging of Neurodegenerative Disease (San Francisco, USA)

Mercredi 09:45-10:15 - Amphithéâtre Bleu

Le Pr Weiner fera le point sur cette très importante initiative au service des essais thérapeutiques et de prévention dont l'objectif est d'identifier les marqueurs prédictifs de la maladie d'Alzheimer chez des sujets normaux et des sujets atteints de MCI (Mild Cognitive Impairment). L'étude, actuellement en cours, porte sur 400 personnes atteintes de MCI, 200 personnes atteintes d'Alzheimer et 200 personnes contrôle, suivies pendant 3 ans avec des marqueurs neuroradiologiques et biologiques et des examens neuro-psychologiques.

SB6 019 - UPDATE: DEVELOPMENT OF THERAPIES AND DIAGNOSTICS FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Chairs: Chair(s): Bruno VELLAS (Toulouse, France), Ronald PETERSEN (Mayo, USA)

Lundi 10:30 - 12:00 - Amphithéâtre Bleu

Dans le cadre de ce très important symposium sur les nouveaux moyens de diagnostic précoce et les nouvelles thérapies, les intervenants apporteront des éléments nouveaux sur **l'imagerie de la protéine amyloïde** et sur **la corrélation** entre les images du **PIB** (Pittsburgh Compound B), **un nouveau marqueur du dépôt de l'amyloïde utilisable en tomographie à émission de positons (TEP) et les bio-marqueurs** (dosage du taux de protéine amyloïde et de protéine tau dans le liquide céphalo-rachidien).

Nick FOX de Londres comparera **l'intérêt des différents outils de diagnostic précoce** (IRM, TEP, marqueurs de l'amyloïde...) dans le cadre du suivi thérapeutique et tentera **d'identifier les biomarqueurs neuroradiologiques qui permettraient l'évaluation de la progression de la maladie dans les essais cliniques, avec les nouvelles molécules** ciblées sur la protéine amyloïde ou sur les autres lésions.

Dans ce même symposium, Ronald Peterson, l'inventeur du concept de MCI (Mild Cognitive Impairment) posera la très importante **question des populations à cibler pour les essais thérapeutiques**.

Plusieurs autres symposiums seront dédiés au diagnostic : le symposium ADNI et le symposium SB7 144 - FOR A NEW DIAGNOSTIC APPROACH OF ALZHEIMER'S DISEASE sous la direction du professeur Dubois de Paris qui tentera de déterminer les meilleurs moyens de diagnostic précoce.

Nouvelles thérapies

Les différentes approches thérapeutiques seront passées en revue par Dale SHENCK de San Francisco dans le cadre du symposium SB 019 sur le développement des nouvelles thérapies. Premier chercheur à faire des essais d'immunothérapie chez les souris transgéniques, Dale Schenck soulignera **l'importance de cibler non seulement la protéine amyloïde mais aussi les autres protéines** : la protéine tau, la mitochondrie et l'apo-lipoprotéine E (APO E) dont on sait qu'une des formes, l'APO E4, est un promoteur de maladie d'Alzheimer.

L'apathie, un symptôme extrêmement pénible de la maladie, fera également l'objet d'une session dans le cadre du symposium SC6 043-APATHY AND NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS IN ALZHEIMER, présidé par le professeur Philippe Robert de Nice. Cette session sera consacrée à **la définition, à la mesure et aux traitements de l'apathie**. Un des meilleurs traitements de l'apathie reste les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tandis que la mémantine soulage d'autres types de troubles du comportement.

Stimulation cognitive

SC6 036 - COGNITIVE TRAINING IN LATER ADULTHOOD/ FINDINGS FROM FOUR INTERVENTION PROGRAMS

Chairs: Sherry Willis (Seattle, USA), Sylvie BELLEVILLE (Montréal, Canada)

Lundi 14:00-15:30 Amphithéâtre Bleu

L'intérêt de la stimulation cognitive a fait l'objet de nombreuses interrogations. Un symposium y sera consacré avec la présence de Sherry Willis, à la tête de **la plus importante étude sur la stimulation cognitive, l'étude ACTIVE**. Cette étude qui a porté sur 2800 sujets en bonne santé a démontré que la stimulation permet d'améliorer les fonctions cognitives et les activités de la vie quotidienne et que les effets se maintiennent jusqu'à cinq ans après le training.

D'autres **travaux, réalisés par le Max Planck Institute** de Berlin, seront également présentés. Les recherches ont porté sur la mémoire de travail et sur la mémoire épisodique de sujets de 20-30 ans et de 60 à 80 ans. Non seulement la stimulation permet une amélioration plus importante des facultés de mémoire chez les sujets jeunes que sur les sujets âgés, mais elle est également bénéfique chez les sujets âgés. Ces résultats mesurés par IRM ont montré que les améliorations perçues à l'examen neuro-psychologique s'accompagnaient également de changements neuronaux.

Nouvelles approches de prévention

Présentation du Consortium européen de recherche EADC

SB8 175 - EUROPEAN ALZHEIMER DISEASE CONSORTIUM (EADC) INITIATIVE

Chair(s): Bengt Winblad (Stockholm Sweden), Bruno VELLAS (Toulouse, France)

Mercredi : 10:30 - 12:00 Amphithéâtre Bleu

Essais thérapeutiques sur les médicaments en développement et essais de prévention nécessitent une structuration de la recherche. Déjà réalisée aux USA avec les Alzheimer Research Centers, cette structuration a été mise en place avec succès en Europe avec l'EADC, European Alzheimer Disease Consortium. Ce réseau d'excellence a permis la réalisation d'un certain nombre d'études comme **l'étude ICTUS** sur l'impact des traitements cholynergiques sur l'évolution de la maladie ou **l'étude européenne multicentrique DECRYPTA** dont l'objectif est de développer des critères cliniques de diagnostic à un stade pré-démontiel.

SB7 099 - NEW APPROACHES IN AD PREVENTION

Chairs: Jacques TOUCHON Montpellier, France), Serge GAUTHIER (Montréal, Canada)

Mardi 10:30-12:00 - Amphithéâtre Bleu

Parmi les nouvelles approches de prévention rapportées, il faut mentionner **l'étude MAPT (Multidomain Alzheimer Preventive Trial)**, un essai multicentrique très important, rapporté par Sophie Gillette du CHU de Toulouse, qui sera mené sur 1200 personnes âgées fragiles de 72 ans et plus avec pour objectif d'étudier l'effet d'une approche multiple sur la préservation des fonctions cognitives : la nutrition, l'activité physique et les activités cognitives et sociales. Le recrutement est en cours et l'étude durera 3 ans.

D'une façon générale, **les approches de prévention recommandées concernent la stimulation cognitive, l'activité physique et l'insertion sociale.** Très prometteuses, les approches médicamenteuses (utilisation d'anti-inflammatoires, de vitamines E et de statines) n'ont pas, à ce jour, fait la preuve de leur efficacité dans les essais contrôlés mais elles restent extrêmement importantes sur le plan théorique.

En revanche, **l'approche la plus prometteuse est la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires,** en particulier l'hypertension mais aussi la fibrillation auriculaire, le diabète et l'hypercholestérolémie.

Deux symposiums seront également consacrés à la nutrition et au vieillissement cérébral dont l'un sur les aliments antioxydants qui montre qu'une consommation en quantité importante de fruits, de légumes et plus particulièrement d'aliments riches en polyphénols - airelles, fraises, noisettes - auraient pour certains une action anti-oxydante et un effet protecteur bénéfique.

Présentation des 20 ans de l'étude PAQUID

SB8 223 - **PAQUID: ALREADY TWENTY YEARS!** - Chairs: Pascale BARBERGER-GATEAU (Bordeaux, France), Jean-François DARTIGUES (Bordeaux, France)
Mercredi 17:30-19:00 - Amphithéâtre Bleu.

L'étude épidémiologique française PAQUID est une étude épidémiologique française du vieillissement fonctionnel et cérébral dont l'objectif est d'estimer la prévalence et l'incidence de la démence, en particulier de la maladie d'Alzheimer, d'identifier des facteurs de risque de la détérioration cognitive et de décrire les modalités d'évolution vers la dépendance. Commencée il y a 20 ans sur 3777 sujets âgés de 65 et plus dans 75 communes de Gironde et de Dordogne, l'étude, initialement menée sur des sujets âgés de 65 ans et reconduite sur la même cohorte à 75 ans, a apporté **des données capitales sur la prévalence de la maladie d'Alzheimer en France.**

Les conclusions du suivi ont permis de confirmer les premiers chiffres : 850 000 personnes seraient atteintes en France de démence toutes causes confondues, dont 70 % de maladie d'Alzheimer. Les maladies d'Alzheimer et les maladies apparentées seraient responsables de 75 % des dépendances et de 70 % des institutionnalisations.

L'étude a, par ailleurs, mis en évidence le fait que les **premiers troubles cognitifs** surviennent chez les personnes qui ont développé la maladie, **12 ans avant l'apparition de la démence** et que le déclin de la mémoire visio-spatiale et de la pensée abstraite intervient environ 2 ou 3 ans auparavant. Ces conclusions confirment **l'intérêt de la neuropsychologie comme moyen très précoce de diagnostic** de la maladie d'Alzheimer et apportent des données très intéressantes pour une démarche de prévention à grande échelle. L'identification de premiers symptômes très en amont de la maladie pourrait permettre, si l'on disposait d'un traitement préventif, par exemple un vaccin, de cibler dans la population générale des personnes ayant une diminution très modérée de certaines facultés cognitives, dont la fluence verbale, ne portant pas à conséquence dans la vie quotidienne.

Enfin, cette étude démontre également que les **déterminants de la dépendance** qui se manifeste par une restriction de la mobilité et des activités instrumentales et de base de la vie quotidienne sont **l'âge** mais aussi **l'apparition de la démence** et que la **dépression** est un facteur supplémentaire de dépendance.

Plans de prévention nationaux

SD8 191- ALZHEIMER'S DISEASE AND RELATED DISORDERS: CROSS NATIONAL COMPARISON OF STRATEGIC ACTION PLANS

Chairs: Howard BERGMAN (Quebec government Task Force on Alzheimer's disease and related disorders, McGill University and Jewish General Hospital, Montreal, Canada), Florence LUSTMAN (Inspecteur général des finances, Chargée par le Président de la République du suivi du plan Alzheimer France)

Mercredi: 14:00 - 15:30 Amphithéâtre Bleu

Ce symposium analysera et comparera les plans stratégiques mis en place dans quatre pays différents. Howard Bergman présentera le plan canadien, Joël Ménard de l'Université Paris Descartes, le plan français, Henry Brodaty de l'Université de New South Wales et un des premiers à avoir voulu mettre en place un plan d'action dans son pays, le plan australien, et S. Banerjee du King's College de Londres, le plan national du Royaume-Uni.