

Alzheimer 1

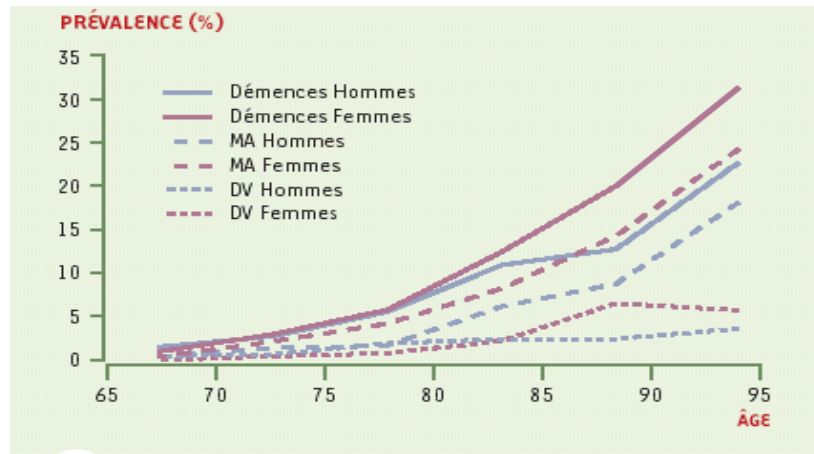
Olivier SAINT JEAN

Université Paris Descartes
Hôpital Européen Georges Pompidou

Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer

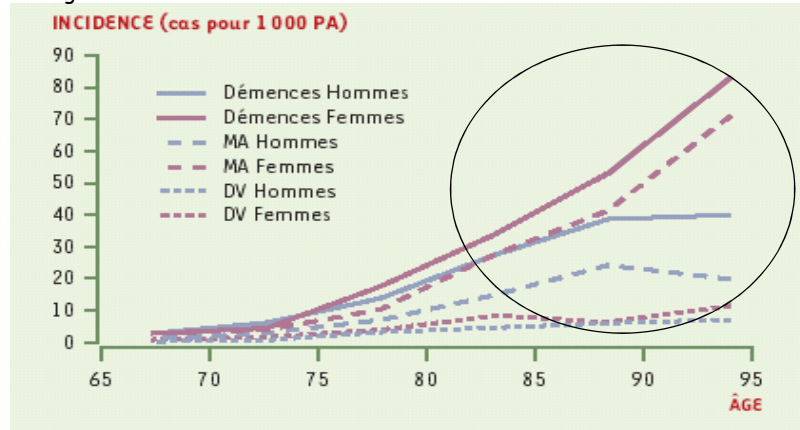
Prévalence

Dartigues et al. Medecine/Sciences 2002



Incidence

Dartigues et al. Medecine/Sciences 2002



Facteurs de risque

Facteurs de risque

- Antécédents familiaux
- age de la mère
- trauma crânien
- antécédents psychiatriques
- alcool et tabac
- toxiques
- génétique
- médicaments

Facteurs de risque

- Age:
 - Facteur principal
 - Incidence doublant pratiquement par tranche d'âge de 5 ans après 65 ans
- Sexe:
 - Femmes ont un risque plus élevé
 - Particulièrement après 80 ans
 - Expliqué par
 - différences biologiques et hormonales?
 - Ou différences socio-culturelles?
 - Ou différentiel d'espérance de vie?

Facteurs de risque

- Facteurs génétiques
 - Présence de l'allèle e4 du gène codant pour l'apoE
 - Risque chez le caucasien
 - 3.2 pour e3/e4
 - 14.9 pour e4/e4
 - 0.6 pour e2/e2
- Les antécédents familiaux
 - Études transversales
 - RR estimé entre 2 et 4/ pas d'ATCD familiaux
- Niveau d'éducation
 - Bas niveau et risque accru de MA

Facteurs de risque des démences et de la MA EURODEM

Launer LJ et al. Neurology 1999 ;52: 78-84

	MA	Démences
Sexe féminin	1.54 (1.2-2.0)	1.20 (1.0-1.4)
Education		
>11 années	1	1
8-11 années	1.48 (0.8-2.6)	1.32 (0.9-2.0)
< 8 années	2.00 (1.1-3.6)	1.83 (1.2-2.9)

La génétique

- Historique:
 - 1987 : localisation du gène de l'APP sur le Chr 21 (Goldgaber)
 - 1991: mutation sur le gène de l'APP (Goate)
 - 1993: ApoE (Roses)
 - 1995 Mutations pré-sénéline 1 (Chr14) Sherrington, pré-sénéline 2 (Chr1) Levy-Lahad

Late Onset

- Dans les formes à début tardif, l'implication des facteurs génétiques est suggérée par l'augmentation de risque (X3) chez les sujets ayant 1 parent malade (limites..)
- Lien entre ApoE4 et ces formes
 - Mais sujets porteur non malade
 - Sujets non porteur peuvent développer MA
- EN RIEN un élément diagnostique

Early Onset

- Formes familiales : 300 à 400 familles, début vers 40-50 ans
- Héréditaires, autosomique dominant
- Mutations gène APP
- Mutations chromosome 14 (PS1)
- Mutations chromosome 1(PS2) « allemands de la Volga »

Facteurs de risque (suite)

- Taille de la tête
 - Petite taille du périmètre crânien et risque accru MA
 - Début plus précoce
- Activité de loisir
 - Jardinage, voyage, bricolage, tricot
- Statut matrimonial et environnement social
 - Célibataires et vivant seuls

Démence et activités de loisirs (Paquid)

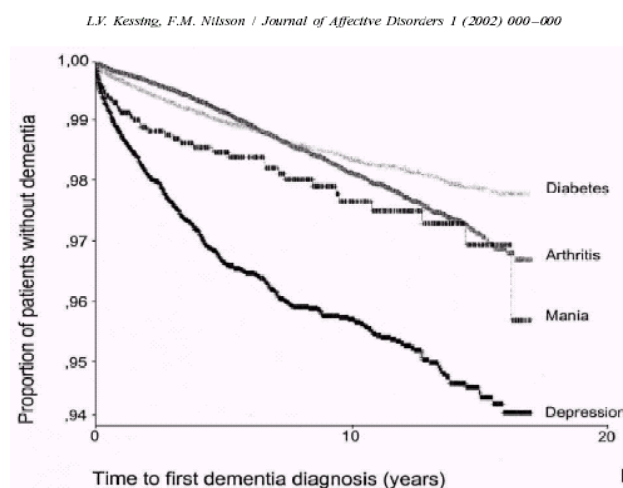
	RR aj*	IC 95%	p
Lire	0.66	[0.36 - 1.22]	ns
Bricoler/ Tricoter	0.48	[0.26 - 0.85]	0.05
Jardiner	0.53	[0.28 - 0.99]	0.05
Voyager	0.48	[0.24 - 0.94]	0.05

*ajusté sur âge et performances cognitives

Facteurs de risque (suite)

- ATCD de traumatisme crâniens
 - Controversé
- Dépression
 - Association confirmée
 - avec RR de 1.16 à 3.5 pour les études cas témoins
 - Et 1.08 à 3.20 pour les cohortes
- Consommation de vin
 - RR 0.28 si 2 à 4 verres de vin/jour
- Composition de l'eau de boisson
 - Taux élevé d'Al et risque accru

Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders



Démence et consommation d'alcool

- **Etude PAQUID** (*Orgogozzo et al. Rev Neurol 1997;153:185-192*)
 - Analyse transversale: consommation ¼ à ½ litre vin
 - diminution du risque de démence et de maladie d'Alzheimer
 - Etude longitudinale (5 ans): RR=0.35
- **Etude EVA** (*Dufouil et al. Am J Epidemiol 1997;146: 405-412*)
Etude transversale: rôle protecteur d'une consommation modérée d'alcool sur le fonctionnement cognitif: effet observé uniquement chez les femmes
- **Rotterdam Study**
Protection liée globalement à la consommation d'alcool

Reflet du mode de vie ?

Facteurs de risque (suite)

- Oestrogènes
- AINS
- Facteurs vasculaires
-

Rôle du vasculaire dans la MA

- Implication des facteurs vasculaires
 - Mise en cause de la classification dichotomique
 - Nombreux arguments physiologiques, cliniques et épidémiologiques (Nun Study)
- Rôle de certains médicaments
 - Etude SYST-Eur (CA--) (Forette, 1998)
 - Perindopril, PROGRESS study (Chalmers,2001)
 - Effet des statines.....

En conclusion

- Des facteurs de risque
 - Peu accessibles à de réelles mesures de prévention
- Des facteurs protecteurs
 - Encore peu de certitude

Effets potentiels d'une intervention qui retarderait l'âge de début de la MA

Pour une intervention mise en place en 1998

RR	Délai (années)	PREVALENCE (millions cas USA)		
		2007	2027	2047
1.00	0	2.89	4.74	8.64
0.95	0.5	2.79	4.52	8.26
0.90	1.0	2.68	4.31	7.87
0.75	2.0	2.32	3.64	6.70
0.50	5.0	1.74	2.49	4.60

Brookmeyer R et al. Am J Pub Hlth 1998;88:1337-1342

La crise du modèle biomédical

- Un effort de recherche international sans précédent
- Des milliards d'euro et de dollars investis
- Des questions plus que des réponses

Comprendre le processus biologique qui mène à la maladie

1906 : Aloïs Alzheimer décrit deux lésions anatomiques

- Les dépôts d'une substance amyloïde
- Les traces de la mort des neurones sous la forme des dégénérescences neurofibrillaires (DNF)

2014 : sommes-nous plus avancés ?

- *La compréhension du processus de synthèse de la substance amyloïde*
- *La phosphorylation de la protéines Tau qui mène aux DNF*
- *Le dysfonctionnement de certaines synapses, notamment à acétylcholine*
- Des anomalies des mitochondries présynaptiques
- Des anomalies de l'utilisation du glucose par certains neurones
- Des anomalies de vascularisation, l'existence de processus inflammatoires, des troubles de la régulation du calcium intraneuronal et du cholestérol membranaire

Mais «... ***il est possible que nous soyons dans l'erreur...***»
(Querfurth HW et al, NEJM, nov 2014)

Une approche plus globale de la maladie

Un nouveau paradigme : la réserve cognitive

- La découverte de l'absence de lien absolu entre lésions anatomiques et expression clinique de la maladie
- L'hypothèse d'une réserve fonctionnelle cognitive protectrice des conséquences des lésions anatomiques
- Une nouvelle approche « thérapeutique » pour tous les stades de la maladie
 - Renforcer cette réserve cognitive
 - Bloquer ses facteurs d'altération

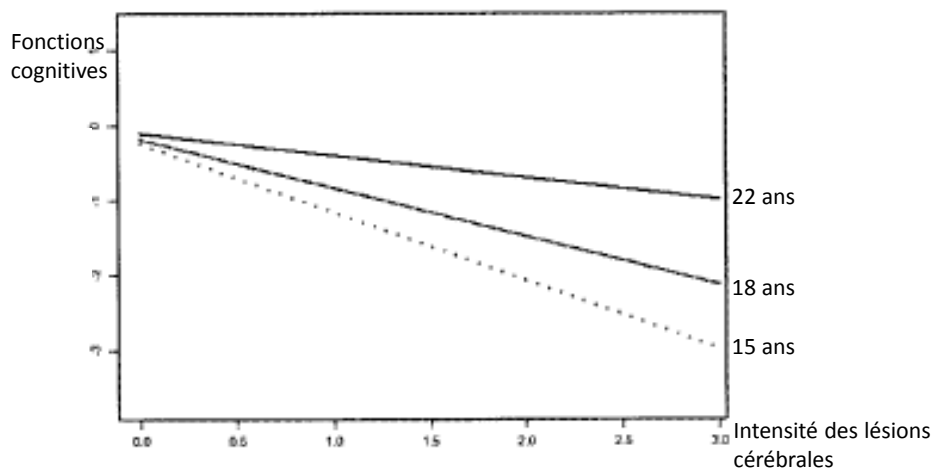
Une hypothèse séduisante

- Nourrie d'un certain nombre de données biologiques
- Renforcées par des observations épidémiologiques montrant des corrélations
- Soutenue par quelques essais d'interventions
- Qui laisse entrevoir une possibilité de prévention
 - Primaire (pour éviter ou repousser la maladie)
 - Secondaire (pour en maîtriser l'évolutivité et le désavantage induit)

Quelques bases scientifiques

- Des données neurobiologiques
 - Les stimulations environnementales accroissent l'activité du Brain-Derived-Neurotrophic Factor qui stimule la neurogénèse et plasticité neuronale
 - Le lien entre débit sanguin cérébral et niveau d'éducation chez des malades atteints d'Alzheimer
 - *Le lien entre atteinte anatomique évaluée post mortem, symptômes cliniques et niveau d'éducation*
- Des données épidémiologiques montrant le lien entre prévalence du déclin cognitif et
 - *Niveau scolaire*
 - *Complexité du métier exercé*
 - *Intensité et type de loisir lors de la retraite*
- Des liens entre situations médicales sans lien clair avec la physiopathologie de la MA et déclin cognitif

Relation entre lésions anatomiques et symptômes cliniques selon le niveau d'éducation



Bennet DA et al Religious order study Neurology 2003

Facteurs de prévention primaire du déclin cognitif et réserve cognitive

Niveau d'étude et risque de MA

Observé dans tous les pays, donc peu dépendant de l'impact social du niveau scolaire initial

- France (PAQUID)
 - Seuil du certificat d'études : risque multiplié par 1.80
- Suède (Kungsholmen)
 - Bas niveau éducation : risque multiplié par 2.1
- Hollande (Rotterdam)
 - Bas niveau éducation : risque multiplié par 2.0
- USA (North Manhattan)
 - Bas niveau éducation : risque multiplié par 2.0
- Canada (CSHA)
 - Bas niveau éducation : risque multiplié par 4.0
- Chine:
 - Pas d'éducation : risque multiplié par 2.4

Type de profession et déclin cognitif

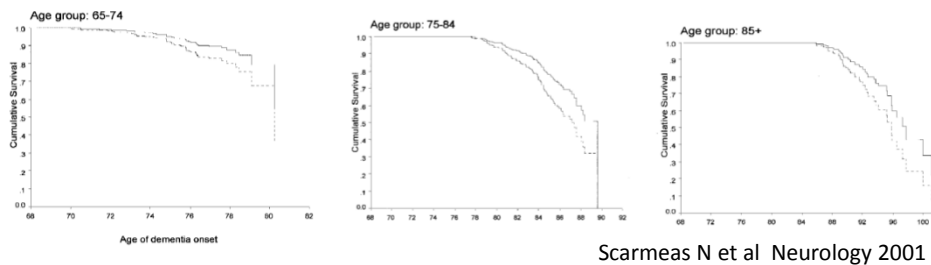
- 593 sujets âgés suivis pendant 4 ans aux USA
- Ajustement sur le niveau d'études
- Classement selon la nature de la profession
 - Niveau faible
 - Niveau fort
- Augmentation du risque de 2,5 en cas de niveau faible

Activités à la retraite et déclin cognitif

- 1772 sujets sans déclin cognitif, âgés de plus de 65 ans, vivant dans le nord de New York
- 207 développent un déclin cognitif durant le suivi de 7 ans
- Analyse du risque selon l'intensité et le type d'activité de loisir
- Réduction du risque de déclin cognitif de 38 % (IC : 17 à 54 %) en cas de loisirs variés et fréquents

Scarmeas N et al Neurology 2001

Un effet observé à tout âge



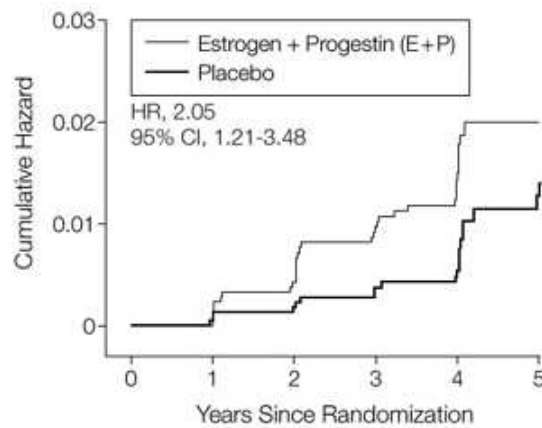
Un lien confirmé dans 22 études, montrant une réduction du risque de 46 % en moyenne

Exercice physique et déclin cognitif

- De très nombreuses études montrent l'effet préventif de l'exercice physique sur le déclin cognitif
- Notamment l'étude « *Women in march* »
 - 5925 femmes âgées suivies pendant 6 à 8 ans
 - Activité physique mesurée sur la montée d'escalier et le nombre de « blocks » de marche par semaine
- Selon le niveau d'activité le pourcentage de déclin cognitif varie du simple au double

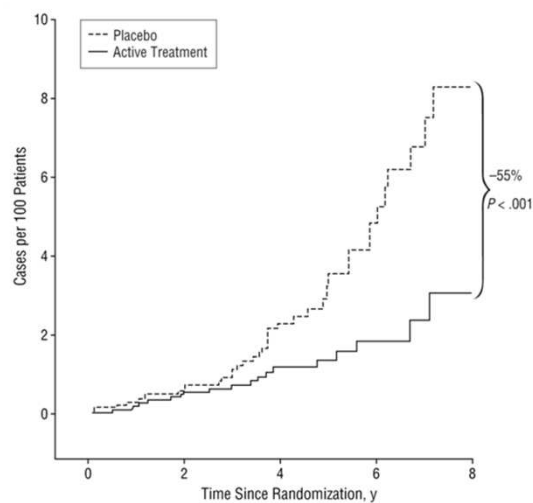
Yaffe et al Arch Intern Med 2001

Traitement hormonal substitutif de la ménopause et déclin cognitif



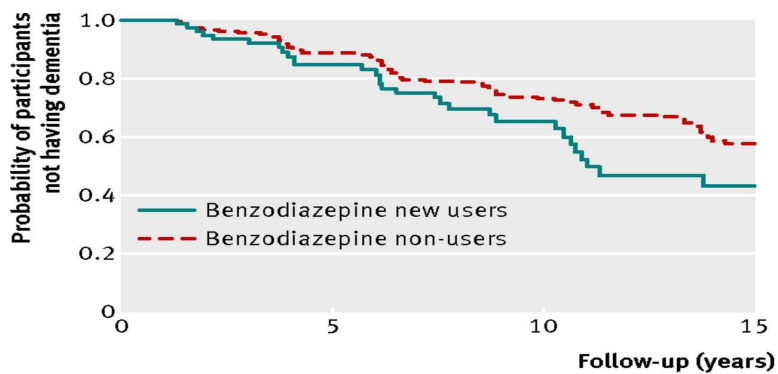
Rapp SR et al JAMA 2003

Le traitement de l'hypertension artérielle réduit le risque du déclin cognitif



Syst-Eur Study Arch Intern Med 2002

Les benzodiazépines augmentent le risque de déclin cognitif



	0	5	10	15
Benzodiazepine new users	95	54	26	10
Benzodiazepine non-users	968	535	319	147

Biliotti S et al BMJ 2012

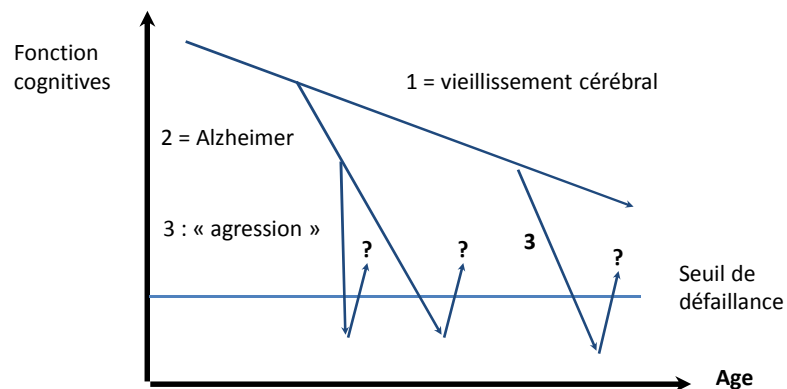
% de consommateurs selon l'âge, France, T4 2011

Médicament	70-79	80-89	90-99	100 et +
PARACETAMOL	50,02	56,80	57,38	50,97
Modul syst RENIN-ANGIOTENSINE	45,68	50,44	40,98	36,41
VACCINS (grippe)	45,48	46,23	45,34	36,41
DIURETIQUES	34,25	45,89	49,86	47,58
ANXIOLYTIQUES, BENZODIAZEPINES	33,74	43,53	47,50	42,72
ANTIINFLAMMATOIRES	44,31	39,84	30,20	24,27
ANTIAGREGANT PLAQUETAIRE	28,21	37,02	39,53	33,01
MEDIC ANTI ACIDES GASTRIQUES	32,22	36,14	37,84	34,47
STATINE	36,78	31,73	14,35	5,34
RESPIRATORY SYSTEM	32,36	31,54	29,76	23,30
BETA BLOQUEURS	28,17	31,03	23,38	15,53
CALCIUM BLOQUEURS	22,44	27,42	26,07	15,05
OPHTHALMOLOGIE	22,65	26,11	25,74	20,39
AUTRES METABOLISME	22,75	23,68	25,01	24,76
ANTIBIOTIQUES	21,34	22,39	26,65	28,64
ANTIDEPRESSEURS	15,14	21,29	27,29	19,39

Source CNAM TS

Prévention secondaire et réserve cognitive

Analyse des fonctions cognitives chez le sujet âgé



Analyse des performances d'un organe chez un sujet âgé, sous l'effet du vieillissement (1), des pathologies de l'organe (2) et des affections intercurrentes (3), avec ou sans traitement spécifique (?). (J.P. Bouchon 1984)

Evolution de la perte d'autonomie instrumentale à 1 an selon hospitalisation

	Perte IADL \leq 4	3 < Perte IADL < 1	Perte IADL = 0
% hospitalisation	38 %	25 %	17 %
P = 0,03			

Suivi de 296 patients atteints de maladie d'Alzheimer, cohorte REAL Fr

Lechowski L et al JNHA 2005

Bénéfices cognitifs de l'évaluation gériatrique approfondie

Table 2
Effects of CGA in different care settings: results of a meta-analysis of controlled trials*

	Mortality rate	Living at home rate	Hospital readmission rate	Physical improvement	Cognitive improvement
GEMU ^b	0.77 (0.56-1.06)*	1.68 (1.17-2.41)	0.82 (0.58-1.16)	1.72 (1.06-2.80)	2.00 (1.13-3.55)
IGCS ^c	0.79 (0.58-1.06)	1.26 (0.86-1.85)*	0.86 (0.68-1.09)	0.74 (0.41-1.34)	1.71 (1.19-2.45)
HAS ^d	0.87 (0.71-1.07)	1.07 (0.87-1.31)	0.84 (0.73-0.96)*	0.96 (0.71-1.29)	n.a. ^e
PHS ^e	0.89 (0.65-1.23)	1.49 (1.12-1.98)	1.03 (0.56-1.90)	1.77 (0.38-1.58)	0.97 (0.63-1.48)
OAS ^f	1.29 (0.75-2.19)	1.12 (0.65-1.93)	1.24 (0.89-1.73)	1.27 (0.73-2.18)	1.17 (0.65-2.13)
All	0.86 (0.75-0.98)	1.26 (1.10-1.44)	0.88 (0.79-0.98)	1.06 (0.86-1.30)*	1.41 (1.12-1.77)

Stuck A et al Lancet 1993

Bénéfices de l'exercice physique dans le déclin cognitif

- 210 patients atteints de maladie d'Alzheimer, vivant avec leur conjoint à domicile
- Age moyen : 78 ans, stade modérément sévère (MMS moyen 18)
- Intervention testée : exercice physique 2 fois par semaine, à raison d'une heure chaque séance
- Résultats en faveur de l'exercice physique
 - Moindre déclin fonctionnel
 - Moins de chutes
 - Moins de dépression
 - Réduction du coût des aides

Pitkälä KH et al Arch Intern Med 2013

Intervention psychosociale et évolutivité du déclin cognitif

- Revue systématique de 44 études
- Interventions psychosociales diverses, concernant le patient, son aidant ou les deux
- Effets positifs sur
 - L'humeur du patient et de son aidant
 - Les consommations de psychotropes
 - Le recours à l'institutionnalisation
- Effet sur le déclin cognitif parfois observé mais non retrouvé dans l'analyse globale

Thompson CA et al BMC Ger 2007

Organisation intégrée des systèmes d'aides et déclin cognitif

- Point commun de ces essais : présence d'un gestionnaire de cas, expression d'un partage des prérogatives, au sein d'organisations fragmentées
- Organisation très différente selon les pays concernés et le type d'essais
- Variables de résultats très diverses
- Tendance à
 - Moindre perte d'autonomie instrumentale
 - Meilleure qualité de vie
 - Réduction des coûts et meilleure satisfaction des usagers
 - Meilleur suivi des bonnes pratiques

Somme D et al Alz & Dem 2012

Une note finale d'un optimisme résolu

Nous avons déjà commencé à être
efficaces !!!!

Cela marche déjà !!!
 Baisse de 25 % de la prévalence du déclin cognitif
 de 1990 à 2010

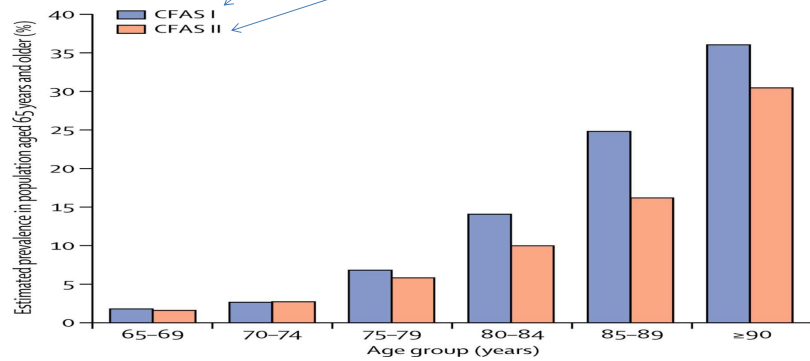


Figure 1 CFAS I and CFAS II age-specific dementia prevalence CFAS=Cognitive Function and Ageing Study.

A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II
 Lancet 2013