

La démence, paradigme des défis de la longévité

Françoise Forette

Professeur de gériatrie, université Paris V, présidente de l'International Longevity Center-France (ILC-France)

La révolution de la longévité qui forme le thème du présent colloque est, il importe de le souligner en préambule, un immense privilège des nations occidentalisées. Permettre aux pays du Sud d'accéder à leur tour à ce privilège est certainement le premier défi à relever. Les pays pour lesquels cette révolution est déjà une réalité doivent s'interroger sur la manière dont ils vont aménager le vieillissement de l'ensemble des populations. Sans aborder ici les données démographiques, qui vont être détaillées par d'autres orateurs, je voudrais dresser le tableau de ce que les nouvelles connaissances médicales peuvent apporter au vieillissement *en bonne santé*.

UNE BONNE ET UNE MAUVAISE NOUVELLE

Le vieillissement des populations peut être considéré comme une mauvaise nouvelle puisque – encore de nos jours – il se caractérise par une diminution de l'ensemble des fonctions, à l'échelon moléculaire, cellulaire, organique et systémique, ainsi que par une augmentation de l'incidence des maladies dites liées à l'âge. C'est aussi, d'un autre point de vue, une bonne nouvelle, car le vieillissement est un processus extraordinairement hétérogène et que chacun d'entre nous, pour différentes raisons, ne vieillit pas de la même façon. Il existe deux facteurs principaux d'hétérogénéité. Le premier facteur est l'hétérogénéité génétique. Elle peut être constatée dès la naissance, et on sait que 30 % des gènes qui codent les enzymes et les protéines importantes sont polymorphes. L'hétérogénéité génétique peut aussi être acquise au cours de la vie puisqu'il se produit au cours du vieillissement une accumulation de mutations génétiques dans les cellules somatiques. Le deuxième grand facteur d'hétérogénéité est le facteur d'environnement, avec au premier plan le niveau socio-économique. C'est ici que se situe la différence Nord/Sud, responsable d'inégalités devant les progrès de la médecine, en particulier sur le plan de la prévention des maladies liées au vieillissement et sur le plan de l'accès aux soins. Quelle est l'influence réciproque de ces facteurs ? Deux hypothèses s'affrontent : pour certains, les facteurs génétiques sont prédominants et il existe nécessairement une limite à l'augmentation de la longévité. Pour d'autres, dont je fais partie, les facteurs

d'environnement sont en tout cas modifiables – c'est ce qui compte – et les approches préventives sont probablement les plus importantes à l'heure actuelle pour promouvoir un vieillissement en bonne santé et un vieillissement prolongé.

À propos du vieillissement cardiaque, il faut rappeler un travail du chercheur américain Edward Lakatta, qui fait partie du *National Institute of Aging*, fondé par l'un des participants à ce colloque, le Pr Robert N. Butler. Lakatta a étudié l'évolution des fonctions avec l'âge. Dans la population générale, il a constaté une diminution de la majorité de ces fonctions entre l'âge de 20 ans et de 80 ans. C'est vrai notamment pour le débit cardiaque. Lakatta s'est alors demandé quelle était la part de l'âge lui-même et la part des maladies survenant avec l'âge. Il a renouvelé ses mesures du débit cardiaque chez des sujets d'âge divers, mais tous indemnes de pathologie cardiovasculaire. Il a constaté alors que le débit cardiaque était le même à tout âge. Ce qui avait été attribué à l'âge doit en réalité être attribué à la maladie. Certes, il existe quand même un vieillissement cardiaque fondamental, mais la fonction qui nous intéresse dans la vie quotidienne reste conservée chez les personnes qui n'ont pas de maladies cardiaques. Cette donnée essentielle est la principale justification de la prévention. En effet, quand on fait la liste des maladies qui augmentent avec l'âge, on voit que bon nombre d'entre elles sont d'ores et déjà accessibles à la prévention et que les progrès en cours – thérapies cellulaires, puces à ADN, biotechnologie... – étendront sans doute encore le domaine d'intervention.

Je choisirai deux exemples de cette prévention. Le premier est entre nos mains, c'est la prévention des accidents vasculaires cérébraux ; pour le second, celui des démences, nous avons des espoirs qui ne se réaliseront peut-être pas demain, mais qui déjà ne sont plus utopiques.

Il est indiscutable que le traitement de l'hypertension artérielle a fait diminuer de façon considérable les accidents vasculaires cérébraux chez le sujet âgé. Toutes les études menées de façon rigoureuse, en double aveugle contre placebo, consacrées au traitement de l'hypertension des sujets de plus de 60 ans ont démontré de façon concordante une diminution de plus de 30 % des accidents vasculaires cérébraux chez les hypertendus traités comparés aux hypertendus non traités. Il est absolument indispensable de prévenir les accidents vasculaires cérébraux, qui sont une cause de vieillissement en très mauvaise santé : on sait le faire, on ne le fait pas encore suffisamment.

Qu'en est-il des démences ? D'abord, pour prévenir les démences, il faut essayer d'identifier un certain nombre de facteurs de risque. Outre l'âge et le sexe, on sait qu'interviennent le niveau d'éducation, des facteurs génétiques, l'existence d'un déficit cognitif léger, mais le plus important de tous est le facteur vasculaire, et on retrouve là l'hypertension artérielle. C'est le facteur le plus important par son impact et c'est le plus important aussi parce que, contrairement aux cinq autres facteurs, il est modifiable. Il est de nouveau question ici de l'hypertension artérielle.

Plusieurs approches préventives des démences sont en cours d'évaluation par des essais randomisés en double aveugle contre placebo. À ce jour, ni les œstrogènes, ni les anti-inflammatoires, ni les anti-radicalaires, ni les statines, ni les anti-amyloïdes n'ont fait la preuve d'une efficacité préventive. Les seuls médicaments pour lesquels on a pu prouver une action de prévention de la démence sont actuellement les antihypertenseurs. Deux grandes études randomisées et contrôlées contre placebo ont démontré que le traitement de l'hypertension artérielle réduisait le risque de démence. La première, l'étude Syst-Eur, était basée sur l'utilisation d'un inhibiteur calcique chez des sujets de plus de 60 ans, atteints d'hypertension systolique isolée. La seconde est l'étude Progress, remarquable étude qui a confirmé que l'on pouvait réduire l'incidence de la démence grâce au traitement de l'hypertension. La population de cette étude se composait de sujets hypertendus ou normotendus ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral. Dans l'étude Syst-Eur, on a pu réduire de 55 % l'incidence des démences grâce au traitement de l'hypertension artérielle. Fait inattendu au départ et particulièrement remarquable, la diminution porte aussi bien sur les démences de type Alzheimer que sur les démences vasculaires. Il a été observé 29 cas dans le groupe placebo contre 12 cas seulement dans la population sous traitement actif. L'étude Syst-Eur a été la première étude démontrant que l'on pouvait réduire l'incidence de la démence grâce au traitement de l'hypertension artérielle. Une éclatante confirmation de ces premiers résultats a été apportée par l'étude Progress (*Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study*). Dans une population de plus de 6 000 patients déjà atteints d'accident vasculaire cérébral, l'étude a démontré que le traitement antihypertenseur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le perindopril, et par l'indapamide diminuait de 34 % l'incidence de la démence liée à un nouvel accident vasculaire cérébral : il a été observé 43 cas de démence dans la population sous traitement actif par le perindopril et l'indapamide et 65 cas dans la population qui recevait un placebo.

IL FAUT DÉPISTER ET TRAITER L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

On peut affirmer grâce à ces études que si l'on prend en charge l'hypertension artérielle, on réduira non seulement les accidents vasculaires cérébraux et les cardiopathies ischémiques, mais aussi un certain nombre de démences. Les bénéfices du traitement étant parfaitement établis, les objectifs thérapeutiques en matière d'hypertension artérielle en France sont-ils remplis ? La réponse est malheureusement « non ». Comme dans d'autres pays développés, on en reste au schéma habituel des « 50-50-50 », selon lequel 50 % des hypertensions ne sont pas diagnostiquées, 50 % des hypertensions diagnostiquées ne sont pas traitées et 50 % des traitements ne remplissent pas les objectifs fixés. Il y a là véritablement un problème de Santé publique.

Une autre approche préventive des démences que nous avons à l'heure actuelle à l'étude, qui n'est pas encore entre nos mains, ce sont les médicaments dits « anti-amyloïdes ». La maladie d'Alzheimer est caractérisée, on le sait, par le dépôt dans le cerveau d'une protéine anormale, la protéine amyloïde. Deux approches sont à l'étude : d'une part les inhibiteurs de sécrétases, ces enzymes qui scindent la protéine normale en protéine anormale ; d'autre part le fameux vaccin amyloïde, que beaucoup d'entre nous ici ont essayé, puisque c'est une étude internationale. Vous savez que ce vaccin est basé sur le fait que l'on a pu fabriquer des souris transgéniques qui développent des lésions de la maladie d'Alzheimer en produisant la protéine amyloïde humaine. Les souris transgéniques non vaccinées développent des lésions tout à fait typiques de la maladie d'Alzheimer, tandis que les souris vaccinées par la protéine amyloïde ne développent pas ces lésions. Sur le plan expérimental, ces résultats sont absolument spectaculaires. Chez la personne humaine, bien évidemment, la vaccination ne peut pas être mise en œuvre avant le développement des premières lésions. D'autres expériences ont donc été réalisées. Quand on vaccine la souris plus tard, une fois qu'elle a développé des lésions de la maladie d'Alzheimer, les résultats sont un peu différents mais tout de même positifs, avec une réduction du nombre et de la taille des plaques. Les chercheurs en ont déduit que si le vaccin était opérationnel chez l'homme, il pourrait être utile même chez les patients déjà atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade de début. Les essais ont ainsi commencé chez l'homme. Malheureusement, ils ont été interrompus prématurément car il a été observé, sur 280 malades traités dans le monde, 18 cas d'encéphalite, ce qui est un effet secondaire extrêmement grave. Les chercheurs qui ont commenté ces événements dans les grandes revues scientifiques restent convaincus que la voie de la vaccination reste la voie à suivre. On parviendra probablement à préparer des fragments de la protéine amyloïde capables de susciter la production d'anticorps, ce qui est la base de l'efficacité de ce traitement, sans entraîner les réactions d'encéphalite ou d'autres effets secondaires sérieux évidemment incompatibles avec la mise sur le marché d'un traitement.

En appliquant l'ensemble des mesures de prévention, on pourrait parvenir un jour à donner aux courbes de survie des populations un aspect de plus en plus proche du rectangle, un aspect en plateau jusqu'aux limites de la longévité, peut-être vers 120 ans. Cette évolution vers le rectangle est tout à fait évidente lorsque l'on compare les courbes de survie de l'humanité à travers les siècles, de l'Antiquité romaine jusqu'à nos jours. On espère faire beaucoup mieux. Y parviendra-t-on ? Les humains vivront-ils un jour jusqu'à 120 ans en bonne santé ? Pourquoi pas ? Dès à présent, l'espérance de vie sans incapacité augmente plus vite que l'espérance de vie tout court. Ce qu'il faudrait, bien évidemment, c'est que la courbe sans incapacité rejoigne la courbe de survie avec ou sans incapacité. C'est là que se situe, à mon avis, le défi majeur des années à venir pour arriver à cette courbe rectangulaire. Pour

y parvenir, nous aurons besoin non seulement de prendre en main les facteurs d'environnement – comme je vous le disais tout à l'heure – mais aussi de travailler dans le domaine de la génétique du vieillissement.

NOUS DEVONS MIEUX DÉPISTER ET MIEUX PRÉVENIR LES DÉMENCES

Les progrès de la médecine amènent naturellement à poser la question des structures de notre société. Est-ce que notre système de santé est bon ? Malgré ses qualités, il n'est pas encore en mesure de répondre à tous les enjeux de la longévité, c'est-à-dire la prévention du vieillissement pathologique, la promotion d'un état physiologique optimal et l'amélioration des connaissances sur les mécanismes moléculaires du vieillissement. Je prendrai pour exemple le diagnostic de la maladie d'Alzheimer en 2000 à Paris. Les chiffres m'ont été fournis par l'assurance maladie de Paris, et ils sont impressionnants. Alors que la prévalence attendue en fonction des données de l'étude Paquid était de 14 000 cas, la prévalence observée était de 5 000 cas. En d'autres termes, à Paris, en 2000, seul un cas sur trois de maladie d'Alzheimer était diagnostiqué. Parmi eux, 35 % étaient traités. Par rapport au nombre de cas prévalents, c'est-à-dire des cas qui auraient dû être diagnostiqués, le taux de traitement était seulement de 12 %. Ces chiffres démontrent l'extraordinaire insuffisance de la prise en charge en France de la maladie d'Alzheimer. Quels sont les freins au diagnostic ? Probablement l'absence de repérage du déficit cognitif, une certaine réticence du médecin généraliste qui ne veut pas nuire à son patient, mais surtout une insuffisance des centres où peut être porté le diagnostic. Les délais de consultation en centre spécialisé sont de 3 à 6 mois, voire plus ; et il y a bien évidemment en France un nombre insuffisant de consultations spécialisées sur les troubles de la mémoire. Il y a bien eu un « plan démence », encore appelé plan Kouchner, tout à fait remarquable mais qui n'avait pas été financé. Nous attendons bien évidemment avec impatience que le nouveau gouvernement finance le plan Kouchner.

Quelles sont donc les perspectives ? Il faudrait une meilleure information de la population, une meilleure information des médecins, se donner des chiffres, des enjeux, des objectifs. Il faudrait parvenir à augmenter le taux de diagnostic de 35 % à, disons, 50 % et améliorer dans les mêmes proportions le taux de traitement. Il faut bien évidemment améliorer la prise en charge médicosociale globale du patient et de sa famille et développer les outils de prévention.

Nous avons vu qu'il nous restait bien du chemin à parcourir pour faire profiter des progrès de la médecine aux malades qui dès à présent peuvent être traités. Il nous faut également nous interroger sur la qualité des réponses que nous apportons aux personnes âgées exposées au risque de perte d'autonomie. Nous apportons une gériatrie hospitalière et universitaire en grand progrès, mais insuffisante en nombre

de lits et en personnel hospitalier et hospitalo-universitaire. Il y a d'immenses progrès à faire. Nous apportons un nombre de places en maison de retraite très inégal sur le territoire et insuffisant dans certaines régions. Nous apportons de très bons services d'aide à domicile, de soins à domicile, d'aide ménagère, mais insuffisants en nombre, suivant les régions et surtout selon les périodes de l'année. Nous apportons également, en France, l'aide personnalisée à l'autonomie ou APA, qui représente en théorie une amélioration importante par rapport au système précédent de prestation sociale dépendance ou PSD, mais qui pose en réalité énormément de questions. Le financement est insuffisant et pervers. Dans sa conception, l'APA est en contradiction avec une réalité scientifique essentielle : la dépendance n'est pas liée à l'âge, mais à la maladie. L'APA est discriminatoire et donne une image négative du vieillissement. Elle conduit l'assurance maladie à se désinvestir de son rôle et enfin elle conduit à négliger le traitement préventif, qui est le vrai traitement de la dépendance. Il est temps que notre pays se dote d'une prestation d'autonomie équitable, égale pour tous, basée sur la compensation du handicap et non sur l'âge. Elle devrait sans doute être intégrée dans le système de sécurité sociale, soit au titre d'un cinquième risque, prôné par certains, soit au sein du risque maladie, les ressources correspondantes étant bien évidemment abondées pour le faire. Nous ne pourrions pas nous passer de financer cette APA. Or, à mon avis, ce n'est pas aux conseils généraux de le faire. Autre réponse aux défis de la dépendance, une réforme de la tarification des maisons de retraite a été adoptée. Elle est logique et positive, mais c'est une procédure extraordinairement compliquée. Elle est défavorable aux familles qui n'obtiennent pas l'APA : les familles payent 2 744,08 € par mois, à l'hôpital Broca, alors que c'était 2 439,18 € avant l'APA. Elle est totalement inadaptée aux structures hospitalières et on se demande ce qui se passera lorsque qu'il y aura la fin du clapet, dit clapet anti-retour...

Pour terminer, je voudrais rappeler que le facteur essentiel de la qualité de vie est un état de santé satisfaisant. Vous voyez qu'on a des progrès à faire. Il faut aussi une autonomie financière et nos collègues et économistes vont nous parler du problème des retraites à l'heure actuelle en France. Il faut des liens familiaux chaleureux, une image positive du vieillissement, il faut garder un rôle dans la société et la responsabilité personnelle de son destin. Finalement, les grands enjeux qui sont devant nous sont les suivants : comment maintenir l'équité et promouvoir la qualité de vie de toutes les générations qui vivent ensemble dans ce pays et comment garantir que les pressions économiques ne compromettent pas les droits d'une ou plusieurs de ces générations. Voici l'enjeu de notre colloque où vont s'exprimer de grands scientifiques, de grands économistes, de grands démographes, et également de grands médecins.