

## Maladie d'Alzheimer : un défi pour l'Europe

Bruno Vellas

*Professeur de médecine interne et gériatrie clinique, principal investigateur du Consortium européen sur la maladie d'Alzheimer FCMRR-SF, centre hospitalier universitaire Casselardit, Toulouse*

Nous ne pourrions surmonter la révolution de la longévité avec succès que si nous arrivons à vaincre la maladie d'Alzheimer. Pour prolonger le propos de Jean-Pierre Michel, j'ai choisi de me centrer plus spécialement sur les perspectives thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer. Ces perspectives se situent à trois niveaux. Le premier niveau est la prévention. Comme l'a dit Françoise Forette tout à l'heure, les vingt dernières années ont été dominées par le souci de la prévention cardiovasculaire, mais pour les vingt prochaines années, c'est la prévention des maladies neurodégénératives qui doit devenir la première préoccupation, à condition, bien sûr, que l'on s'en donne les moyens. Le deuxième niveau, c'est celui du diagnostic précoce, seul garant d'une intervention précoce. Enfin, une fois les symptômes reconnus et le diagnostic établi de façon précoce, il faut mettre en place une prise en charge et un traitement adaptés. La maladie d'Alzheimer est une longue maladie, dont le début se situe vraisemblablement une quinzaine d'années avant les premiers signes cliniques. Après les premières manifestations neurophysiologiques s'installe le déclin cognitif, qui s'accompagne d'un point de vue radiologique d'une atrophie des régions hippocampiques. Le stade démentiel apparaît ensuite, avec des incapacités pour le sujet à réaliser des actes de la vie quotidienne. Petit à petit, cette démence va s'aggraver, entraînant le décès du patient en 8 à 12 ans.

### FACTEURS DE RISQUE ET PRÉVENTION

On a vu avec Françoise Forette que l'âge est, bien entendu, le principal facteur. On a ensuite les antécédents familiaux. Bien que la maladie d'Alzheimer ne soit pas à proprement parler une maladie héréditaire, le fait d'avoir eu des parents qui ont développé une maladie d'Alzheimer augmente le risque. Fait important pour la prévention, les facteurs de risque et les facteurs protecteurs sont surtout significatifs dans ces populations-là. D'autres facteurs de risque reconnus sont le faible niveau d'éducation, les antécédents de traumatisme crânien, une alimentation riche en graisses – je vais y revenir –, l'hypertension artérielle, comme l'ont montré les

importants travaux de Françoise Forette, la faiblesse des activités intellectuelles, une vie sédentaire et, semble-t-il, des facteurs nutritionnels et la dépression. À propos des facteurs nutritionnels, je voudrais insister sur les anti-oxydants et sur les apports en graisses. Plusieurs travaux ont montré que les sujets qui ont les apports alimentaires les plus importants en anti-oxydants, notamment en vitamine E et en vitamine C, ont un risque plus faible de développer une maladie d'Alzheimer. Ces données ont été confirmées cette année par deux études publiées dans le *JAMA*, l'une menée en Europe, l'étude de Rotterdam, et l'autre aux États-Unis. On ne dispose pas encore d'études d'intervention, mais on a des données biologiques et épidémiologiques qui sont quand même très significatives. Il est sûr que l'on n'aura pas les résultats des interventions avant 10 ou 20 ans. En ce qui concerne les graisses, des travaux très importants semblent montrer que les sujets qui ont une alimentation plus riche en graisses ont un risque accru de développer non seulement des démences vasculaires mais aussi des maladies d'Alzheimer. En particulier, les sujets porteurs du gène *APOE-epsilon 4* auraient un risque encore plus important, multiplié par 7, de développer une démence de type Alzheimer. Pour résumer, il est vraisemblable qu'une alimentation riche en fruits et légumes et riche en poisson a un effet protecteur. Les éléments nutritionnels contribuent très vraisemblablement à la prévention des démences, et notamment des démences de type Alzheimer, de sorte que les grandes équipes actuellement, aussi bien aux États-Unis qu'en Europe, s'accordent pour penser qu'une alimentation pauvre en graisses et en cholestérol et riche en fruits et légumes, et peut-être en anti-oxydants, accompagnée d'une persistance de l'activité intellectuelle, est un moyen de prévenir la maladie d'Alzheimer. L'exercice physique permettrait également de diminuer de façon significative l'incidence de la maladie d'Alzheimer. Comme je vous l'ai dit, à l'instar de ce qui a été fait dans le domaine de la pathologie cardiovasculaire, il est urgent de mettre en place de grandes études d'intervention. Des études sont d'ores et déjà en cours dans la prévention de la maladie d'Alzheimer. Je citerai notamment une étude sur les estrogènes aux États-Unis, une autre sur *Ginkgo biloba*, mise en place en Europe et à laquelle je participe. Il s'agit de la première étude de prévention des démences qui ait lieu en France, en dehors bien sûr des travaux réalisés avec des antihypertenseurs. L'étude européenne porte sur des sujets ayant consulté pour une plainte cognitive, soit 2 800 patients qui vont être suivis pendant 5 ans, la moitié sous placebo et la moitié sous des doses importantes de *Ginkgo biloba*. Entre autres données, il existe un papier paru dans les *PNAS* (*Proceedings* de l'Académie nationale des sciences américaine) qui semble montrer un effet éventuel du *Ginkgo biloba* sur les dépôts amyloïdes. Il y a aussi des travaux avec les anti-inflammatoires qui ont lieu aux États-Unis. Une notion très importante sur le déclin cognitif a été acquise au cours des dernières années : il existe un véritable continuum entre la plainte cognitive, le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer, notamment chez les patients

les plus âgés. Je n'irais pas jusqu'à dire que se plaindre d'un trouble de la mémoire à 50 ans est un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. En revanche, plusieurs travaux, et notamment l'étude Paquid, ont montré que si un sujet de 75 ans et plus, qui est à la retraite et qui, en principe, n'a pas autant d'activités qu'avant, va chez son médecin traitant pour se plaindre de la mémoire, alors le risque qu'il développe une maladie d'Alzheimer est multiplié par 2 à 3, et cela même en l'absence de signes objectifs de déclin cognitif mesurables lors de la consultation. C'est pour cela que dans l'étude GuidAge sur l'extrait de *Ginkgo biloba*, on a décidé d'inclure des sujets de plus de 75 ans qui se plaignaient à leur médecin traitant d'un trouble cognitif, sans que l'on en soit pour autant au stade de démence. Le MCI (*mild cognitive impairment*) est pour certains d'entre nous déjà le début d'une pathologie de type d'Alzheimer. Les tests mettent en évidence de légers troubles de la mémoire, en l'absence d'altération des autres activités ou des autres fonctions cognitives et de répercussion sur les activités de la vie quotidienne. On sait aujourd'hui, et ce résultat a été un événement très important, que parmi les patients qui se plaignent d'un MCI, 15 % environ chaque année vont développer une maladie d'Alzheimer. Cela veut dire qu'au bout de 4 ans, 50 % de ces sujets auront développé la maladie et 80 % au bout de 8 ans. Bien que la plainte cognitive simple ne soit évidemment pas assimilable à une démence débutante, on peut, *mutatis mutandis*, comparer la situation à celle de la sérologie VIH par rapport au sida : c'est comme si on avait dépisté des sujets séropositifs, qu'il va falloir surveiller, voire traiter. Rappelez-vous qu'au début de l'histoire du sida, on ignorait que 90 % ou la totalité des patients séropositifs évolueraient vers un sida clinique. Au niveau des MCI, on est à peu près dans ce même concept. Cette notion a suscité la mise en place de grandes études dans la prévention des pathologies de type Alzheimer parmi les sujets présentant un MCI. On aura les réponses aux questions posées par ces premières études d'ici un à deux ans, et si ces études sont positives, il faudra que nos systèmes de santé soient capables de dépister ces patients n'ayant encore que des MCI, pour que l'on puisse les traiter et prévenir l'évolution vers la démence. C'est pour cette raison que le Plan démence a été mis en place en France, notamment sous l'impulsion des pouvoirs publics, mais ce plan a déjà pris beaucoup de retard. Si les résultats des études se révèlent positifs, nous risquons de n'être pas prêts à mettre en place les mesures nécessaires et les conséquences peuvent être très graves pour les patients.

Parmi les études en cours, il en est une menée aux États-Unis sous l'égide du *National Institute of Aging*. Elle comprend des patients qui ont tous des MCI et reçoivent soit des doses élevées de vitamine E (2 000 unités par jour), soit le donépézil (Aricept®) qui est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, ou enfin le placebo. C'est cette étude qui est la plus avancée : elle a débuté il y a plus de 3 ans déjà et les résultats devraient être disponibles d'ici un an à un an et demi. Ensuite, d'autres études sont en cours, notamment celle de l'extrait de *Ginkgo biloba* EGb 761, qui a lieu

à la fois aux États-Unis et en Europe, et à laquelle nos différents centres participent. On aura les résultats d'ici 2 ans. On peut citer encore une étude avec la galantamine, d'autres avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens : nous aurons bientôt ces résultats. Si une ou plusieurs de ces études donnent des résultats positifs, le concept de MCI va devenir très important. Il deviendra nécessaire pour toute personne âgée présentant un MCI d'empêcher l'évolution vers la démence. Il faudra par conséquent mettre en place des structures et une organisation permettant ce diagnostic, c'est-à-dire constituer des équipes spécialisées.

## **TRAITEMENTS CURATIFS : ACTUALITÉ ET PERSPECTIVES**

Quelles sont les voies thérapeutiques actuelles dans la maladie d'Alzheimer ? Parmi les traitements symptomatiques, la voie principale est celle des anticholinergiques. Il existe en effet au cours de la maladie d'Alzheimer un déficit cholinergique et on pense que si l'on peut le corriger, on améliorera les symptômes. Les inhibiteurs de cholinestérase sont les seuls médicaments actuellement disponibles et disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France. On disposera bientôt d'un anti-glutamatergique, la mémantine. Les premiers travaux portant sur les inhibiteurs de la cholinestérase ont été réalisés avec la tacrine, et Françoise Forette y a contribué de façon très importante. Peu après sont apparus le donépézil, la rivastigmine et la galantamine. Avec quelques années de recul, on peut dire que le bénéfice de ces molécules s'est révélé plus important que ce que l'on pensait auparavant. Au début, les médecins étaient un peu sceptiques, ils voyaient s'améliorer les scores sur les échelles cognitives mais se demandaient si les patients s'amélioraient vraiment, s'il y avait un vrai bénéfice clinique. Deux éléments m'amènent à dire que ces médicaments sont utiles : tout d'abord, ils agissent non seulement sur la mémoire, mais aussi sur d'autres facteurs, et notamment les complications psychiatriques ; d'autre part, quand on a voulu reproduire ces résultats avec les anti-inflammatoires ou les estrogènes en traitement de la maladie d'Alzheimer, on n'a eu aucun effet, même pas sur les scores des échelles cognitives. Si les scores ne se modifient qu'avec certains médicaments, on peut penser que ceux-là sont efficaces et pas les autres. Autre argument en faveur d'une réelle efficacité : l'amélioration des scores est du même ordre, dans tous les essais, pour l'ensemble des médicaments de cette classe. On dispose donc avec les anticholinergiques d'une première classe thérapeutique efficace dans la maladie d'Alzheimer. De plus, l'effet positif se manifeste non seulement sur les fonctions cognitives mesurables, mais sur l'impression du médecin, sur l'impression du soignant et de sa famille. Si on est pessimiste, on dit que les médicaments retardent de six mois l'évolution de la maladie. Si on est optimiste – ou peut-être réaliste, actuellement –, on va dire qu'ils la retardent d'un an. Un an, c'est très important. Vous le savez, la communauté scientifique s'est donné pour objectif de

retarder de cinq ans l'évolution des démences. Si l'on y parvenait, on diminuerait de près de la moitié, en tenant compte de l'âge d'apparition de la démence, du vieillissement de la population et de la mortalité à cet âge, le nombre de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. On a déjà gagné un an, et c'est vraiment quelque chose d'important. De plus, ces médicaments sont actifs, on le sait maintenant, sur les complications psychiatriques, selon la gravité de la maladie, ainsi que sur les troubles fonctionnels. Ce qui n'est pas encore très clair, c'est la question de savoir si les anticholinergiques agissent véritablement sur la progression de la maladie. Il semblerait que non, mais il y a certaines hypothèses qui restent à confirmer. Quoi qu'il en soit, les effets à long terme de cette classe de médicaments méritent d'être mieux évalués. Pour répondre à cette question, il a été mis en place en France, sous le patronage du ministère de la Santé dans le cadre d'un PHRC (programme hospitalier de recherche clinique), le suivi d'une cohorte de 700 patients atteints de la maladie d'Alzheimer pendant 4 ans. Cette étude va permettre de préciser le véritable impact de ces médicaments et, notamment, ce qui se passe quand on arrête ces médicaments au cours d'une démence sévère. Certains pensent que cela peut aggraver la maladie, d'autres non. On pourra sans doute répondre à ces interrogations qui sont pour nous très importantes.

Où en est-on pour la vitamine E ? Les Américains prescrivent presque systématiquement des doses importantes de vitamine E chez les patients qui ont une maladie d'Alzheimer, sur la foi d'une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 1997, démontrant que ce traitement pouvait retarder le placement en maison de retraite. Ce sont des doses importantes de vitamine E, de 2 000 unités par jour, qui sont ainsi prescrites pour un effet qui n'est pas très important. Si l'on prescrit la vitamine E à forte dose, pourquoi ne pas prescrire également de la vitamine B12, de l'acide folique, de la vitamine C ? C'est une question qui reste en suspens mais c'est tout de même une voie à ne pas négliger.

La mémantine est un médicament qui va être commercialisé dans les mois ou les semaines qui viennent. Il agit sur les voies glutamatergiques et on dispose à son sujet de deux études, européenne et américaine, qui ont montré l'efficacité de ce médicament, surtout dans les formes sévères, non seulement sur les fonctions cognitives mais aussi sur les activités de la vie quotidienne et l'impression globale du patient.

Leurs mécanismes d'action étant différents, la question se pose de l'association entre la mémantine et les inhibiteurs de cholinestérases. Par une nouvelle analogie avec le sida, on s'oriente ici vers des bithérapies.

Comme je l'ai dit plus haut, des études sont en cours avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, s'appuyant sur des hypothèses physiopathologiques faisant intervenir des processus inflammatoires dans la maladie d'Alzheimer. Les études en situation curative, chez des patients symptomatiques ou atteints d'une maladie d'Alzheimer

évoluée, ont été négatives : aucun des résultats observés avec les inhibiteurs de cholinestéras ne l'a été avec les anti-inflammatoires.

Les statines font également partie de l'actualité thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer. On rejoint ici l'hypothèse du rôle des graisses. Les animaux nourris avec un régime riche en graisses ont des dépôts amyloïdes plus importants que les témoins. Des études épidémiologiques semblent montrer que le développement d'une maladie d'Alzheimer est plus rare sous traitement par une statine. Des études sont en cours dans ce domaine et cela reste une voie très intéressante.

Enfin, l'ampakine, en tant que traitement symptomatique agissant sur la cognition – l'institut de recherche Servier a travaillé dans ce domaine – est une voie en cours d'exploration, notamment aux États-Unis et en Europe.

Les estrogènes, dont l'évaluation est en cours pour la prévention, sont aussi envisagés en curatif. Ce qui ressort actuellement, c'est qu'ils n'ont pas d'efficacité. Avec Françoise Forette, nous avons mené une étude des estrogènes en bithérapie, avec notamment un inhibiteur de cholinestéras. Nous n'avons pas observé d'efficacité des estrogènes sur l'évolution symptomatique des patients qui ont une démence de type Alzheimer.

Il y a encore d'autres voies envisagées, notamment avec des facteurs de croissance. Il existe un facteur de croissance que l'on peut donner par voie orale, mais il semble que son développement ait été arrêté. Cependant, dans la région de San Diego, une étude est en cours chez un petit nombre de patients, à peu près 14 patients, qui reçoivent ce facteur de croissance sous forme d'injection intracérébrale, pour voir si l'on obtient par cette voie une certaine efficacité.

Globalement, les recherches sont extrêmement actives et s'orientent simultanément dans plusieurs directions. Je voudrais revenir en quelques mots sur la voie de la protéine bêta-amyloïde, évoquée par Françoise Forette. Dans le cerveau normal, la voie métabolique de la protéine amyloïde passe par l'alpha sécrétase, alors que dans la maladie d'Alzheimer, le clivage de la protéine amyloïde est assuré par les bêta et gamma sécrétases, qui entraînent la production du peptide bêta-amyloïde. Celui-ci est toxique car il favorise notamment le stress oxydatif, qui suscite à son tour des réactions inflammatoires. L'hypothèse qui prévaut actuellement fait de ce peptide bêta-amyloïde l'un des éléments pathogéniques majeurs de la maladie d'Alzheimer. C'est pourquoi les recherches thérapeutiques se centrent actuellement sur la lutte contre ce peptide bêta-amyloïde, dont les répercussions sont importantes et qui joue vraisemblablement un rôle dans la phosphorylation de la protéine Tau. Différentes voies sont possibles pour s'attaquer au peptide bêta-amyloïde. De nombreux laboratoires dans le monde y travaillent. Par exemple, on peut essayer d'inhiber la formation des dépôts amyloïdes en utilisant des inhibiteurs de bêta ou de gamma sécrétases ou en augmentant l'activité de l'alpha sécrétase.

Une autre voie possible est la voie immunologique, celle du vaccin, dont il a déjà été question dans ce colloque. Les premiers résultats ont été obtenus chez l'animal. Lorsque l'on injecte à des souris une substance qui ressemble à ce peptide bêta-amyloïde, ces souris sont capables de sécréter des anticorps qui pénètrent dans le cerveau et font disparaître les plaques séniles. Ces remarquables résultats ont fait entreprendre des essais cliniques chez l'homme. Les études de phase I et de phase II étaient relativement encourageantes, mais malheureusement on n'a pas tardé à observer des effets secondaires très sérieux chez certains patients. Au début, on n'a trouvé ces effets secondaires qu'en France. Les Américains avaient des doutes, mais par la suite on s'est aperçu que ces effets secondaires étaient signalés dans tous les pays européens et également aux États-Unis. Cet échec comporte néanmoins des éléments encourageants : on a pu démontrer que les patients avaient été capables de sécréter des anticorps et que ces anticorps allaient attaquer le peptide bêta-amyloïde toxique. C'est un résultat très important. C'est donc une approche qui reste séduisante, même si les essais en cours ont été interrompus. Avec l'approche immunologique, on peut craindre que les anticorps, par un phénomène de réactivité croisée, ne s'attaquent à des processus physiologiques du cerveau. De nouveaux travaux ont montré qu'on était capable de fabriquer un antigène beaucoup plus petit que ce que l'on faisait auparavant, de sorte que l'on peut espérer susciter des anticorps plus spécifiques et ne pas avoir les effets secondaires que l'on a eus jusqu'à maintenant.

## **UN ENGAGEMENT EUROPÉEN**

Pour lutter contre la maladie d'Alzheimer, on l'a dit tout à l'heure, il faut mettre en place de très grandes études, c'est-à-dire des études internationales. La Commission européenne a patronné la création d'un Consortium européen sur la maladie d'Alzheimer, l'EADC (*European Alzheimer's Disease Consortium*). Ce consortium regroupe les principaux centres Alzheimer en Europe. Trente-six centres en font partie, avec des groupes thématiques qui travaillent sur des points spéciaux et ont la possibilité de disposer d'un système centralisé d'analyse des données. Le consortium entretient des liens étroits avec des associations de familles, notamment *Alzheimer Europe*, et avec la recherche de l'industrie pharmaceutique. Par exemple, un groupe thématique travaille à l'élaboration d'un outil commun d'évaluation des fonctions cognitives, un autre sur la prise en charge des troubles du comportement, il y a des travaux sur la génétique, des travaux en neuro-imagerie, un groupe de travail pour la thérapeutique et un autre pour tous les aspects biologiques, notamment avec Christopher Hock en Suisse. Si les études d'intervention en cours sont positives, il faudra que l'on dispose d'une définition claire du MCI valable partout dans l'Union européenne. Le consortium a donc un travail en cours sur les critères diagnostiques et l'harmonisation des outils. Enfin, une étude également financée par la

Commission européenne dans le cadre du Consortium européen va consister à suivre pendant une période de deux ans une population de 1 400 patients atteints de maladie d'Alzheimer. Cette étude a pour premier objectif d'évaluer l'impact des traitements dont nous disposons. Elle permettra de plus la constitution d'une importante banque de données à la fois cliniques et biologiques qui pourra servir de base aux études futures.