

---

# PRÉVENIR LA MALADIE D'ALZHEIMER : OÙ EN EST LA RECHERCHE ?

---



---

**DOSSIER DE PRESSE**

3 Juillet 2014

---

Selon l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS), le nombre de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées continue d'augmenter du fait de l'allongement de la vie de la population.

En France, d'ici 2050, le nombre de personnes touchées par une démence devrait atteindre plus de 1 800 000 cas, représentant 9,6% des plus de 65 ans et 6,2% de la population active. Face à ces chiffres alarmants et en l'absence de traitement curatif, la prévention de la maladie d'Alzheimer reste une stratégie indispensable pour retarder son développement.

Les scientifiques pensent que la survenue de la maladie d'Alzheimer à un âge avancé serait la conséquence de plusieurs facteurs de risque rencontrés tout au long de sa vie (facteur de susceptibilité génétique dès la naissance, facteur socio-économique, expositions professionnelles, mauvais régime alimentaire, facteurs vasculaires...).

L'identification des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer tels que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, le cholestérol, les maladies cardiovasculaires et l'obésité a permis de montrer qu'en réduisant le risque de développer ces autres pathologies, on pouvait diminuer la prévalence de la maladie d'Alzheimer.

Mais atténuer les facteurs de risque ne suffisent pas à prévenir totalement de cette neurodégénérescence, il faut également identifier des facteurs de protection de la maladie. Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence certains facteurs influant positivement sur le déclin cognitif : l'alimentation de type méditerranéen, les activités cognitives et sociales, l'activité physique, etc.... Mais ces études ont été réalisées au sein de populations où peu de malades d'Alzheimer sont représentés.

Qu'en est-il des essais cliniques qui apporteraient cette preuve réelle de l'existence de facteurs protecteurs ? Où en est la recherche sur la prévention de la maladie d'Alzheimer ?

---

## **PROGRAMME CONFÉRENCE DE PRESSE – 3 JUILLET 2014**

- **Dr Maï Panchal** – Coordinatrice Scientifique de LECMA

« Présentation des projets de recherche sur la prévention de la maladie d'Alzheimer »

- **Dr David Blum** – Directeur de recherche INSERM - Lille

« Etude de l'effet de la caféine pour prévenir le développement des lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer »

# LES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE SUR LA PRÉVENTION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER



## Les grands essais cliniques de prévention : beaucoup d'échecs et deux résultats encourageants

Récemment - en 2012 - , un essai clinique de prévention de la maladie d'Alzheimer mené par une équipe française a montré qu'il n'y avait aucun effet bénéfique de l'extrait de Ginkgo biloba (arbre aux quarante écus) dans la réduction de l'incidence de la maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées ayant des troubles de la mémoire. D'autres études de prévention faisant intervenir l'estrogène, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'aspirine, la vitamine E ou les vitamines B6, B12 et folate ne montrent aucun effet sur le déclin cognitif chez des personnes âgées de plus de 65 ans. Les essais concernant la supplémentation en Oméga 3 ont montré des résultats mitigés. Seulement deux essais cliniques de prévention ont donné des résultats positifs : En 2006, un essai faisant intervenir un entraînement cognitif chez des personnes de plus de 65 ans a montré une amélioration des fonctions cognitives et de la réalisation des activités de la vie quotidienne (étude ACTIVE). En 2008, un essai clinique faisant intervenir la pratique d'une activité physique régulière chez des personnes de plus de 50 ans ayant des troubles de la mémoire a montré une amélioration de leurs fonctions cognitives (étude FABS).

## **L'intervention multi-domaine : une nouvelle piste dans la prévention de la maladie d'Alzheimer**

Du fait de l'origine multifactorielle de la maladie d'Alzheimer, une nouvelle stratégie préventive prometteuse qui combine plusieurs interventions a été mise en place. Ces nouveaux essais testent plusieurs facteurs simultanément dans le but d'observer un effet synergique protecteur de la maladie d'Alzheimer. Ces essais s'adaptent également aux nouvelles connaissances en matière de diagnostic précoce : ils utilisent les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (analyse du liquide céphalo-rachidien et imagerie amyloïde) pour identifier une population cible à risque et pour observer également un effet bénéfique sur les malades en tant que critère de jugement.

- L'étude française **MAPT** (Multidomain Alzheimer Preventive Trial) a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une intervention multidomaine (recommandations nutritionnelles + entraînement cognitif + activité physique + supplémentation en oméga-3) sur l'évolution des fonctions cognitives chez des personnes âgées fragiles de 70 ans et plus.

- L'étude finlandaise **FINGER** (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) a pour objectif d'évaluer l'effet d'une intervention multidomaine (nutrition + stimulation de la mémoire + activité sociale + activité physique + meilleure gestion du risque cardiovasculaire) sur l'évolution des fonctions cognitives chez des personnes âgées de 60 à 77 ans ayant un risque élevé de développer une démence.

Les résultats de ces deux **interventions multidomaines** sont attendus à la fin de l'année 2014.

Ces essais de prévention sont prometteurs mais le développement de ces études représente un véritable défi sur le plan méthodologique. Ces essais sont également très longs. Aujourd'hui, lorsqu'un essai clinique de prévention est élaboré, son effet ne sera réellement visible qu'une dizaine d'années après. Il faut donc attendre une longue période avant la publication des résultats ; c'est seulement par la suite que les protocoles destinés aux essais suivants pourront être modifiés ou affinés.

## La prévention dans la prise en charge des patients au stade léger de la maladie d'Alzheimer : rôle et place de la nutrition en 2014

Récemment, une étude finlandaise a montré que parmi la population âgée placée en institution, 30% des personnes étaient dénutries. Or la malnutrition augmente le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Il existe des facteurs nutritionnels protecteurs tels que les oméga-3 et oméga-6. Ces acides gras polyinsaturés ont des propriétés bénéfiques anti-arythmique, vasodilatatrice, anti-thrombotique et anti-inflammatoire. On retrouve chez les malades d'Alzheimer des taux trop bas d'oméga-3 (et également de vitamines C, D, E, B6, B9 et B12). Récemment, il a été montré chez le sujet âgé qu'un apport en oméga-3 réduisait l'atrophie du cerveau (voir ci-dessous le projet LECMA du Dr. Samieri). Il est donc nécessaire de prendre en charge précocement les problèmes de malnutrition chez les malades d'Alzheimer, pour prévenir du déclin cognitif. En 2010 et 2012, deux essais cliniques ont été menés pour étudier l'effet de **Souvenaid®** sur les patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade précoce. Le Souvenaid® est une boisson nutritionnelle conçue pour fournir les éléments nécessaires aux processus biologiques naturels impliqués dans la conservation de l'intégrité du cerveau. En effet, la formation des synapses (jonction entre les neurones) nécessite des précurseurs nutritionnels spécifiques (uridine, choline, oméga-3) ainsi que des cofacteurs tels que les vitamines et les antioxydants. Les 2 études (Souvenir I et Souvenir II) ont montré chez des patients Alzheimer à un stade léger une bonne efficacité d'absorption des nutriments, une amélioration mnésique significative et une préservation des synapses après 24 semaines.

Au vu de ces résultats encourageants, la phase d'extension de l'essai Souvenir II a été ouverte et les résultats viennent d'être soumis à publication : à 48 semaines, les patients qui avaient reçu le placebo (produit contrôle) et qui sont passés au produit actif montrent une amélioration de leur mémoire. Cependant, il n'y a pas d'amélioration des fonctions exécutives.

Le produit Souvenaid® est actuellement testé chez des patients Alzheimer à un stade prodromal, la phase pré démentielle de la maladie caractérisée par une perte des synapses. Cet essai fait partie d'un grand programme européen en cours appelé LipiDiDiet et financé par l'Union Européenne, qui a pour objectif de compléter le traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer avec un apport riche en lipides nutritionnels dans les premiers stades de la maladie. L'essai se terminera début août 2014.

Toutes ces stratégies nutritionnelles ne sont pas destinées à remplacer les traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer, mais elles seraient proposées en complément. L'année 2014 est celle de l'émergence d'une vraie stratégie de **prévention nutritionnelle** dans la prise en charge des patients au stade précoce de la maladie d'Alzheimer.

---

## La prévention secondaire : tester un traitement médicamenteux dans les premiers stades de la maladie d'Alzheimer :

Si la prévention nutritionnelle est en marche, la prévention médicamenteuse pour retarder l'apparition du déclin cognitif chez les malades d'Alzheimer l'est aussi. Elle est appelée « **prévention secondaire** » et vise à réduire le taux de protéines A $\beta$  accumulées dans le cerveau et à diminuer la neurodégénérescence. Grâce aux récentes avancées sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer et les techniques d'imageries actuelles, un nouveau paradigme a vu le jour : diagnostiquer précocement pour mettre en place un traitement médicamenteux dès le stade prodromal de la maladie. Trois essais cliniques sont en cours (**A4**, **DIAN** and **API**) et vont permettre de développer des stratégies de traitement médicamenteux (immunothérapie) au sein d'une population asymptomatique qui développera la maladie d'Alzheimer. Ces essais visent également à valider l'utilisation de biomarqueurs (ponction lombaire) et l'imagerie IRM/PET dans les essais cliniques sur la maladie d'Alzheimer. On attend les résultats entre 2017 et 2018.

Face à tous ces essais cliniques coûteux et de longue durée, la communauté scientifique s'accorde à dire qu'il est primordial de continuer à développer la **recherche fondamentale** sur la prévention de la maladie d'Alzheimer. Comprendre le rôle et les mécanismes d'action des **facteurs protecteurs** est un préalable indispensable avant d'établir la preuve de leur potentielle efficacité préventive dans des essais cliniques. De même, comprendre le rôle des **facteurs de risque** de la maladie d'Alzheimer dans des modèles expérimentaux permet de gagner un temps précieux pour développer des stratégies thérapeutiques dans le but de retarder l'apparition des symptômes.

Depuis sa création, LECMA finance de nombreux projets de recherche très prometteurs sur la prévention de la maladie d'Alzheimer.

---



## Les pistes de recherche actuelles sur la prévention de la maladie d'Alzheimer

### Mieux comprendre le rôle des facteurs de protection :

- **Etude de l'effet de la caféine pour prévenir le développement des lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer. (Dr. David BLUM, INSERM, Lille).**

La caféine est la molécule psychoactive la plus consommée au monde. Différentes études épidémiologiques indiquent que sa consommation habituelle est associée à une meilleure performance cognitive chez le sujet âgé et à une réduction du risque de développer la maladie d'Alzheimer. La caféine a également démontré des effets protecteurs dans des modèles de la maladie d'Alzheimer. Ses effets sont en partie dépendants de sa capacité à bloquer les récepteurs cérébraux A2A. A ce jour, les effets d'un blocage de ces récepteurs ont été peu étudiés dans le contexte de la maladie d'Alzheimer. Nous avons récemment montré que le blocage de ces récepteurs exerce des effets bénéfiques dans un modèle transgénique modélisant la maladie d'Alzheimer tant du point de vue de la mémoire que des processus pathologiques cérébraux. Nos travaux ont permis, pour la première fois, de démontrer les effets bénéfiques de la caféine dans un modèle mimant la pathologie Tau retrouvée de la maladie d'Alzheimer. La caféine a particulièrement exercé ses effets bénéfiques vis-à-vis des déficits de mémoire, de l'inflammation cérébrale et du stress oxydant. L'ensemble des données supportent l'intérêt thérapeutique de la caféine mais également des antagonistes des récepteurs A2A pour prévenir la maladie d'Alzheimer.

- **Evaluation de l'impact d'un régime à la citrulline, un nutriment aux propriétés anti-oxydantes puissantes, sur le développement de la maladie d'Alzheimer. (Dr. Bernadette ALLINQUANT, INSERM, Paris).**

Les dépôts amyloïdes dans le cerveau constituent une caractéristique de la pathologie Alzheimer. La protéine  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ ) issu du clivage de sa protéine précurseur (APP) est le constituant majeur de ces dépôts. Un des défis pour prévenir la maladie d'Alzheimer est de diminuer le clivage de l'APP en  $A\beta$ . De façon préliminaire, nous avons montré dans des modèles expérimentaux qu'une nourriture supplémentée en citrulline provoque une diminution du clivage de l'APP en  $A\beta$ . La citrulline est un acide aminé aux propriétés anti-oxydantes puissantes, sans effets secondaires qui atteint le cerveau. Actuellement la citrulline est donnée comme supplément alimentaire à des personnes âgées

dénutries et souffrant de sarcopénie (détérioration de la force musculaire). Si nos résultats confirment que la citrulline par ses propriétés anti-oxydantes diminue le clivage en A $\beta$ , une application en phase clinique pourrait être proposée rapidement.

- 
- **Mise en évidence de l'influence du facteur nutritionnel oméga-3 sur la structure du cerveau de la personne âgée ayant des troubles cognitifs. (Dr. Cécilia SAMIERI, INSERM, Bordeaux).**

La Maladie d'Alzheimer (MA) du sujet âgé résulte principalement de l'effet de l'âge et de facteurs de susceptibilité génétique, qui pourrait être modulé par des facteurs environnementaux, notamment les facteurs nutritionnels. Ainsi, les acides gras omega-3, ou certains comportements alimentaires comme le régime méditerranéen, pourraient retarder, voire prévenir le risque de MA. Comprendre comment les facteurs nutritionnels influencent l'expression clinique et le risque de MA permettrait d'abord de mieux comprendre la maladie. C'est aussi un préalable indispensable avant d'envisager d'établir la preuve de la potentielle efficacité préventive des facteurs nutritionnels dans la MA. Nous avons montré que chez le sujet âgé, des taux sanguins plus élevés d'acide eicosapentaénoïque (l'EPA, un acide gras polyinsaturé oméga-3 majeur), étaient associés à une atrophie moins importante de l'amygdale, une zone du cerveau clé pour la mémoire et le contrôle de l'humeur, et affectée par les lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer très tôt au cours de la maladie.

Ces résultats suggèrent que l'EPA pourrait aider à retarder, voire prévenir la maladie d'Alzheimer, et offre des pistes essentielles pour définir une future étude de supplémentation qui permettrait d'apporter la preuve irréfutable de l'efficacité des oméga-3, en particulier de l'EPA, en prévention de la maladie d'Alzheimer.

---

## **Mieux comprendre le rôle des facteurs de risque :**

---

- **Etude du rôle du diabète de type 2 dans le développement de la maladie d'Alzheimer au stade précoce. (Dr. Sabrina DAVIS, CNRS, Paris).**

Certains facteurs de risque environnementaux semblent jouer un rôle important dans le développement de la maladie d'Alzheimer, en particulier dans sa phase précoce, avant l'apparition des symptômes. Un important facteur de risque de la maladie est le diabète de type 2. Notre hypothèse est que ce diabète, en grande partie induit par l'obésité, provoque un dysfonctionnement des neurones durant un certain nombre d'années. Ce dysfonctionnement favoriserait la formation des plaques amyloïdes. Nous avons montré que le couplage d'un régime de type cafétéria avec une destruction pharmacologique partielle des cellules bêta pancréatiques (injections de streptazotocine), induit une hyperglycémie et un déficit modeste de mémoire spatiale de reconnaissance, une tâche qui repose sur l'intégrité de l'hippocampe, une structures du cerveau impliquée dans la maladie d'Alzheimer. Le traitement par le régime cafétéria ou par la streptazotocine seul n'a pas d'effet. L'infusion de protéines amyloïdes solubles dans le cerveau induit un déficit temporaire de mémoire de reconnaissance spatiale qui récupère avec le temps, mais couplé avec le modèle de diabète, il prolonge le déficit de la mémoire. Ces résultats fournissent des informations importantes dans la compréhension du rôle du diabète de type 2 aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, nous allons gagner un temps précieux pour développer des stratégies thérapeutiques dont le but est de retarder l'apparition des symptômes de la maladie d'Alzheimer.

---

- **Comprendre le lien entre le facteur de risque génétique BIN1 et la pathologie tau de la maladie d'Alzheimer. (Dr. Pierre DOURLIN, Institut Pasteur de Lille).**

Le gène BIN1 a été identifié comme le second facteur de risque génétique le plus important de la maladie d'Alzheimer. Nous avons récemment montré que BIN1 aggrave la toxicité de la protéine tau, qui compose l'une des deux lésions pathologiques majeures de la maladie. Néanmoins, les mécanismes moléculaires qui lient BIN1 à la toxicité de tau restent inconnus. Nous proposons de résoudre cette problématique en utilisant le modèle expérimental de la Drosophile. Nous déterminerons également si d'autres facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer agissent de la même manière. La compréhension de cette nouvelle voie pathologique est importante pour le développement ultérieur de nouvelles stratégies thérapeutiques de prévention.

---

## **CONTACT PRESSE**

Agence LORD

Frédéric Le Gall [fred.legall@agencelord.com](mailto:fred.legall@agencelord.com)

T : 06 98 38 89 01

---

Informations LECMA : [www.maladiealzheimer.fr](http://www.maladiealzheimer.fr)