



HAL
open science

Pour une prise en charge préventive de la maladie d'Alzheimer

Bruno Dubois, Stéphanie Bombois, Nicolas Villain, Marc Teichmann,
Stéphane Epelbaum, Raffaella Migliaccio, Remy Genthon, Bernadette Verrat,
Constance Lesoil, Marcel Levy, et al.

► **To cite this version:**

Bruno Dubois, Stéphanie Bombois, Nicolas Villain, Marc Teichmann, Stéphane Epelbaum, et al..
Pour une prise en charge préventive de la maladie d'Alzheimer. Bulletin de l'Académie Nationale de
Médecine, 2020, 204 (6), pp.583-588. 10.1016/j.banm.2020.04.012 . hal-03017146

HAL Id: hal-03017146

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03017146>

Submitted on 20 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Pour une prise en charge préventive de la maladie d'Alzheimer
Toward a preventive management Alzheimer's disease**

**Bruno Dubois^{1,2,3,4,5}, Stéphanie Bombois^{1,4}, Nicolas Villain^{1,3}, Marc Teichmann^{1,2,5},
Stéphane Epelbaum^{1,2,4}, Raffaella Migliaccio^{1,2}, Remy Genthon¹, Bernadette Verrat¹,
Constance Lesoil¹, Marcel Levy¹, Isabelle Le Ber^{1,2,5}, Richard Levy^{1,2,3,5}**

Mots clés – Maladie d'Alzheimer – prévention – centre mémoire - clinique du risque

Alzheimer's disease – prevention –memory clinic - risk profilingclinic

1Service des maladies cognitives et comportementales et Institut de la mémoire et de la
maladie d'Alzheimer (IM2A), Hôpital de la Salpêtrière, AP-PH, Paris

2 Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM)

3 Sorbonne-Université, Paris

4 Centre national de référence « maladie Alzheimer Jeune »

5 Centre national de référence « démences rares et précoces »

Résumé (352 mots)

Les démences, et la maladie d'Alzheimer (MA) en particulier, vont devenir de plus en plus un enjeu de santé publique. Trois données importantes peuvent cependant modifier le poids de ces pathologies : 1) des mesures d'hygiène de vie (contrôle de facteurs de risque vasculaire, activité physique et stimulation cognitive) instaurées chez les jeunes adultes, ont un impact sur un déclin cognitif ultérieur ; 2) chez des sujets âgés à risque, ces mêmes dispositions retardent l'entrée dans la maladie; 3) enfin et pour la première fois, un anticorps anti-amyloïde aurait montré un effet significatif sur l'évolution de la MA chez des patients au stade débutant.

Il ressort de ces travaux qu'il faut se préparer à reconsidérer la stratégie de prise en charge des troubles cognitifs, qu'ils soient mineurs ou majeurs, et de la MA en particulier. L'entrée des patients dans le parcours de soins reste aujourd'hui trop tardive. La solution est d'agir plus précocement, voire de façon préventive. Il faut développer une offre de soins adaptée à cette situation nouvelle afin d'agir sur la maladie le plus tôt possible, fondée sur:

- des algorithmes prédictifs pour déterminer chez les sujets sans symptômes spécifiques ceux qui seront à risque de développer une pathologie dégénérative. Ces algorithmes devront être mis au point à partir de données démographiques, familiales, cognitives, génomiques et biologiques, comme celles recueillies dans le projet « Santé-Cerveau » développé en partenariat avec l'ARS et les médecins généralistes.
- le renforcement des activités de prévention dans les 450 centres mémoire de proximité disponibles en France et les 26 CM2R.
- la transformation de quelquesuns de ces centres experts en cliniques de prévention de la démence pour tester les mesures de prévention, initier des programmes d'éducation

thérapeutique multi-domaine et les valider, communiquer sur le risque, répondre à la demande de sujets inquiets et déterminer, chez ceux-ci, à l'aide des algorithmes, le niveau de risque qu'ils ont de déclarer une MA dans les mois et années qui viennent, en tenant compte de la compétition entre les risques. On peut ainsi se préparer à faire bénéficier précocement les uns et les autres des traitements pharmacologiques susceptibles d'exister.

Summary

Dementias, and Alzheimer's disease (AD) in particular, will increasingly become a public health issue. However, three major data may change the severity of these pathologies: in young adults, simple measures of healthy lifestyle (control of vascular risk factors, physical activity and cognitive stimulation), have an impact on a future cognitive decline ; the same lifestyle interventions may delay the start of the disease for elderly people potentially at-risk; finally, and for the first time, a monoclonal antibody directed against amyloid lesions has just shown a significant effect on the progression of AD in patients at an early stage of the disease. According to these results, we will have to reconsider the strategy for managing cognitive disorders and dementias. Nowadays, patients start the care process too late. The solution is to act earlier, even preventively. It is necessary to improve a care offer adapted to this new situation in order to impact on the disease as soon as possible, even before the onset of symptoms, based on :

- predictive algorithms aimed at establishing whose cognitively unimpaired individuals may further develop the disease. These algorithms will be based on demographic, family, cognitive, genomic and biological data, such as in the "Santé Cerveau" project developed in partnership with the Health Regional Agency (ARS) and the general practitioners;

- some expert centers must become “dementia prevention clinics” to test prevention measures, initiate and validate multi-domain therapeutic education programs, to disclose about the risk in response to the request of worried patients, and to propose pharmacological treatments early if these individuals are on the way to declare AD in the coming months.

1- Une situation préoccupante

La maladie d'Alzheimer frappe près d'1 million de personnes en France avec des répercussions considérables sur l'entourage. Aujourd'hui, près de la moitié des personnes dépendantes sont prises en charge uniquement par leur entourage familial, mais les projections démographiques de l'INSEE indiquent que le nombre d'aidants familiaux augmentera moins dans les années à venir que celui des personnes âgées dépendantes qui appartiennent aux générations du *babyboom*. Le rapport remis en mars 2019 par Dominique Libault (1) indique que l'entrée dans le grand âge de ces générations nécessitera 35 % de dépenses publiques supplémentaires à l'horizon 2030 et l'embauche de 80 000 professionnels dans les maisons de retraite et dans l'aide à domicile. La création d'un « cinquième risque » pour la prise en charge de la dépendance et couvert par la sécurité sociale, répond à ce besoin. Il reste toutefois à trouver les moyens pour financer ce cinquième risque.

De nombreux programmes de recherche scientifique ont été initiés, tant nationaux (ANR, PHRC) qu'europeens (programmes du JPND, du CoEN, programme IMI notamment), ou américain « The BRAIN - The Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies - Initiative » avancé par Barack Obama le 2 avril 2013 et doté d'une enveloppe de plus de 500 millions de dollars. Des plans nationaux ont été appliqués dans de nombreux pays et notamment le Plan Français de 2008-2013 dont certains objectifs étaient de découvrir des traitements qui modifient l'évolution de la maladie. Des efforts intenses ont été réalisés par

l'industrie pharmaceutique avec 413 essais cliniques au cours de ces 20 dernières années et 17 essais de médicaments 'disease modifier' actuellement en phase 3, sans qu'aucun médicament n'ait eu à ce jour l'autorisation de mise sur le marché (2). Malgré tous ces efforts, rien ne semble pouvoir arrêter la progression de la maladie à l'échelon individuel ni en réduire la charge au niveau sociétal.

Cet état de choses génère une vision pessimiste pour l'avenir qui ne correspond pas à la réalité. Trois données récentes permettent d'entretenir l'espoir et conduisent à repenser l'organisation des soins. Quelles sont-elles ?

- Des rapports scientifiques montrent que la prévalence de la démence tend à diminuer dans les pays les plus développés (3-7) ce qui pourrait être expliqué par des actions de prévention initiées chez l'adulte : amélioration des conditions de vie, augmentation de l'activité physique, progrès dans l'hygiène alimentaire, meilleur contrôle des facteurs de risque vasculaire et notamment de l'hypertension artérielle, de l'obésité, de la sédentarité, du tabagisme et du diabète, contrôle de certains facteurs plus orientés contre la démence comme l'augmentation du niveau d'éducation, la détection des troubles de l'audition, la prévention de l'isolement social et de la dépression. Ces résultats sont intéressants à considérer car ils s'inscrivent dans le schéma de changements cérébraux survenant de nombreuses années avant que les sujets ne présentent des symptômes.

En 2017, un rapport de consensus soutenu par le « National Institute on Aging »

(NIA/NIH) présente trois interventions de nature à ralentir le déclin cognitif et l'apparition de la démence. Il s'agit d'abord de la thérapie cognitive qui recouvre différentes pratiques, informatisées ou non, visant à améliorer le raisonnement et la résolution de problèmes, la mémoire et la rapidité de traitement, Le contrôle de la

pression artérielle peut prévenir, retarder ou ralentir la composante vasculaire fréquemment associée aux troubles cognitifs. L'activité physique semble également associée à un ralentissement du déclin cognitif lié à l'âge.

- Certaines de ces mesures peuvent aussi être efficaces, quand elles sont appliquées à des sujets âgés présentant déjà des signes de déclin cognitif. Quatre essais d'intervention « multi-domaine » ont été réalisés. L'étude « FINGER », large étude réalisée en Finlande, a montré un effet positif, après deux ans de suivi, d'une intervention associant conseils nutritionnels, exercices physiques, exercices cognitifs, activités sociales et contrôle de facteurs de risque vasculaire et métabolique (8) sur un groupe de 1 200 sujets cognitivement normaux mais à risque de déclin cognitif. D'autres études ont montré des effets concordants sur des sous-groupes de sujets ayant un risque accru d'évolution, soit qu'ils aient un PET-amyloïde positif (9), soit qu'ils soient porteurs de l'allèle epsilon 4 de l'Apolipoprotéine E (10). Certaines caractéristiques personnelles pourraient être des variables critiques pour la réponse à des programmes de prévention, justifiant une approche personnalisée dans le cadre de centres de prévention. Enfin, ces mesures peuvent avoir aussi des effets bénéfiques dans la prévention des maladies cardiovasculaires, métaboliques et des cancers.
- Sans nul doute, la donnée la plus récente et la plus importante, vient d'un médicament dirigé contre la pathologie amyloïde, l'Aducanumab. Pour la première fois, une efficacité aurait été prouvée non seulement sur les lésions intracérébrales de la maladie explorées par l'imagerie mais sur les symptômes de patients au stade débutant évalués par différentes échelles neuropsychologiques. Beaucoup de questions demeurent (11) et ce résultat nécessite d'être confirmé. Cependant, il laisse espérer qu'un traitement précoce, peut-être même avant les

premiers symptômes, permettra de retarder voire de bloquer l'entrée dans la maladie, même si les multiples pathologies protéiniques associées à la pathologie amyloïde rendent difficiles les prédictions au long cours.

2- Prévenir plutôt que guérir

Dans cette perspective de prévention, une réorganisation de notre système d'aide et de soins doit être discutée pour assurer la prise en charge de ces malades.

La situation aujourd'hui pourrait se résumer de la façon suivante :

- les lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer sont connues : accumulation extraneuronale du peptide amyloïde formant les plaques séniles, accumulation intraneuronale de protéines tau hyperphosphorylées formant les dégénérescences neurofibrillaires(12) ;
- des médicaments sont efficaces sur certaines de ces lésions (les anticorps anti-amyloïdes), et les anticorps anti-tau ceux eux aussi à l'étude ;
- une efficacité sur les symptômes est possible chez les patients au tout début de la maladie (ce que suggère le médicament Aducanumab dans l'étude « EMERGE »).

Il ressort de ces considérations qu'il faudra dans l'avenir intervenir tôt : avant le plateau atteint par les lésions amyloïdes (si l'on privilégie l'hypothèse « amyloïde »); ou au moment de l'extension des lésions tau en dehors des régions temporales, supposée déterminer le déclenchement clinique de la maladie (si l'on privilégie l'hypothèse « tau »). Dans l'état actuel de nos connaissances, c'est vers une « approche préventive » de la maladie qu'il faut aller, à la fois médicamenteuse et non médicamenteuse.

3- Les deux modèles conceptuels de l'approche préventive

Deux modèles conceptuels de prévention sont peut-être utiles pour la maladie

d'Alzheimer: le modèle du cancer et celui de la maladie athéromateuse.

3-1 **Selon le « modèle du cancer »**, proposé par la majorité des spécialistes, le processus pathologique suit un *continuum* et la pathologie cancéreuse est considérée comme maladie depuis le stade préclinique *in situ* jusqu'à l'apparition de la tumeur déclarée et son développement clinique. Le patient peut se trouver à différents niveaux de ce *continuum* mais il bénéficiera dans tous les cas de traitements qui peuvent être efficaces à tout stade, et d'autant plus que la personne atteinte est prise en charge précocement.

3-2 **Dans le « modèle vasculaire »**, on peut distinguer 2 situations différentes : la présence initiale de facteurs de risque (comme l'hypertension artérielle ou l'hypercholestérolémie), puis la survenue d'un accident vasculaire. Si l'on compare la maladie d'Alzheimer à ce dernier modèle, cela sous-entend que les médicaments seront efficaces de façon préventive, mais ne le seront plus lorsque la maladie sera installée,

Quelles que soient les comparaisons, la solution reste d'intervenir le plus tôt possible, idéalement au cours de la phase préclinique, en identifiant, parmi ces sujets encore asymptomatiques, ceux qui sont à fort risque de progression vers la maladie. Il s'agirait alors d'une prévention « secondaire ». Des essais thérapeutiques sont actuellement en cours chez des sujets cognitivement normaux mais à risque, soit qu'ils ont des lésions cérébrales identifiées par la positivité du TEP-amyloïde cérébral (par exemple, étude A4)(13), soit qu'ils sont porteurs d'une mutation génétique autosomale dominante (étude DIAN-TU) (14).

Si l'on peut raisonnablement espérer qu'une ou plusieurs de ces études montrera des résultats positifs en retardant l'apparition de la maladie chez les patients traités, les systèmes d'assurance maladie collectifs et privés devront s'organiser pour rembourser un médicament (et les méthodes de dépistage coûteuses et invasives qui iraient de pair), destiné à des sujets normaux, même à risque. Les discussions sur les indications et les coûts seront difficiles, mais

devront être plus transparentes que ce qui a été fait dans le passé, et de la part des pouvoirs publics et de la part des industriels. Une telle approche a cependant été initiée pour d'autres pathologies, par exemple pour la prévention des complications cardio-vasculaires liées à l'athérome : c'est ainsi que les statines sont prescrites chez des sujets normaux ayant une hypercholestérolémie, et qui sont donc à risque, afin de prévenir la survenue de l'accident vasculaire. Même si les débats sur la balance coûts bénéfices ont été innombrables et mondiaux et persistent encore aujourd'hui avec les anticorps anti-PCSK9 ! C'est dire l'intérêt d'organiser le système français de prévention de la maladie d'Alzheimer en prévoyant tous ces paramètres plutôt qu'en les subissant.

4- Développer l'approche préventive en pratique

La maîtrise de cette maladie, et de façon plus générale, celle du vieillissement cognitif et de la démence, passera par différentes stratégies :

4-1 En premier lieu, ce sont les **mesures d'hygiène de vie**, le plus tôt possible dans la vie, dès l'adulte jeune (15): contrôle des facteurs de risque vasculaire, notamment hypertension artérielle et diabète ; hygiène alimentaire, inspirée du régime méditerranéen ; activité physique régulière ; et vie sociale, fondée sur l'interaction et les rencontres.

4-2 Une intervention multimodale préventive plus directement **orientée contre la maladie d'Alzheimer** (exercices physiques et cognitifs avec contrôle de santé) doit être proposée chez des sujets à risque (16).

4-3 Dans l'hypothèse où les essais en cours chez des sujets asymptomatiques retardent l'entrée dans la maladie d'Alzheimer (six essais thérapeutiques de phase 3 sont en cours dont nous n'aurons pas de résultats avant 3 ou 4 ans) (17), une **prévention pharmacologique** est envisageable. Les défis cliniques et logistiques seront considérables. Déjà, un nombre de plus en plus important de sujets viennent consulter dans les cliniques de mémoire : soit qu'ils

se plaignent de moins bonnes performances cognitives, soit qu'ils soient inquiets en raison d'une histoire familiale, soit enfin qu'ils soient simplement préoccupés par la préservation de leur mémoire. Leur performance dans les tests cognitifs est normale. Ces « worriedwell » représentent 20 à 30 % des patients consultants dans une clinique de mémoire de référence¹⁵.¹⁶ Il va falloir composer avec cette nouvelle population de patients présentant des préoccupations, des demandes, des attentes et des espoirs nouveaux.

La médecine de demain sera « prédictive, personnalisée, préventive et participative » selon les termes de Leroy Hood(18). Ce concept est devenu une réalité à laquelle la recherche clinique en neurosciences ne peut échapper. *Prédictive*, grâce au nombre de marqueurs qui sont maintenant collectés dans la plupart des cohortes de patients. *Personnalisée*, car ces données permettent d'identifier des sous-groupes homogènes de patients chez lesquels les essais thérapeutiques ciblés sont désormais conduits, plutôt que sur l'ensemble de la population. *Préemptive (ou préventive)*, car il est maintenant prouvé qu'une intervention trop tardive des traitements, neuroprotecteurs notamment, est vouée à l'échec. *Participative*, car l'identification de personnes à risque implique que la population acceptera de venir passer des examens pour être évaluée, et permettant aux médecins d'identifier les sujets normaux mais à risque. Une telle approche s'applique bien à la maladie d'Alzheimer (19) et implique plusieurs dispositions auxquelles il serait souhaitable de réfléchir d'ores et déjà:

1) Identifier les sujets sains à risque de développer la maladie. Le premier écueil serait de confondre plainte de mémoire et stade préclinique de la maladie d'Alzheimer, confusion de plus en plus fréquente aujourd'hui. La plainte de mémoire est un phénomène banal, observé dans une grande majorité de nos concitoyens après l'âge de 60 ans. Elle traduit, dans nombre de cas, l'affaiblissement des ressources attentionnelles de causes diverses : troubles du sommeil, syndrome anxio-dépressif, prise de certains médicaments ou simplement vieillissement normal(20).

2) Développer des méthodes de pré-screening pour éviter que tous ces plaignants et sujets inquiets en raison d'une histoire familiale n'affluent dans les centres mémoire pour demander à être traités et pour identifier ceux qui sont réellement « à risque ». Des sujets normaux, âgés et désireux de connaître leur risque, devront pouvoir renseigner par Internet des registres permettant de suivre leur état cognitif au long cours autorisant le repérage de changements témoignant de modifications fonctionnelles, mêmes discrètes.

3) Etablir les algorithmes prédictifs à partir de données multiples, telles que l'âge, l'existence d'antécédents familiaux, de plaintes cognitives récentes et constatées par l'entourage, le type d'Apolipoprotéine E, les scores de prédictions polygéniques issus des études pangénomiques telles que celles menées en France grâce aux équipes de Lille, Rouen et Paris, ... Ces algorithmes permettront de sélectionner ceux chez lesquels la recherche de marqueurs biologiques, notamment sanguins, sera réalisée, pour remplacer ultérieurement certains de ces tests coûteux et complexes.

4) Valider des marqueurs sanguins fiables. Comme pour la prévention cardio-vasculaire avec des méthodes simples de mesure comme la pression artérielle et les fractions du cholestérol plasmatique, des dosages plasmatiques pour la maladie d'Alzheimer seraient plus faciles et moins coûteux que les examens d'imagerie du cerveau ou de liquide céphalo rachidien obtenu par ponction lombaire. D'intenses recherches sont en cours, soutenues par de nombreuses start-ups et d'industriels qui cherchent à identifier des marqueurs sanguins (neurofilaments à chaîne légère, marqueurs amyloïdes ou isoformes de la protéine tau). Ils doivent permettre de réduire l'incertitude et de sélectionner a priori les sujets qui nécessitent une investigation complémentaire en centre expert pour la confirmation de la présence des lésions, étape nécessaire pour autoriser le traitement pharmacologique.

5) Entreprendre, pour les pouvoirs publics, des études pharmaco-économiques rigoureuses sur le bien fondé de traiter des sujets normaux à haut risque afin de prévenir l'évolution vers une

maladie d'Alzheimer. Ces études doivent inclure le coût de la démarche diagnostique et du traitement, et des comorbidités associées au gain d'années induit, à comparer aux bénéfices liés aux années de vie gagnées sans handicap par la personne et ses proches.

7) Réfléchir à la nature de l'annonce : que dire à ces sujets normaux? En l'absence de certitude sur un traitement curateur dénué de risque au long cours, il ne peut être question d'annoncer une maladie qui n'est pas encore déclarée, et dont on ne peut affirmer qu'elle surviendra un jour. Il faudra alors parler d'un risque que l'on veut prévenir, le définir de façon la plus précise possible et laisser le sujet décider (21).

8) Faire participer les médecins généralistes à cet ambitieux programme. Aujourd'hui, la mobilisation concernant la maladie d'Alzheimer est faible (la moitié des patients sont diagnostiqués) et tardive, avec un score moyen de 17 au MMS (22). Il est probable que l'arrivée sur le marché de médicaments ralentissant la progression de la maladie ou retardant son début viendra modifier radicalement le comportement des patients et des familles. Le risque est qu'ils soient adressés directement au centre spécialisé, pour réaliser les investigations complémentaires, sans filtrage préalable par le médecin référent. Pour fluidifier le parcours de prise en charge, il sera nécessaire d'organiser un dépistage en amont. Cela passera par la formation des généralistes et le recours à des épreuves simples permettant de faire la part entre plainte attentionnelle et trouble objectif de la mémoire. Un autre scénario peut aussi être envisagé : celui où un prélèvement sanguin sera fortement prédictif de la présence de lésions cérébrales de la maladie. Ainsi, dans le cas d'un fort doute clinique, il suffirait au médecin généraliste de demander ce bilan sanguin, comme il prescrit aujourd'hui une recherche de PSA en cas de suspicion de cancer de la prostate, et, s'il est positif, d'adresser alors le patient au centre mémoire spécialisé pour des investigations complémentaires et initiation du nouveau traitement, selon sa complexité et ses risques éventuels.

5- De nouveaux moyens seront nécessaires

Il y aura toujours besoin de centres de prise en charge de patients déments pour poser les diagnostics de troubles cognitifs ou du comportement et pour prendre en charge, accompagner les patients et leurs familles. Des mesures, intégrées dans une approche globale, peuvent entraîner un ralentissement, voire même une stabilisation des troubles pendant une période appréciable : associer les traitements symptomatiques contre les troubles cognitifs, traiter les troubles du comportement ou la dépression, apporter un soutien psychologique pour diminuer la charge anxieuse éventuelle, prescrire une ou plusieurs séances hebdomadaires de rééducation orthophonique, organiser des journées d'accueil de jour, envisager si besoin un encadrement ergothérapeutique et kinésithérapeutique pour le maintien des habitudes motrices et gestuelles, aider les familles par toutes les mesures actuellement disponibles afin de retarder la mise en institution.

Mais il faudra aussi modifier en parallèle l'organisation des consultations de mémoire sous la supervision des CM2R régionaux qui deviendront des « centres de prévention de la démence », véritables « cliniques de risque » sur le modèle cliniques de risque pour le cancer du sein. Leurs missions seront changées à la fois par l'arrivée de médicaments dont initialement la pharmacovigilance sera intense et par la nécessité d'intensifier les actions de prévention. L'extension de ces activités fera des consultations de mémoire actuelles des lieux de prévention, de dépistage et de traitement des troubles cognitifs. Compte tenu des besoins dans beaucoup de domaines de la pathologie, du nombre de personnes concernées par les plaintes cognitives et de la durée des attitudes de prévention et des traitements, l'organisation des soins et de la prévention des troubles cognitifs devra être revue, en s'adaptant à l'organisation nouvelle des territoires de santé avec leurs spécificités géographiques et sociales.

Il faudra transférer dans la pratique clinique, les données récentes concernant l'évaluation du risque ; implémenter des stratégies de prévention personnalisée ; estimer le risque individuel de développer cette maladie avant le début des troubles cognitifs ; mettre en place les interventions préventives nécessaires, qu'elles soient pharmacologiques ou non pharmacologiques ; communiquer sur le risque et informer sur l'intérêt de mesures préventives ; réfléchir sur les modalités d'annonce du risque ; mettre en place des études observationnelles et d'intervention débutant aux âges moyen ou tardif de la vie en utilisant mieux les grandes bases et les entrepôts de données qui se mettent en place.

Des algorithmes prédictifs incluront des données démographiques, familiales, génomiques, biologiques et de neuro-imagerie simples. Des outils prédictifs de déclin sont déjà en cours de validation chez les patients en phase prodromale ou débutante de la maladie. Ils seront utiles pour la sélection de patients « déclineurs » dans les essais thérapeutiques et peut-être aussi dans la pratique clinique pour définir les stratégies de prise en charge les plus adaptées. La prédiction devra aussi concerner les sujets âgés normaux, inquiets pour leur mémoire, les « worriedwell ». Le projet « Santé-Cerveau Ile de France », développé en partenariat avec l'ARS de la région Ile-de-France, les médecins généralistes et les maisons de santé répond à cet objectif. Il constitue une large cohorte de suivi longitudinal de sujets avec plainte de mémoire afin de déterminer les marqueurs prédictifs d'une progression vers le déclin cognitif. Ces données doivent permettre de savoir comment sélectionner et orienter les sujets qui doivent effectivement être vus en consultation spécialisée. Un réservoir de sujets volontaires et informés susceptibles de participer à des projets de recherche sur la maladie d'Alzheimer (« readycohort ») sera ainsi constitué.

Tels sont les enjeux face auxquels nous serons confrontés dans les années à venir et les solutions possibles à rechercher de façon collective. Si l'on cherche une maîtrise de la maladie d'Alzheimer, empêcher sa survenue sera peut-être le meilleur moyen !

LIENS D'INTERET

B.D., M.L. : Participation à l'essai clinique de l'Aducanumab

REFERENCES

1- Rapport Libault : 175 propositions pour une politique nouvelle et forte du grand âge en France 28 Mars 2019 – Ministère des solidarités et de la santé

2- Cummings JL , Morstorf T ,Zhong K. Alzheimer's Disease Drug-Development Pipeline: Few Candidates, Frequent Failures. *Alzheimers Res Ther*, 6 (4), 37 2014 Jul 3

3- Langa KM. Is the risk of Alzheimer's disease and dementia declining? *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):34. doi:10.1186/s13195-015-0118-1

4- Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 2016;374(6):523-532. doi:10.1056/NEJMoa1504327

5- Schrijvers EMC, Verhaaren BFJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MMB. Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology*. 2012;78(19):1456-1463.

6- Matthews FE, Stephan BCM, Robinson L, et al. A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat Commun*. 2016;7(1):11398.

7- Pérès K, Brayne C, Matharan F, Grasset L, Helmer C, Letenneur L, Foubert-Samier A, Baldi I, Tison F, Amieva H, Dartigues JF. Trends in Prevalence of Dementia in French Farmers from Two Epidemiological Cohorts. *J Am Geriatr Soc* 2017

8 Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. : A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015 pp. 2255-63.

9 Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(5):377-389.

- 10 Solomon A JAMA Neurol 2018 Solomon A, Turunen H, Ngandu T, et al. Effect of the Apolipoprotein E Genotype on Cognitive Change During a Multidomain Lifestyle Intervention. JAMA Neurol. January 2018. doi:10.1001/jamaneurol.2017.4365
- 11 Howard R and Liu KY. Questions EMERGE as Biogen claims aducanumab turnaround. Nat Rev Neurol 2019
- 12- Hauw JJ , Escourolle R, Colle MA, Duyckaerts C. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer. Ann Path 20 (5), 448-57 Oct 2000
- 13- Sperling RA, Rentz DM, Johnson KA, Karlawish J, Donohue M, Salmon DP, Aisen P. The A4 study: stopping AD before symptoms begin? SciTransl Med 2014.
- 14 - Bateman RJ, Benzinger TL, Berry S, Clifford DB, Duggan C, Fagan A, Fanning K et al. The DIAN-TU Next Generation Alzheimer's prevention trial: Adaptive design and disease progression model. AlzheimersDement 2017.
- 15- Zhao C, Noble JM, Marder K, Hartman JS, Gu Y, Scarmeas N. Dietary patterns, Physical activity, Sleep, and Risk for Dementia and Cognitive Decline. CurrNutr Rep, 2018;7 (4), 335-345
- 16- Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2018 Nov;14(11):653-666.
- 17- Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. Alzheimer's Dement Transl Res ClinInterv. 2019;5:272-293. doi:10.1016/j.trci.2019.05.008
- 18- Hood Land Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. Nature Reviews clinical oncology 2011;8, 184-187
- 19- Isaacson RS, Ganzer C, Hristov H, Hackett K, Caesar E, Cohen R, Kachko R et al. The clinical practice of risk reduction for Alzheimer's disease: A precision medicine approach. Alzheimers Dement 2018
- 20- Balash Y, Mordechovich M, Shabtai H, Giladi N, Gurevich T, Korczyn AD. Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? ActaNeurolScand 2013; 127: 344–50.
- 21- Schermer MHN, Richard E. On the reconceptualization of Alzheimer's disease. Bioethics 2019; 33: 138–45.
- 22- Epelbaum S, Paquet C, Hugon J, Dumurgier J, Wallon D, Hannequin D, T Jonveaux et al. How many patients are eligible for disease-modifying treatment in Alzheimer's disease? A French national observational study over 5 years BMJ Open 2019

