

L'intervention multidomaine : une nouvelle piste à explorer dans la prévention de la maladie d'Alzheimer

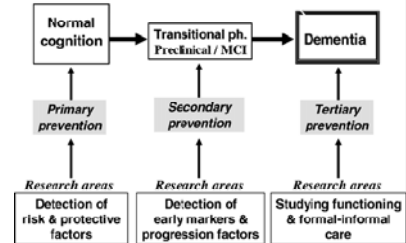
S. Gillette

Gérontopôle, Inserm U558, Toulouse



La maladie d'Alzheimer : accessible à la prévention ?

Potential preventive strategies for dementia



(Fratiglioni L et al, Physiology and Behavior 2007)

Agenda

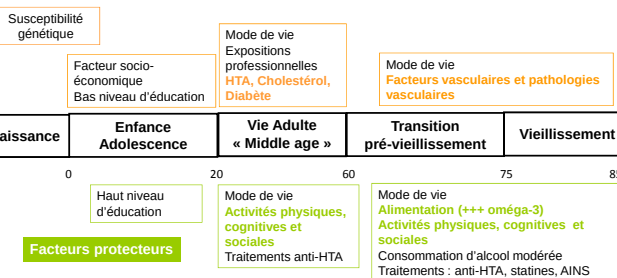
- Prévention de la maladie d'Alzheimer (MA)
 - Quel rationnel ?
 - Quelle(s) intervention(s) proposer?
 - L'intervention multidomaine : une nouvelle piste à explorer
- L'étude MAPT (Multidomain Alzheimer PreventiveTrial) : un exemple d'intervention multidomaine

Prévention de la maladie d'Alzheimer:

Quel rationnel ?
 Quelle(s) intervention(s) ?
 L'intervention mutidomaine

L'identification de facteurs de risque et protecteurs ouvre des perspectives pour la prévention

Facteurs de risque



(Fratiglioni L et al, 2004; Fratiglioni L et al, 2007)

Les grands essais de prévention de la maladie d'Alzheimer

Etude	Pays	Intervention	Population cible	N	Suivi	Etat d'avancement	Résultats
WHIMS	Etats Unis	Estrogène +/- progestérone	Femmes post ménopausées > 65 ans	2947 + 4532	6 ans	Terminé	⚠ Risque démence
PREPARE	Etats Unis	Estrogène +/- progestérone	Femmes post ménopausées > 65 ans ATCD familiaux démente	477 (900 prévu)	3 ans	Arrêt prématuré du recrutement et suivi	-
ADAPT	Etats Unis	Naproxène ou célécoxib (AINS)	> 70 ans ATCD familiaux MA	2625	5-7 ans	Arrêté après 2 ans de suivi	Aucun effet sur l'incidence de la MA
GEM	Etats Unis	Ginkgo biloba	> 75 ans	3072	6 ans	Terminé	Aucun effet sur l'incidence de la MA
GUIDAGE	France	Ginkgo biloba	> 70 ans Plainte mnésique	2854	5 ans	Terminé	En cours d'analyse
PreADVISE	Etats Unis	Vitamine E ou sélénium	Hommes > 55 ans	10 800	11 ans	En cours	-

Les grands essais de prévention du déclin cognitif

Etude	Pays	Intervention	Population cible	N	Suivi	Etat d'avancement	Résultats
WHS	Etats Unis	Vit E ou aspirine	Femmes ≥65 ans	6377	4 ans	Terminé	Aucun effet sur le déclin cognitif
FACIT	Pays Bas	Vit B9	50 – 70 ans Hcy élevé	818	3 ans	Terminé	⚡ fonct. cognitives
McMahon et al	Nouvelle Zélande	Vit B6, B12 et folate	> 65 ans Hcy élevé	276	2 ans	Terminé	Aucun effet sur le déclin cognitif
OPAL	Royaume Uni	Oméga 3	70-79 ans Sans diabète	867	2 ans	Terminé	Aucun effet sur le déclin cognitif
MIDAS	Etats Unis	Oméga 3	Plainte mnésique ≥55 ans	485	6 mois	Terminé	⚡ fonct. cognitives (mémoire, apprentissage)
MAPT	France	Oméga 3 et/ou intervention multidomaine	Fragile ≥ 70 ans	1200	3 ans	En cours	-
OREGON	Etats Unis	Ginkgo biloba	≥ 85 ans CDR 0	118	3.5 ans	Terminé	Tendance ralentissement du déclin cognitif
ACTIVE	Etats Unis	Entraînement cognitif	≥65 ans	2832	5 ans	Terminé	⚡ fonct. cognitives & déclin fonctionnel
FAB	Australie	Activité physique	Troubles de mémoire >50 ans	170	18 mois	Terminé	⚡ fonct. cognitives

Rationnel pour l'intervention multidomaine

Bénéfice des stratégies de raisonnement

ORIGINAL CONTRIBUTION

Trial Registration clinicaltrials.gov Identifier: NCT00298558
JAMA. 2006;296:2805-2814

Long-term Effects of Cognitive Training on Everyday Functional Outcomes in Older Adults

Objectives: Cognitive training has been shown to improve cognitive abilities in older adults. We determined the effects of cognitive training on daily function and disability. **Design, Setting, and Participants:** Five-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive training in older adults. **Results:** Cognitive training improved cognitive abilities and daily function. **Conclusions:** Cognitive training has long-term benefits on cognitive abilities and daily function. **Keywords:** cognitive training, older adults, cognitive abilities, daily function, disability.



- **Méthode :** 2832 sujets (âge moyen, 73.6 ans) autonomes, vivant au domicile, randomisés en 4 groupes (3 actifs et 1 témoin) / suivi sur 5 ans

⇒ Le groupe "stratégies de raisonnement" présentait moins de difficultés pour les IADL à 5 ans (effect size, 0.29; 99% [CI], 0.03-0.55).

Rationnel pour l'intervention multidomaine

Bénéfice de la pratique d'une activité physique d'intensité modérée

Trial Registration auctr.org.au Identifier: ACTRN12605000136606
JAMA. 2008;299:1027-1037

Effect of Physical Activity on Cognitive Function in Older Adults at Risk for Alzheimer Disease: A Randomized Trial

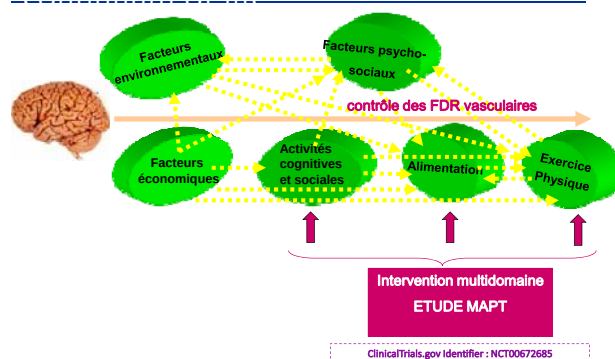
Objectives: Many observational studies have shown that physical activity reduces the risk of cognitive decline. However, evidence from randomized trials is lacking. **Design and Setting:** Randomized controlled trial of a 24-week physical activity intervention conducted between 2004 and 2007 in metropolitan Perth, Western Australia. **Participants:** Six hundred eleven older adults who reported memory problems but did not meet criteria for dementia. **Results:** Physical activity reduced the risk of cognitive decline. **Conclusions:** Physical activity reduces the risk of cognitive decline in older adults at risk for Alzheimer disease.



- **Méthode :** 170 volontaires exprimant une plainte de la mémoire (âge moyen, 68.6 ans) randomisés en deux groupes : un groupe bénéficiant d'un programme d'activité physique durant 6 mois et un groupe "témoin"

⇒ Le groupe intervention a montré une amélioration de 0.26 points (95% [CI], -0.89-0.54) à l'ADAS-cog à la fin de l'intervention comparé à une détérioration de 1.04 points (95% [CI], 0.32-1.82) dans le groupe témoin

L'intervention multidomaine : une nouvelle piste pour la prévention



L'étude MAPT (Multidomain Alzheimer Preventive Trial)

MAPT: objectif principal

- Evaluer l'efficacité d'une intervention multidomaine (nutrition, exercice physique, entraînement cognitif) isolée ou associée à une supplémentation en acides gras oméga-3 (V0137) sur l'évolution des fonctions cognitives chez des personnes âgées fragiles de 70 ans et plus

MAPT: objectifs secondaires

- Evaluer l'efficacité d'une intervention multidomaine (nutrition, exercice physique, entraînement cognitif) isolée ou associée à une supplémentation en acides gras oméga-3 (V0137) sur l'évolution des fonctions cognitives chez des personnes âgées fragiles de 70 ans et plus
 - Evaluer l'efficacité de chaque stratégie préventive sur l'autonomie et les capacités fonctionnelles
 - Constituer une collection d'échantillons biologiques (ADN, ARN, sérum)
 - Evaluer les conséquences médicales et économiques des stratégies préventives
 - Etudier la sécurité et la tolérance à long terme du V0137 CA
 - Etudier l'observance et l'adhésion au programme multidomaine
 - Etudier la composition corporelle (DEXA)

MAPT : études ancillaires neuroimagerie

- **Etude monocentrique MAPT-NI (PI: T. Voisin, PHRC 2008)**
 - Evaluer l'impact de l'intervention multidomaine sur le métabolisme cérébral
 - PET-scan FDG à l'inclusion, 6 mois et 1 an chez 68 volontaires
 - Début des inclusions: mai 2009 (35 examens réalisés au 4/06)
 - Partenaires: P. Celsis (Inserm U 825 – Toulouse)
- **Etude multicentrique MAPT-IRM (PI: B. Vellas)**
 - Evaluer l'impact des interventions sur l'évolution de marqueurs de l'atrophie cérébrale (volume cérébral global, volume hippocampe)
 - IRM à l'inclusion (ou 6 mois) et 3 ans chez tous les participants
 - Début des inclusions : janvier 2010 (118 examens réalisés au 4/06)
 - Partenaires : C. Dufouil (Inserm U708 – Paris), S. Lehericy (CENIR – Paris)
 - Référents toulousains: F. Bonneville, C. Cognard

MAPT : critères de jugement

- **Critère principal:** Grober & Buschke

le calcul du nombre de sujet est basé sur une différence entre les 4 groupes de 0.3 écart-type du score de rappel libre au test de Grober et Buschke au bout de 3 années de traitement (risque corrigé à 0.0125 et puissance 80%)
- **Critère secondaire :** dépendance (ADCS-ADL PI)
- **Autres critères:**
 - **Performances cognitives:** Attention, fluence verbale, vitesse de traitement de l'information (Controlled Word Association Test, Category Naming Test, Trail Making Test A & B)
 - **Capacités fonctionnelles :** Short Physical Performance Battery (SPPB)
 - **Évaluation globale (VAS, CDR), dépression (GDS 15 items), fragilité** (critères de Fried)

MAPT : schéma d'étude

- **Étude multicentrique randomisée versus placebo**
- **1200 personnes âgées, 70 ans et plus, vivant au domicile**
 - **Toulouse- B Vellas**
 - centres satellites: Foix-L Bories, Castres-Mazamet- MN Cuffi, Lavaur-F Desclos, Tarbes Lannemezan -Y Gasnier, S Bordes
 - **Bordeaux- JF Dartigues, P Barberger-Gateau**
 - **Montpellier- J Touchon, C Berr**
 - **Limoges - T Dantoine**
 - **Lyon- M Bonnefoy**
 - **Dijon- O Rouauld**
 - **Nice- P Robert**

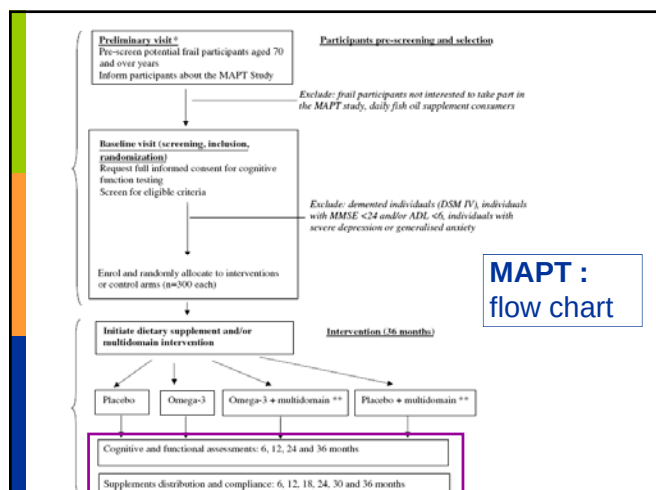


MAPT : schéma d'étude

- **Critères d'inclusion : personnes âgées fragiles**
 - Vitesse de marche ralentie (vitesse ≤ 0.8 m/s ; 5 secondes pour parcourir 4 mètres)
 - Plainte de la mémoire spontanément exprimée au médecin traitant
 - Limitation pour une activité instrumentale de la vie quotidienne (IADL)
 - La fragilité est associée au risque de démence et au déclin cognitif chez les sujets âgés (Buchman 2007)
 - La fragilité est associée à la présence des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (Buchman 2008)
 - Les personnes âgées qui expriment une plainte de la mémoire à leur médecin traitant ont un risque plus élevé de développer une démence (Dufouil 2005)
 - La dépendance pour les IADL est associée à la fragilité (Nourhashemi 2001)
 - Une vitesse de marche ralentie est associée au déclin cognitif et au risque de démence chez les sujets âgés (Deshpande 2009, Auyeun 2008, Fitzpatrick 2007, Alfarao Acha 2007)
- **Exclusion :** MMSE<24, démence, dépendance pour les activités de base de la vie quotidienne (ADL)

MAPT : schéma d'étude

- **4 groupes de randomisation (n=300 sujets /groupe) avec un suivi sur 3 ans**
 - Omega-3 seul (V0137 CA)
 - Omega-3 (V0137 CA) + intervention multidomaine
 - Placebo seul
 - Placebo + intervention multidomaine



MAPT : état d'avancement (4/06)

□ Obtention des autorisations du CPP et de l'Afssaps pour poursuivre les inclusions jusqu'au 31 décembre 2010 et augmenter l'effectif de 480 sujets

□ Etat d'avancement

- Première inclusion : 31 mai 2008

- 1933 sujets sélectionnés

- 1229 sujets inclus

- Fin des inclusions : 31 décembre 2010

MAPT Interventions

MAPT : traitement (V0137 CA)

□ groupe V0 137 CA

- Dose journalière : 800 mg DHA (2 capsules de 400 mg en une seule prise)

□ groupe Placebo

- Dose journalière : 2 capsules en une seule prise
- aspect, goût, couleur identiques au produit actif



MAPT : intervention multidomaine

■ Des séances de formations collectives (exercice physique, nutrition, entraînement cognitif)

- séances de 2h (mois 1 : 2 fois/sem; mois 2: 1 fois/sem; mois 3 et + : 1 fois/mois)
- en groupes de 6 à 8 participants

■ Une consultation de prévention personnalisée

- dépistage et organisation d'une prise en charge optimale en collaboration avec le médecin traitant

⇒ recherche des troubles nutritionnels, sensoriels, de l'équilibre, de l'humeur et de l'anxiété, évaluation risque cardiovasculaire, polymédication

Évaluations réalisées	Prises en charge à prévoir
Test d'acuité visuelle (loin/proche) Anormal ☐ 0, non ☐ 1, oui ☐ 1, oui	Troubles vis : ☐ 0, non ☐ 1, oui
Capacités auditives : HéC-E-S / 40 ☐ 1, oui ☐ 1, oui	Troubles auditifs : ☐ 0, non ☐ 1, oui
Sensation unguéale normale : ☐ 0, non ☐ 1, oui	Troubles marche et équilibre : ☐ 0, non ☐ 1, oui
Peur de tomber : ☐ 0, non ☐ 1, oui	
Short FES-1 / 28 ☐ 1, oui ☐ 1, oui	
SABR (nombre items avec un score >3) : ☐ 1, oui ☐ 1, oui	
MHA / 30 ☐ 1, oui ☐ 1, oui	
Hygiène bucco-dentaire : ☐ 0, non ☐ 1, oui	
Rashin (dépression) / 12 ☐ 1, oui ☐ 1, oui	
Cari (santé) / 12 ☐ 1, oui ☐ 1, oui	
Traitement : ☐ 0, non ☐ 1, oui, adaptée ☐ 2, oui, non adaptée	
Risque cardiovasculaire : Diabète ☐ 0, non ☐ 1, oui, contrôlé ☐ 2, oui, non contrôlé ☐ 3, oui, dépistage positif	
Plais du pied rachide ☐ 0, non ☐ 1, oui	
HTA ☐ 0, non ☐ 1, oui, contrôlée ☐ 2, oui, non contrôlée ☐ 3, oui, dépistage positif	
Dyslipidémie ☐ 0, non ☐ 1, oui, contrôlée ☐ 2, oui, non contrôlée ☐ 3, oui, dépistage positif ☐ 4, oui, situation à risque	
	Troubles vas : ☐ 0, non ☐ 1, oui
	Troubles auditifs : ☐ 0, non ☐ 1, oui
	Troubles marche et équilibre : ☐ 0, non ☐ 1, oui
	Déclin fonctionnel : ☐ 0, non ☐ 1, oui
	Troubles nutritionnels : ☐ 0, non ☐ 1, oui
	Consultation chez le dentiste : ☐ 0, non ☐ 1, oui
	Troubles de l'humeur et santé : ☐ 0, non ☐ 1, oui
	Adaptation thérapeutique : ☐ 0, non ☐ 1, oui
	Risque cardiovasculaire : Diabète ☐ 0, non ☐ 1, oui, 2, oui, 3, oui, 4, oui, 5, oui, 6, oui, 7, oui, 8, oui, 9, oui, 10, oui, 11, oui, 12, oui, 13, oui, 14, oui, 15, oui, 16, oui, 17, oui, 18, oui, 19, oui, 20, oui, 21, oui, 22, oui, 23, oui, 24, oui, 25, oui, 26, oui, 27, oui, 28, oui, 29, oui, 30, oui, 31, oui, 32, oui, 33, oui, 34, oui, 35, oui, 36, oui, 37, oui, 38, oui, 39, oui, 40, oui, 41, oui, 42, oui, 43, oui, 44, oui, 45, oui, 46, oui, 47, oui, 48, oui, 49, oui, 50, oui, 51, oui, 52, oui, 53, oui, 54, oui, 55, oui, 56, oui, 57, oui, 58, oui, 59, oui, 60, oui, 61, oui, 62, oui, 63, oui, 64, oui, 65, oui, 66, oui, 67, oui, 68, oui, 69, oui, 70, oui, 71, oui, 72, oui, 73, oui, 74, oui, 75, oui, 76, oui, 77, oui, 78, oui, 79, oui, 80, oui, 81, oui, 82, oui, 83, oui, 84, oui, 85, oui, 86, oui, 87, oui, 88, oui, 89, oui, 90, oui, 91, oui, 92, oui, 93, oui, 94, oui, 95, oui, 96, oui, 97, oui, 98, oui, 99, oui, 100, oui
	Autres anomalies / observations :

