

Le processus pathologique de la démence se développe sur une très longue période et est marqué par l'absence de traitement. Ces deux éléments conduisent à une réflexion sur l'importance de la prévention par rapport à ce processus. Si l'approche biologique reste prédominante pour la maladie d'Alzheimer, l'approche de la santé cognitive tout au long de la vie apparaît particulièrement pertinente d'autant plus qu'elle a de fortes implications pour la prévention plus générale de la démence. Comprendre comment l'exposition à de multiples facteurs de risque et de protection au cours de la vie façonne le fonctionnement du cerveau et le risque de démence à un âge avancé est un défi majeur du XXI^e siècle.

Le concept de santé cognitive

Implications pour la recherche sur la démence

Archana Singh-Manoux

Inserm U1018, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP),
Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France¹ - Archana.Singh-Manoux@inserm.fr

Dans la majorité des pays à haut revenu, un individu né il y a 150 ans pouvait s'attendre à vivre 40 ans, alors qu'un individu né aujourd'hui peut vivre 100 ans. La tranche d'âge des 65 ans et plus est la catégorie qui voit ainsi son espérance de vie augmenter le plus rapidement, ce qui soulève de nombreux défis dans la prise en charge médicale et sociale des personnes. Un des défis les plus urgents concerne la démence – un syndrome caractérisé par une dégradation de la mémoire, du raisonnement, du comportement et de

l'aptitude à réaliser les activités quotidiennes². L'âge est le principal facteur de risque de la démence ; ainsi le seul effet du déplacement de la pyramide des âges a conduit à une augmentation exponentielle du nombre de cas de démence (131 millions de personnes seront affectées par un syndrome démentiel en 2050, alors que ce chiffre était de 47 millions en 2015) [1].

Il est maintenant largement accepté que le processus pathologique de la démence se développe sur une période d'une vingtaine d'années. Sur ce sujet, les approches adoptées par différentes communautés de recherche sont diverses. Ce numéro de

Questions de Santé Publique décrira d'abord l'approche biologique prédominante, puis présentera les arguments pour une approche basée sur le parcours de vie, qui a de fortes implications pour la prévention, sachant que retarder d'un an les manifestations cliniques de la démence pourrait prévenir 9,2 millions de cas jusqu'en 2050 [2].

APPROCHE CONVENTIONNELLE : L'HYPOTHESE AMYLOÏDE

Il existe de nombreuses formes de démence. La maladie d'Alzheimer est la forme la plus commune et serait à l'origine de 60 à 80 % des cas [1]. Elle est caractérisée par un dépôt extracellulaire de protéines

¹ Changement d'affiliation en Janvier 2019 : Inserm U1153, Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique, Sorbonne Paris Cité, Hôpital Hôtel-Dieu, 1 place du Parvis Notre-Dame, 75004 Paris, France.

² <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

bêta-amyloïdes³ et une accumulation intra-cellulaire de protéines tau⁴. Le paradigme de recherche qui prévaut dans la réflexion autour de la maladie d'Alzheimer se base sur l'hypothèse de la cascade amyloïde, qui propose que la surproduction ou le défaut de clairance⁵ des protéines bêta-amyloïdes provoquent une séquence de changements qui aboutissent à une atrophie cérébrale [3]. Néanmoins, sur les 15 dernières années, 99 % des essais cliniques reflétant l'hypothèse de la cascade amyloïde ont échoué, et les entreprises pharmaceutiques majeures comme Pfizer retirent leur financement pour la recherche sur cette maladie.

Des développements récents dans l'imagerie et l'analyse du liquide cérébro-spinal ont permis de détecter la protéine bêta-amyloïde et la protéine tau chez des personnes vivantes, celles-ci pouvant être considérées comme des biomarqueurs⁶ de pathologies sous-jacentes à la maladie d'Alzheimer [4]. La zone grisée de la *Figure 1* montre le modèle hypothétique de progression de la maladie proposé par Jack *et al.* (2013) où la ligne bleue décrit le changement dans le premier biomarqueur et la ligne rouge l'apparition des déficiences cognitives [3].

Dans leurs travaux publiés en 2018, Jack *et al.* proposent la présence de dépôts de protéines bêta-amyloïdes et de protéines tau pathologiques comme seuls critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer [4]. Ont ainsi été supprimés de ces nouveaux critères diagnostiques la présence de troubles cognitifs. L'objectif est qu'une définition claire de la maladie permette une avancée thérapeutique. Cette position est appuyée par le fait que le diagnostic actuel de la maladie d'Alzheimer est posé alors que des lésions cérébrales irréversibles sont déjà présentes, ce qui pourrait expliquer l'inefficacité des interventions thérapeutiques. Avec cette nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer, un diagnostic précoce pourrait ainsi être réalisé, avant l'apparition de ces lésions irréversibles.

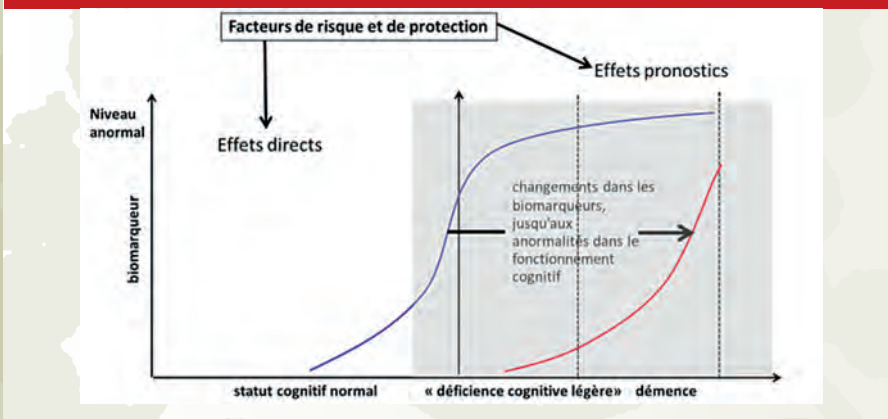
³ La protéine bêta-amyloïde est le composant principal des plaques amyloïdes, un agrégat protéique que l'on retrouve dans les neurones de certaines maladies neurodégénératives, et qui bloquerait la communication synaptique entre les neurones.

⁴ La protéine Tau (Tubulin associated unit) est une protéine essentielle à la stabilisation des cellules, notamment les neurones du cerveau. Dans le cas de nombreuses maladies appelées Tauopathies dont la plus connue est la maladie d'Alzheimer, les protéines Tau s'agrègent anormalement et seraient à l'origine de la dégénérescence neuronale.

⁵ La clairance est la capacité d'un tissu, organe ou organisme de débarrasser un liquide biologique (le sang, la lymphe, etc.) d'une substance donnée.

⁶ Un biomarqueur est une caractéristique mesurable de façon objective, qui identifie un processus physiologique normal ou pathologique, ou la réponse pharmacologique à un traitement.

Figure 1. Modèle biologique de la progression de la maladie d'Alzheimer, situé dans l'approche parcours de vie de la démence (adapté du modèle proposé par Jack et coll. *Lancet Neurol.* 2013)



La protéine bêta-amyloïde est une cible thérapeutique simple pour les communautés de recherche pharmaceutiques et académiques, qui peuvent y voir un agent causal unique pour la maladie d'Alzheimer. Cependant, la généralisation des résultats des études menées dans les centres de mémoire académique n'est pas évidente car ces études sont basées sur des volontaires relativement jeunes et en bonne santé par rapport aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans la population générale [5]. En effet, alors que les formes familiales ou précoces de la maladie d'Alzheimer ont de forts facteurs de risques génétiques et une signature neuropathologique déterminée, la forme sporadique (plus de 90 % des cas de démence chez les personnes âgées) est d'origine multifactorielle. La réduction de la circulation cérébrale, l'hypoxie⁷ et l'atteinte de la barrière hémato-encéphalique⁸ pourraient être à l'origine d'un processus neurodégénératif, indépendant et/ou antérieur à la présence de dépôts bêta-amyloïdes [6]. De plus, chez les personnes âgées, les pathologies neurologiques mixtes sont plus fréquentes. Enfin, les analyses post-mortem montrent la présence de plaques amyloïdes chez 30 % des personnes décédées sans aucun signe clinique de la maladie d'Alzheimer [7]. Ce profil complexe s'oppose donc à un diagnostic de la maladie d'Alzheimer basé uniquement sur la recherche positive des biomarqueurs protéiques (bêta-amyloïde et tau). De plus, il n'existe pas à ce jour d'évidence suffisante qui permettrait d'établir le rôle causal de la protéine bêta-amyloïde dans la maladie d'Alzheimer.

⁷ L'hypoxie désigne une inadéquation entre les besoins tissulaires en oxygène et les apports.

⁸ La barrière hémato-encéphalique est une barrière physiologique présente dans le cerveau entre la circulation sanguine et le système nerveux central.

APPROCHE DE LA SANTÉ COGNITIVE BASÉE SUR LE PARCOURS DE VIE : IMPLICATIONS POUR LA DÉMENCE

Au siècle dernier, les maladies cardiovasculaires représentaient la principale épidémie, étant responsables d'un décès sur deux dans les pays à haut revenu. La mise en place de la cohorte Framingham⁹ en 1948 sur plus de 5 000 personnes de la population générale et non sur des patients qui auraient été ciblés en raison de signes précliniques ou cliniques de maladies cardiovasculaires a mené à la découverte de l'étiologie multifactorielle de ces maladies [8]. Les résultats de cette cohorte associés à ceux d'autres cohortes similaires ont impulsé des campagnes de santé publique visant à prévenir le tabagisme, les mauvaises habitudes alimentaires et le surpoids, ainsi que le développement de thérapies pour traiter l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie, ce qui a amené à une meilleure stratégie de prévention des maladies cardiovasculaires. Largement utilisée pour étudier les maladies chroniques avec une longue période de latence, l'approche parcours de vie se base sur l'hypothèse que l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux au cours de la vie contribue aux risques de développer une démence [9]. Un ensemble de facteurs sociaux, psychologiques et neurobiologiques influencent la maturation du cerveau et le vieillissement cognitif, ainsi que les processus pathologiques observés dans la démence. Au lieu de se concentrer uniquement sur la démence, nous proposons d'étendre l'approche du cycle de vie à la com-

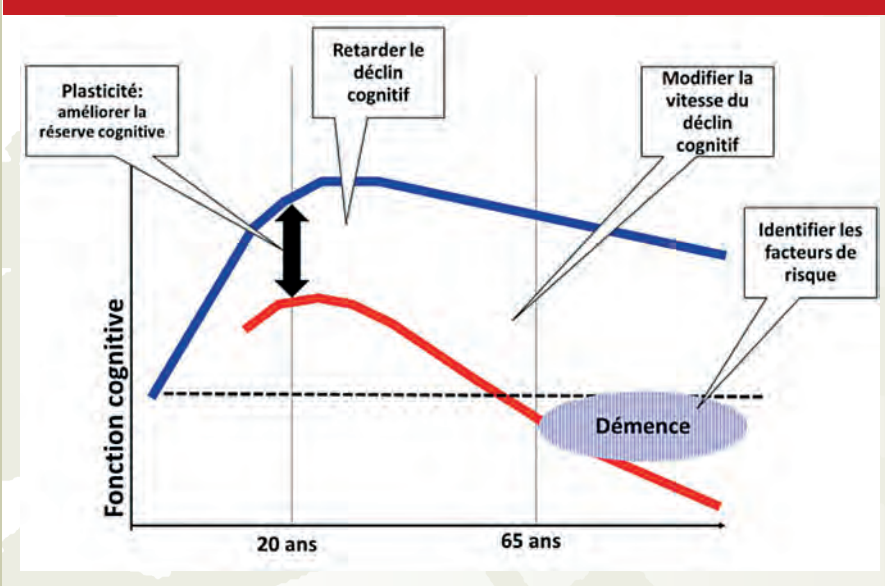
⁹ <https://www.framinghamheartstudy.org/>

préhension des déterminants de la santé cognitive tout au long de la vie; la Figure 2, qui présente l'évolution de la fonction cognitive en fonction de l'âge illustre cette approche. La courbe bleue montre la plasticité cérébrale importante au début de la vie et le déclin progressif au cours du vieillissement. La courbe rouge montre un déclin pathologique de la fonction cognitive, accélérée au cours du vieillissement, aboutissant à la démence. Les objectifs de recherche en fonction des périodes sont également indiqués.

Il est important d'identifier les facteurs qui déterminent le développement neurocognitif en raison de l'existence d'une plasticité cérébrale¹⁰ formidable au début de la vie. L'effet indirect de cette plasticité – connue comme « l'effet Flynn » – est démontré par l'amélioration des performances cognitives dans les cohortes les plus jeunes [10]. De même, une augmentation similaire de la performance cognitive a été démontrée chez les femmes grâce à l'accès à l'éducation supérieure au cours du xx^e siècle [11]. Les changements observés au niveau de la structure de l'environnement familial et social, des comportements et de l'environnement physique et psychosocial posent la question de leurs effets sur le développement neurocognitif durant la petite enfance et l'enfance. En effet, une meilleure performance cognitive chez les jeunes adultes aurait un effet neuroprotecteur, dit « de réserve », c'est-à-dire la capacité à compenser l'effet néfaste d'une neuropathologie apparaissant plus tard dans la vie.

L'augmentation de l'espérance de vie doit ainsi s'accompagner d'un double objectif : maintenir les fonctions cognitives le plus longtemps possible et retarder leur déclin, dans l'espoir de maintenir des vies autonomes dans un environnement en mouvement constant (progrès technologiques rapides, augmentation de poly-pathologies qui nécessitent la gestion de l'utilisation de nombreux médicaments, etc.). Ainsi, nous devons déployer tous nos efforts pour comprendre les déterminants de la fonction cognitive au cours de la vie adulte. Pour la démence, l'importance de l'approche du parcours de vie est soulignée dans la directive européenne la plus récente qui stipule que « les études de prévention doivent débuter au milieu de la vie adulte et durer suffisamment longtemps pour identifier une fenêtre d'intervention thérapeutique efficace » [12].

Figure 2. Modèle parcours de vie de la santé cognitive



DES DÉFIS POUR LA RECHERCHE SUR LA DÉMENCE

Dans cette dernière section, il est utile de souligner plusieurs défis de la recherche dans ce domaine.

Les données

Peu d'études suivent les participants tout au long de leur vie. La plus vieille cohorte de naissance comprenant des évaluations cliniques répétées est celle de la cohorte de naissance anglaise de 1946 dont les participants ont seulement 72 ans à l'heure actuelle. Certaines études qui ont recruté des participants adultes pour la recherche sur les maladies cardiovasculaires ont été adaptées pour étudier le vieillissement cognitif, telles que les études ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*¹¹) et Framingham aux États-Unis, l'étude Whitehall au Royaume-Uni¹², etc. En revanche, la situation en France est rendue compliquée par le manque de cohortes longitudinales disposant de données cliniques. En effet, la première cohorte de naissance longitudinale visant à étudier des enfants jusqu'à l'âge adulte, « Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance », a débuté seulement en 2011. Par ailleurs, plusieurs études destinées à étudier le vieillissement, telles que l'étude des Trois Cités ou l'étude PAQUID ont recruté des participants âgés de plus de 65 ans. En France, il n'existe

donc pas actuellement d'études disposant de données cliniques sur la vie adulte permettant d'étudier plus spécifiquement le vieillissement cognitif. La cohorte CONSTANCES qui doit suivre 200 000 participants adultes de 18 à 69 ans a débuté en 2012, et ne pourra pas fournir de données longitudinales avant un certain temps.

Le cadre d'analyse

La longueur de la phase pré-démence a une importance majeure dans le choix de la stratégie analytique visant à identifier des facteurs de risque pour le déclin cognitif et la démence. En effet, quand les facteurs de risque sont mesurés uniquement à des âges avancés, les résultats d'analyses statistiques sur l'association entre ces facteurs de risque supposés et la démence peuvent être expliqués par deux mécanismes : un effet causal (le facteur de risque est la cause de la maladie) ou la causalité inverse (la maladie elle-même est la cause de changements dans le facteur de risque). En effet, quand le début de la maladie est insidieux, avec une longue phase préclinique impliquant de multiples changements, il est difficile de distinguer un effet causal d'un effet dû à la causalité inverse quand le facteur de risque en question a seulement été mesuré à des âges avancés. En terme général, une attention particulière devrait être accordée :

■ aux phases critique de l'exposition au facteur de risque. Il a été démontré qu'il existe un lien entre les expositions précoces à des facteurs de risque tels que l'obésité

¹⁰ La plasticité cérébrale décrit la capacité du cerveau à remodeler ses connexions en fonction de l'environnement et des expériences vécues par l'individu.

¹¹ https://www2.csc.unc.edu/aric/desc_pub

¹² <http://www.ucl.ac.uk/iehc/research/epidemiology-public-health/research/whitehall/>

[13], l'hypertension [14], etc., et la probabilité de survenue d'une démence ;

■ aux données manquantes. Si les principaux facteurs de risque n'ont pas été mesurés ou manquent sur les personnes les plus à risque, les résultats ne seront pas valides ;

■ à la généralisation des résultats. Si les études sont basées sur de petits échantillons de volontaires sains, les résultats ne s'appliqueront pas à la population générale.

L'importance de la prévention primaire

La prévention primaire est au cœur de l'approche parcours de vie, mais une confusion existe actuellement dans la recherche entre la prévention primaire, secondaire, et tertiaire du fait du manque de prise en compte de la chronologie de la maladie. La prévention tertiaire a pour objectif d'accompagner et de soutenir les personnes présentant déjà un diagnostic de la maladie. La prévention secondaire cherche à détecter et cibler la phase pré-démontielle de la maladie (par exemple, une maladie d'Alzheimer à biomarqueur positif) pour arrêter ou freiner la progression de la maladie. L'objectif principal de la prévention primaire est de modifier les facteurs de risque – c'est-à-dire n'importe quel attribut, caractéristique ou exposition qui majore le risque de développer la maladie – pour réduire le risque de survenue de la démence. La prévention primaire peut cibler des individus, des sous-groupes de la population ou la population dans son ensemble.

Les biomarqueurs périphériques

L'identification des biomarqueurs périphériques, c'est-à-dire des biomarqueurs pouvant être prélevés en périphérie de l'organe ciblé de manière simple, pourrait être une piste importante pour comprendre l'étiologie multifactorielle de la démence. En effet, la recherche de biomarqueurs *in vivo* de la neuropathologie est limitée par son coût et son caractère invasif. En revanche, les protéines, les lipides et d'autres produits du métabolisme peuvent être dosés dans le plasma, le sérum ou dans le liquide intracellulaire. Au regard du développement technologique des approches « omiques », l'identification de biomarqueurs périphériques des anomalies du fonctionnement cognitif est une priorité pour la recherche dans ce domaine.

CONCLUSION

Nous vivons à l'ère de la médecine de précision et de développements médicaux et technologiques rapides. La croyance que l'évaluation *in vivo* d'un organe malade apporterait des réponses sur les mécanismes causaux de la maladie est aujourd'hui confrontée à des résultats d'études longitudinales qui montrent l'importance des expositions à divers environnements tout au long de la vie. En effet, le cerveau est un organe complexe, capable de rééducation et de plasticité considérable jusqu'à la fin de la vie. Comprendre comment l'exposition à de multiples facteurs de risque et de protection durant la vie façonne le fonctionnement du cerveau à un âge avancé est un défi majeur du XXI^e siècle.

RÉFÉRENCES

- [1] Alzheimer's Association. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer Dement* 2017 ; 13 : 325-73.
- [2] Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2007 ; 3 : 186-91.
- [3] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013 ; 12 : 207-16.
- [4] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* 2018 ; 14 : 535-62.
- [5] Glymour MM, Brickman AM, Kivimaki M, Mayeda ER, Chene G, Dufouil C, Manly JJ. Will biomarker-based diagnosis of Alzheimer's disease maximize scientific progress? Evaluating proposed diagnostic criteria. *Eur J Epidemiol* 2018 ; 33 : 607-12.
- [6] Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011 ; 12 : 723-38.
- [7] Karlawish J, Jack CR Jr, Rocca WA, Snyder HM, Carrillo MC. Alzheimer's disease: the next frontier-special report 2017. *Alzheimer Dement* 2017 ; 13 : 374-80.
- [8] Kannel WB. Bishop lecture. Contribution of the Framingham study to preventive cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1990 ; 15 : 206-11.
- [9] Whalley LJ, Dick FD, McNeill G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 87-96.
- [10] Trahan LH, Stuebing KK, Fletcher JM, Hiscok M. The Flynn effect: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2014 ; 140 : 1332-60.
- [11] Singh-Manoux A. Commentary: is it time to redefine cognitive epidemiology? *Int J Epidemiol* 2010 ; 39 : 1369-71.
- [12] Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol* 2016 ; 15 : 455-532.
- [13] Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, Brunner EJ, Elbaz A, Sabia S, Kivimaki M. Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II study. *Alzheimer Dement* 2018 ; 14 : 178-86.
- [14] Abell J, Kivimaki M, Dugravot A, Tabak A, Fayosse A, Shipley M, Sabia S, Singh-Manoux A. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J* 2018 ; 39 : 3119-25.

PRÉSENTATION DE L'INSTITUT DE RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE

L'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP) est un groupement d'intérêt scientifique créé en 2007. Il rassemble aujourd'hui 22 partenaires, acteurs de la recherche en Santé Publique (voir ci-dessous). Son objectif général est de constituer une communauté scientifique de taille internationale capable de répondre au développement souhaité de la recherche en Santé Publique et de contribuer aux nouveaux dispositifs mis en place par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique. Pour atteindre cet objectif, le GIS-IReSP s'appuie sur une mutualisation des compétences et des moyens de ses partenaires. Le GIS-IReSP est dirigé par Corinne Alberti, professeur de santé publique.

Les domaines de recherche soutenus sont les suivants :

- Fonctionnement du système de santé

- Politiques publiques et santé
- Interaction entre les déterminants de la santé
- Recherche Interventionnelle

Les modalités d'actions du GIS sont :

- Lancement d'appels à projets ciblés
- Aide à l'émergence d'équipes de recherche
- Mutualisation d'outils pour la recherche en Santé Publique
- Constitution de groupes de travail et d'actions coordonnées sur des sujets émergents
- Aide à la mise en place et à l'exploitation de grandes enquêtes et de grandes bases de données
- Valorisation et communication

Afin de pallier le manque de visibilité des résultats de la recherche en Santé Publique en France, l'IReSP a décidé de créer ce bulletin trimestriel à large diffusion intitulé *Questions de Santé Publique*. Chaque trimestre, un sujet de recherche en Santé Publique intéressant le grand public est traité par un chercheur.

LES PARTENAIRES DE L'IReSP

Ministères (Ministère de la Santé [DGS et DREES], Ministère délégué à la Recherche), Opérateurs de la recherche en Santé Publique (CNRS, Inserm, IRD, INED, EHESP, UDESCA, CPU, Institut Pasteur, CNAM, Sciences Po), Agences et opérateurs de la Santé Publique (HAS, ANSM, ANSES, EFS, ABM, INCa, Santé Publique France), Organismes de protection sociale (CNAMTS, RSI, CNSA).

Cet article ainsi que les précédents numéros de *Questions de Santé Publique* sont téléchargeables sur le site internet de l'IReSP : www.iresp.net