



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Prévention : leçons de l'étude MAPT et directions pour le futur

Pr Sandrine ANDRIEU

UMR 1027 – INSERM Université Toulouse III – CHU Toulouse

Avant l'essai MAPT ?

PreADVISE >SELECT	Vitamin E Selenium Vitamin E + Se	> 55 y H		10 800	9-12 yr
WHIMS > WHI	Estrogen Estrogen- Progesterone	> 65 y F		4 532	6 yr
PREPARE	Estrogen- Progesteron Estrogen	> 65 y F	Antcdt Fam		3 yr
ADAPT	Naproxen Celecoxib	> 70	Antcdt Fam	2 625	5 yr
GEM > CHS	Ginkgo biloba	> 75		3 072	5-7 yr
GuidAge	Ginkgo biloba	> 70	Tr mnésiques	2 854	5 yr

Que disent les grands essais de prévention publiés ?

- Prévenir la démence de type Alzheimer
- avec.....un traitement non spécifique pendant quelques années
 - Anti-inflammatoires, antioxydants, ...
- chez des sujets âgés de plus de 65 ans sans démence
- ...ne marche pas ?
-marche mais nous n'avons pas été capables de le démontrer avec les essais mis en place ?

Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

Les interventions testées jusqu'à présent ?

- Un traitement spécifique
suppléments nutritionnels
- Une modification des comportements
 - Nutrition/Exercice physique/stimulation cognitive
- Plus rarement une approche complexe multidomaine

Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

Un Essai multidomaine publié négatif

	Intervention	Target	Measures	Subjects	Int/FU
MAX	<p>I.Multidomain (conseil activité physique + stimulation cognitive)</p> <p>Intervention via ordinateur (dom, 60 min/j 3j/sem) + aerobic intervention (en groupe, 60 min/j 3j/sem, OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • idem + stretching "controle" OU • DVD d'éducation "controle"(dom, 60 min/j, 3j/sem) + aerobic intervention, OU • Contrôle (DVD d'éducation + stretching) 	<p>âge 65 ans +</p> <p>Plainte mnésique sans démence</p>	Cognition	126	12 semaines

Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

Les « nouveaux » essais de prévention

	Intervention	Target	Measures	Subjects	Int/FU
FINGER	<p>I.Multidomain (conseil nutrition + conseil activité physique + stimulation cognitive + activité sociale) + monitoring intensif des FDR cardio-vasculaires</p> <p>Versus des conseils classiques</p>	<p>âge 60-77</p> <p><u>Score de Risque de 6 points ou plus</u></p> <p>Au moins un item CERAD :</p> <p>i) MMSE: 20-26 points</p> <p>ii) liste de mots (3x10 mots): 19 mots ou moins</p> <p>iii) Rappel différé : 75% ou moins</p>	<p>Cognition; NTB</p> <p>IRM</p>	1200	2/7 y

Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

Publication de l'essai Finger

Articles

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

Tiia Ngandu, Jenni Lehtisalo, Alina Solomon, Esko Levälahti, Satu Ahtiluoto, Riitta Antikainen, Lars Bäckman, Tuomo Hänninen, Antti Jula, Tiina Laatikainen, Jaana Lindström, Francesca Mangialasche, Teemu Paajanen, Satu Pajala, Markku Peltonen, Rainer Rauramaa, Anna Stigsdotter-Neely, Timo Strandberg, Jaakko Tuomi, Hilko Soininen, Miia Kivipelto

Ngandu T, et al Lancet. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63

Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

Résultats sur les différentes composantes de la cognition

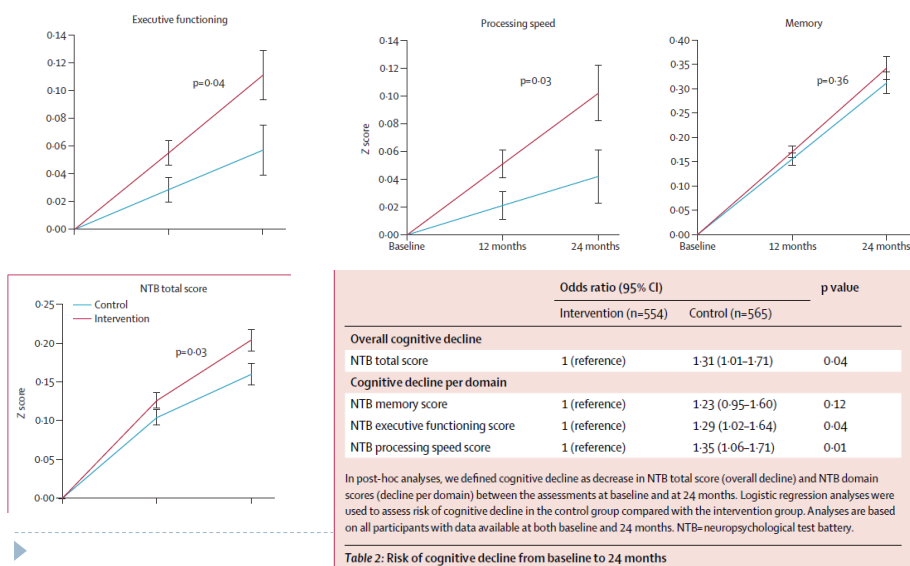


Table 2: Risk of cognitive decline from baseline to 24 months

Un des premiers large essai multidomaine est français ...

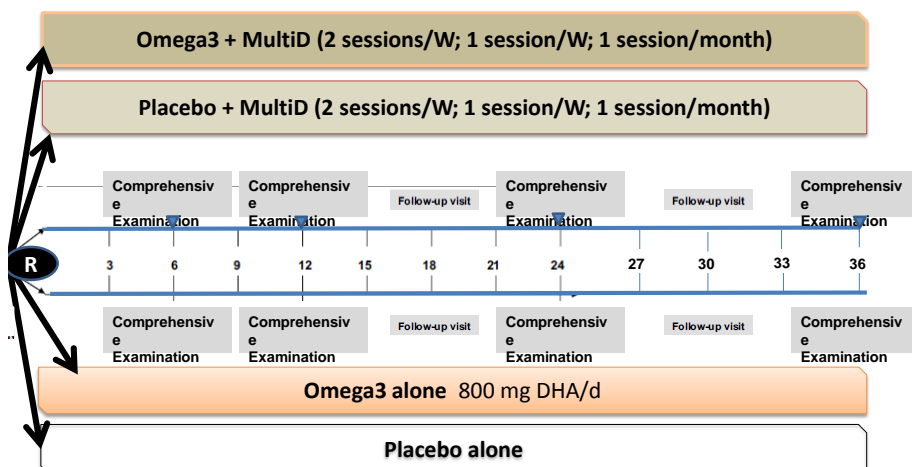
	Intervention	Cible	Mesures	Sujets	Durée
MAPT France PI Vellas	1. Multidomaine (Stimulation cognitive + Exercice physique + nutrition) 2. Omega3 3. Association Versus : PBO	> 70 y Fragiles	Déclin cognitif IRM PET-FDG PET-AV45 Biobanque	1680	3ans/5ans



Modèle original : recrutement via des CHU et des CHG +++

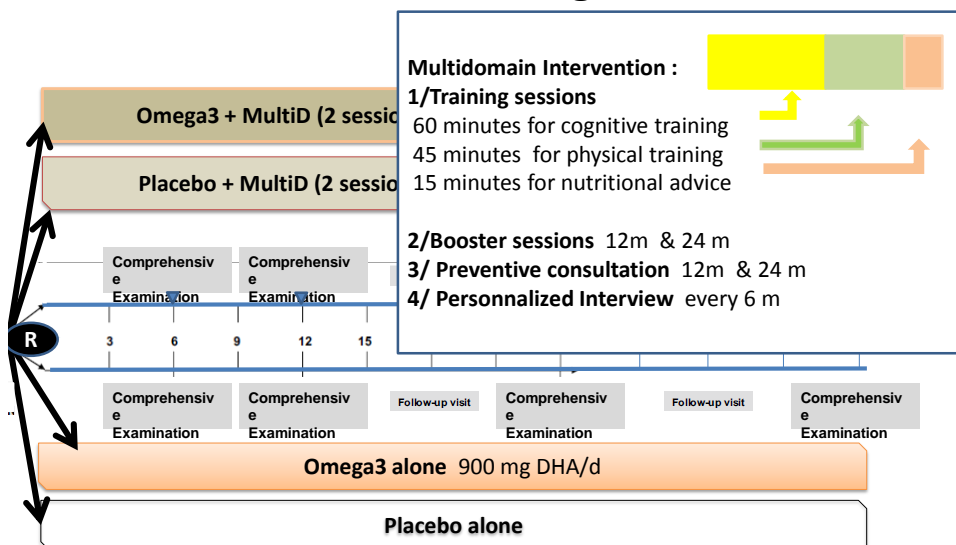
Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

MAPT design



Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

MAPT design



Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

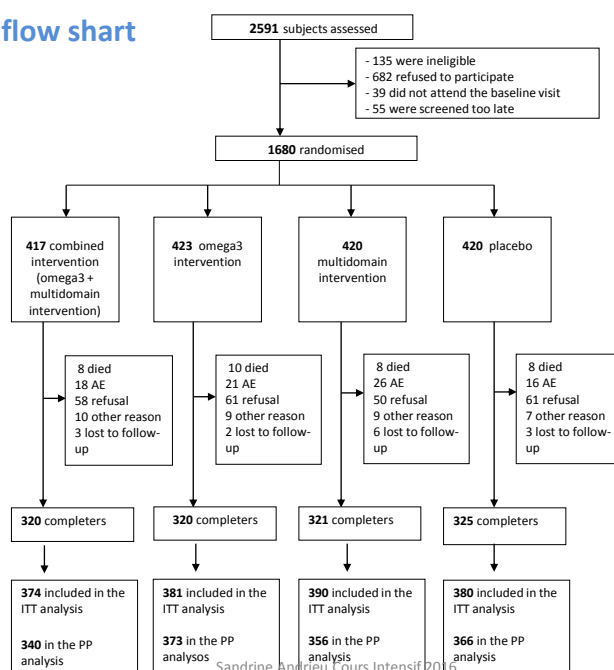
Résultats

Critère principal : score composite

- Episodic memory: FCRST
- Orientation : 10 items MMSE
- Executive Function : WAIS
- Verbal Fluency

Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

Figure 1: flow chart



La population ITT : données à l'inclusion (n=1525)

	Multidomain + n-3 PUFA	Multidomain	n-3 PUFA	placebo
Age (Moy, ET)	75.4 (4.4)	75.0 (4.1)	75.6 (4.7)	75.1 (4.3)
Sexe (% femmes)	61.2 %	64.6 %	64.3 %	66.3 %
Niveau d'éducation (% université)	26.9 %	31.1 %	29.4 %	29.3 %
ApoE ε4 n (%)	23.4 %	23.9 %	20.9 %	24.4 %
BMI Kg/m ²	26.2 (4.3)	26.0 (3.9)	26.3 (4.1)	26.0 (3.8)
Composite Score Moy, Z score	-0.04 (0.7)	-0.00 (0.7)	0.03 (0.6)	0.02 (0.7)
MMSE	28.2 (1.6)	28.1(1.6)	28.1 (1.6)	28.1 (1.5)
CDR (% CDR 0.5)	40.4 %	42.6 %	42.1 %	42.1 %

Discussion des résultats de MAPT

- Dans la population totale (ITT population)
 - Pas d'effet significatif de l'intervention
 - Pas de bénéfice des omega3 seuls

- Dans certains sous groupes
 - Bénéfice observé à confirmer
 - Chez les SUV +
 - Chez les sujets à risque de développer une démence : CAIDE score

Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

La grande convergence des études d'observations

Sept 2014 (Vuorinen, M et al)

- Un score CAIDE élevé (≥ 6) associé à une meilleure efficacité de l'intervention

Risk Score for Predicting Dementia in Later Life	
	Risk Score
Age	
<47 years	0
47-53 years	3
>53 years	4
Education	
≥ 10 years	0
7-9 years	2
0-6 years	3
Sex	
Female	0
Male	1
Systolic Blood Pressure	
≤ 140 mm Hg	0
> 140 mm Hg	2
Body Mass Index	
≤ 30 kg/m ²	0
> 30 kg/m ²	2
Total Cholesterol	
≤ 6.5 mmol/L	0
> 6.5 mmol/L	2
Physical Activity	
Active	0
Inactive	1

Source: Lancet Neurology

Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

Etudes d'intervention en cours dans le monde

▶ Deux approches

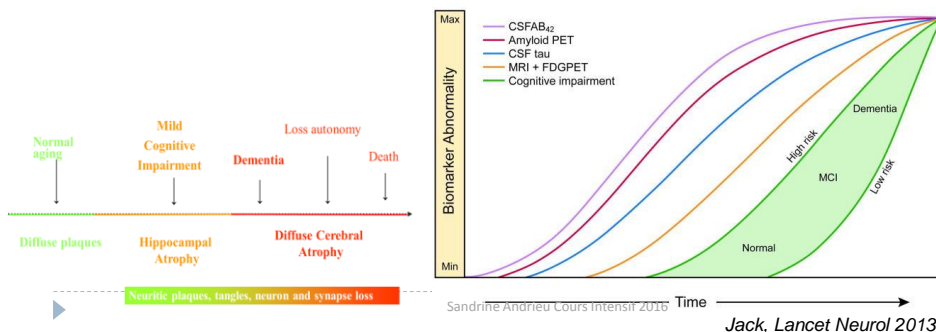
- ▶ Nord- américaine : essais thérapeutiques au stades pré-clinique, avec des anticorps monoclonaux, dans des populations très particulières
 - ▶ A4 – marqueurs amyloides positifs
 - ▶ DIAN – mutation génétique, maladie familiale
 - ▶ API – homozygotes allèles E4 de l'apoE
 - ▶ TOMMORROW ApoE4 et TOMM40
- ▶ Européenne : essais multidomains plutôt orientés vers le style de vie, sans effets indésirables majeurs attendus
 - ▶ MAPT
 - ▶ FINGER
 - ▶ PREDIVA
 - ▶ DO Health (en cours)

Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

Un constat

▶ Encore trop peu d'essais (positifs)

- Grande hétérogénéité dans les essais
- Absence d'effet réel des intervention ?
- Méthodes d'analyse ou d'évaluations inadaptées ?



Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

Jack, Lancet Neurol 2013

Des pistes pour améliorer les essais

- ▶ Alléger les interventions ?
 - ▶ Essai Européen HATICE (Coach virtuel – site web)

▶ Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

Des pistes pour améliorer les essais

- ▶ Développer les **approches mutidomaines** pour prévenir une maladie multifactorielle
- ▶ Développer des **approches combinées** (nouvelles molécules et mode de vie)
- ▶ Mettre en place de **très larges essais avec des interventions spécifiques**, adaptées aux caractéristiques du sujet :
 - ▶ Vers de la prévention personnalisée

▶ Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

Challenges des approches non pharmacologiques

Complexité des approches multidomaines

- ▶ Difficulté de standardiser les interventions
- ▶ Difficulté de garder les sujets « en aveugle » et l'équipe
 - Evaluation du critère principal en aveugle ++
- ▶ Difficulté de maintenir une bonne adhérence
- ▶ En cas d'essai positif : on ne saura pas quel composante aura marché

Sandrine Andrieu Cours Intensif 2016

Des pistes pour améliorer les essais

- ▶ Faut il tout recommencer avec les nouveaux critères de la maladie ?

