

## Des essais concluant en provenance d'une intervention multi-domaine

Embargo jusqu'au 30 Octobre 2012, 16:30

Consciente que la prévention est le meilleur espoir pour alléger le fardeau de la maladie d'Alzheimer (MA), une équipe de recherche du Sud-Ouest de la France (Pr Bruno Vellas, Investigateur Principal au Gérontopôle de Toulouse), a démarré des essais en 2009. Il s'agissait d'évaluer si une combinaison de suppléments nutritionnels Omega 3 accompagnée d'exercices physiques et cognitifs pouvait ralentir le déclin des individus âgés atteints de troubles de la mémoire et/ou de certains risques de fragilité. Les premiers résultats de cette étude, le Multi-Domain Alzheimer's Preventive Trial - MAPT - Essais Préventifs Multi-Domaine sur la Maladie d'Alzheimer, seront présentés le 30 Octobre 2012, à l'occasion de la 5th International Conference on Clinical Trials for Alzheimer's Disease - CTAD – 5<sup>ème</sup> Conférence Internationale des Essais Cliniques sur la Maladie d'Alzheimer. Les données mettent en évidence que cette intervention réduit les marqueurs de la neuro-dégénérescence. Il est toutefois trop tôt pour dire si ces changements diminuent le risque de développer la maladie d'Alzheimer.

Des études épidémiologiques montrent qu'il existerait un lien entre la nutrition, les exercices physiques, les activités cognitives, et la stimulation social, dans le maintien de la fonction cognitive. L'étude MAPT a été mise en place pour étudier de manière systématique, si une intervention multi-domaine prodiguant des conseils en nutrition, des exercices physiques, de la stimulation cognitive et des activités sociales, associée à un supplément en acides gras oméga-3, pouvait retarder le déclin cognitif des personnes âgées et fragiles.

Mille six cent quatre vingt sujets ont été recrutés dans plusieurs villes de France: Toulouse, Montpellier (Pr Touchon, co-investigateur de l'étude), Limoges (Pr Dantoine), Bordeaux (Pr Dartigues), Nice (Pr Robert),...pour participer à l'étude pendant trois ans. Les sujets ont été randomisés vers un des trois groupes de traitement et un groupe de contrôle. Les personnes des trois groupes de traitement ont reçu soit le traitement multi-domaine seul, soit un supplément en acides gras oméga-3 seul, soit une combinaison des deux. Les évaluations cognitive et fonctionnelle sont effectuées à l'inclusion puis à 6, 12, 24, et 36 mois par un personnel de recherche, **non concerné par cette intervention**. De plus, des sous-groupes de sujets ont accepté de subir des études en neuro-imagerie pour déterminer si le traitement produit un effet biologique pouvant être détecté par une modification du métabolisme cérébral, une diminution du rétrécissement du cerveau, ou par un changement dans le dépôt des plaques amyloïdes dans le cerveau.

Le métabolisme cérébral a été évalué en utilisant la tomographie par émissions de positon au glucose marqué (TEP-scan-FDG) effectués à l'inclusion à 6 et 12 mois, pour 34 sujets ayant reçu une intervention multi-domaine ainsi que des acides gras oméga-3 ou un placebo, et pour 34 autres sujets faisant partie d'un groupe n'ayant reçu aucune intervention multi-domaine, avec placebo ou oméga-3, mais sans exercices physiques ou cognitives. Le Dr T. Voisin du Gérontopôle de Toulouse, est l'investigateur principal de cette étude ancillaire. L'hypométabolisme dans certaines zones du cerveau peut être relié à la maladie d'Alzheimer et, dans le cadre d'une mesure longitudinale, il pourrait devenir un marqueur de la neuro-dégénérescence. Les résultats de l'étude ancillaire MAPT-FDG retrouve que chez les sujets participant au groupe de traitement manifestent un métabolisme cérébral plus élevé dans la région pré-frontale que les sujets du groupe controle. Et ceci à 6 mois et 12 mois ( $p < 0.005$ , non corrigé). Ces résultats, bien que préliminaires, suggère que, non seulement l'intervention multi-domaine pourrait protéger les personnes

âgées de la neuro-dégénérescence, mais apporte des éléments en faveur de l'utilisation de TEP-scan-FDG pour évaluer l'efficacité du traitement.

Avec le concours de P. Payoux, de l'Université de Toulouse, un autre sous-groupe de sujets MAPT a participé à une étude Florbetapir (Amyvid), un agent d'imagerie qui permet de visualiser les plaques d'amyloïdes dans le cerveau de sujets vivants. La démonstration post-mortem de la présence de plaques amyloïde dans le cerveau, était jusque-là le seul moyen de confirmer le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Toutefois, de récentes avancées dans le domaine de l'imagerie **TEP (PET)**, permettent aux cliniciens et aux chercheurs d'évaluer les dépôts de plaques à travers le temps. Ces études montrent l'augmentation de plaques pour ceux souffrant de la MA et également chez certains sujets âgés avec une cognition normale. La présence de plaques chez les personnes ayant une cognition normale est-elle un signal d'une prédisposition à développer une démence ? Rien ne l'affirme, mais la recherche est très active dans ce domaine. Le Florbetapir a été validé par le U.S. Food and Drug Administration en avril 2012 à usage de l'imagerie cérébrale **TEP (PET)** auprès de patients évalués pour la MA ou autres démences.

L'étude ancillaire Florbetapir de MAPT a été conçue pour examiner la relation entre le dépôt d'amyloïdes et la fragilité des personnes âgées sans démence. Un sous-ensemble de 184 volontaires fragiles a été recruté auprès de maisons de retraite, d'hôpitaux et de centres de soins. Des scans **TEP (PET)** ont été réalisés sur ces volontaires, dans un des quatre centres d'imagerie de Montpellier, Bordeaux, Nice, et Toulouse. Les images ont été traitées et analysées à l'aide de méthodes normalisées et **des seuils de positivité**. Cette analyse a révélé qu'à l'inclusion, près de 37% des volontaires avaient des niveaux d'absorption Florbetapir dans le cortex. Ces niveaux ont été considérés comme positifs pour la pathologie amyloïde. Deux autres zones du cerveau ont également montré des niveaux élevés d'absorption amyloïdes, mais ceux-ci n'ont pas été considérés comme statistiquement significatifs. Fait intéressant, il y avait de différence dans les dépôts amyloïdes fondées sur l'âge dans cette population de sujet il est vrai de plus de 70 ans, par contre les sujets qui ont des plaques amyloïde ont de moins bonne fonction cognitive sur la plupart des tests étudiés..

Ces données s'appuient sur l'utilisation de l'imagerie TEP-Florbetapir pour détecter une pathologie amyloïde chez les individus non-déments et soulignent la nécessité d'études complémentaires pour comprendre comment cette technique d'imagerie doit être utilisée pour évaluer les sujets atteints de fragilité.

Selon l'Investigateur Principal Bruno Vellas, ces **FDG-TEP (PET-FDG)** et des études d'imagerie amyloïde pourraient fournir plus d'informations sur le mécanisme par lequel une intervention multi-domaine peut ralentir le déclin cognitif.

Ces études ont été soutenues par des subventions du Gérontopôle de Toulouse, le Ministère Français de la Santé (PHRC 2008, 2009), l'Institut de Recherche Pierre Fabre (fabricant du supplément d'oméga-3), Exhonit Therapeutics SA, et Avid Radiopharmaceuticals Inc., une filiale en propriété exclusive d'Elis Lilly & Co. La promotion de cette étude a été financée par le Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse.