



Lauréate 2017,
Pr Sandrine Andrieux

Améliorer la méthodologie des essais de prévention du déclin des fonctions cognitives liés à une maladie d'Alzheimer.



Mettre au point de nouveaux tests en prévention

Spécialiste du vieillissement et de la maladie d'Alzheimer, le Pr Sandrine Andrieu, médecin et professeur au CHU et à l'université de Toulouse, a reçu le Prix Harmonie Mutuelle Alzheimer le 21 septembre dernier. Elle explore les résultats de plusieurs essais pour essayer de faire parler les milliers de données recueillies. Son hypothèse est que l'on pourrait avoir conclu à tort à l'inefficacité de certaines interventions préventives. Explications.

Selon vous, les essais de prévention de la maladie d'Alzheimer, qui ont échoué, comporteraient des biais. Pourquoi faites-vous cette hypothèse ?

Il y avait une accumulation de preuves observées au sein de groupes de patients suivis dans plusieurs pays, que l'on ne réussissait pas à retrouver lors de la mise en place d'essais cliniques. Selon nous, ces essais ont pu se révéler négatifs pour deux raisons au moins. D'une part, la maladie d'Alzheimer est une pathologie qui a plusieurs causes. En général, dans les essais, on tente de tester l'efficacité d'une intervention sur une seule cause. Cela ne suffit peut-être pas, car il faudrait qu'elle soit vraiment très puissante pour pouvoir modifier complètement le cours évolutif de la maladie. D'autre part, il est possible que la méthode utilisée jusqu'à présent ne soit tout simplement pas la bonne. En effet, nous avons utilisé ce que nous avons appris des essais cliniques, qui testaient l'efficacité de médicaments, pour l'adapter au test de mesures préventives. Or, c'est assez différent. En prévention, nous agissons sur le long terme afin d'obtenir des effets qui peuvent ne pas être importants au départ puis se révéler de plus en plus puissants au fil du temps. Nous avons utilisé ce schéma standard, comme tout le monde, car c'était le meilleur que nous connaissions. Avec les nouvelles connaissances dont nous disposons aujourd'hui, nous voulons revisiter les données recueillies lors de ces essais et essayer de voir si nous ne sommes pas passés à côté d'un effet protecteur.

Ce constat est-il partagé par la communauté scientifique ?

Oui, nous nous étions réunis à Stockholm (Suède) en 2011 avec une équipe suédoise et des chercheurs des Pays-Bas. Nos équipes supervisaient de grands essais de prévention. Nous avons tous reconnu que nous avons très certainement des soucis méthodologiques. Pour essayer d'améliorer cela, nous avons lancé l'European Dementia Prevention Initiative (EDPI) et monté un projet européen. En fusionnant les essais de prévention menés auprès de plus de 6 000 personnes dans plusieurs pays, l'idée était de disposer d'une masse de données suffisamment importante pour nous révéler des informations

indétectables sur des échantillons plus réduits. L'analyse de cette base de données fusionnée a commencé récemment. Nous étudions notamment ce qui détermine un patient à accepter d'entrer dans un essai, puis à en respecter le schéma et les contraintes (prises de médicament, exercices cérébraux sous contrôle, rendez-vous de suivi, etc.). C'est essentiel pour obtenir des résultats valables, avec une mesure réelle de l'efficacité des interventions. Avec cette base européenne, nous accédons aussi aux données de patients suivis 5 ans contre seulement 3 ans auparavant. Enfin, nous allons cibler nos investigations sur les personnes les plus à risque, ce qui nous permettra à terme, nous l'espérons, de leur offrir des mesures de prévention adaptées.

Quels sont les principaux essais de prévention qui ont été menés dans le monde ?

Environ une dizaine d'essais de grande ampleur ont été réalisés, essentiellement par des équipes américaines. L'un des premiers projets au niveau mondial, coordonné par le Pr Françoise Forette, spécialiste française du vieillissement, visait à tester l'efficacité de traitements hypertenseurs pour prévenir ou retarder l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Avec cet essai, de premiers résultats, sur un nombre relativement peu élevé de cas, ont pu être observés. Puis de nombreux autres essais ont suivi quelques années plus tard dans le monde pour tenter de mettre en évidence des molécules ou des actions susceptibles d'empêcher ou de retarder l'arrivée de cette terrible maladie. Les chercheurs ont ainsi testé l'effet potentiellement protecteur de certaines hormones féminines (œstrogènes), d'antioxydants et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme le sont l'aspirine ou l'ibuprofène). Ces études, qui incluaient au moins 3 000 sujets pendant plus de 3 ans et jusqu'à 10 000 sujets pendant 12 ans, ont malheureusement donné des résultats négatifs. Mais l'espoir est que nous avons progressé dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer. Armés de nouveaux tests, nous pourrions passer une nouvelle fois au crible les milliers de données recueillies afin d'y découvrir les moyens de prévenir le déclin des fonctions cognitives lié à la maladie. C'est l'objet des études que nous menons actuellement, qui commencent à démontrer l'efficacité d'interventions basées sur l'activité physique, la nutrition ou la stimulation cognitive.

Pourquoi le dialogue entre chercheurs de disciplines différentes vous semble-t-il important ?



C'est au cœur du projet soutenu par la Fondation de l'Avenir et Harmonie Mutuelle avec la remise de ce Prix. Aujourd'hui, nous arrivons aux limites des anciens modèles et nous avons besoin de travailler les uns avec les autres pour inventer les prochains. D'ailleurs, les appels d'offres scientifiques nous demandent de nous regrouper entre médecins, statisticiens, informaticiens, chercheurs en sciences sociales... Notre objectif est de mettre au point de nouveaux tests statistiques capables de capter des signaux faibles pouvant survenir sur le long terme. Je suis médecin et je ne peux pas créer de nouveau test seule, je ne sais pas le faire ! C'est la raison pour laquelle il est tellement important de bâtir des ponts, comme nous avons commencé à le faire à Toulouse où nous avons la chance de bénéficier de la présence de près de 400

[ZOOM]

Améliorer la méthodologie des essais de prévention du déclin des fonctions cognitives liés à une maladie d'Alzheimer

Cette étude sur la recherche de nouveaux outils statistiques permettra notamment une nouvelle analyse des données de 1 800 sujets suivis sur une période de 5 ans. Nous allons étudier toutes ces données de suivi au cours des prochains mois.

À terme, d'autres essais d'intervention pourraient être menés pour adapter la méthodologie actuellement utilisée dans les essais de prévention et la corriger progressivement.



spécialistes de la modélisation. Sans ce partage, nous ne ferons pas les progrès espérés pour combattre la maladie d'Alzheimer. Ce dialogue doit selon moi s'accompagner d'un partage des données, car je trouve personnellement non éthique de recommencer à l'infini des essais qui auraient peut-être pu révéler quelque chose si on les avait simplement analysés différemment... Avec notre projet, nous voulons fortement décloisonner la recherche. Nous en avons besoin pour apporter des réponses aux patients.

Pourquoi ce Prix remis par la Fondation de l'Avenir et Harmonie Mutuelle est-il important ?

Il est important car il rend cette recherche visible. La recherche sur la méthode est rarement mise en avant parce que ce que l'on cherche à voir, c'est souvent le résultat : un essai marche ou ne marche pas. Si un essai est négatif, pour tout le monde, c'est qu'il faut jeter la molécule à la poubelle. Or, il existe une autre recherche derrière qui est absolument déterminante. La recherche sur la méthodologie des études doit être poursuivie parce que l'on doit adapter notre méthode à la question réellement posée... La prévention diffère beaucoup selon que l'on s'adresse à des personnes âgées ou à des sujets plus jeunes ! Nous devons être en mesure de suivre les personnes sur le long terme et de comprendre ce qui détermine l'adhésion des participants à un essai. Et pour cela nous avons besoin de travailler avec des chercheurs en sciences humaines et sociales. Au-delà des outils statistiques et du test de molécules, nous souhaitons en effet développer des approches adaptatives où les interventions proposées en matière de nutrition, d'activité physique et d'exercices de stimulation cérébrale puissent être très personnalisées. C'est aussi l'une des clés du succès.

Quels sont les enjeux de santé publique liés à l'intégration de l'approche nouvelle que vous proposez ?

Le vieillissement de la population est un défi sociétal majeur du XXI^e siècle et représente un challenge pour notre système de santé. Alors que le vieillissement démographique est inévitable, des approches préventives pourraient comme nous venons de le voir s'avérer efficaces contre les conséquences du vieillissement, en particulier l'apparition des pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. En l'absence de traitement curatif de la maladie d'Alzheimer, les efforts se portent sur la prévention, d'autant plus que la maladie présente une longue phase de latence asymptomatique et que les nouveaux biomarqueurs dont on dispose aujourd'hui - comme le PET Scan qui permet de détecter la présence de plaques amyloïdes dans le cerveau des sujets suivis -, nous permettent d'identifier des anomalies très en amont de l'apparition des symptômes de la maladie. Une intervention qui retarderait le début de la maladie de quelques années réduirait considérablement son impact sur le patient, sa famille et le système de santé.