

MALADIE D'ALZHEIMER, TABAC ET NICOTINE

DES LIENS COMPLEXES

1

Joëlle Brachat
Centre de Gérontologie Hopital Sainte Périne – Paris

-Journées FNRS 2016

CONFLITS D'INTERETS

NOVARTIS SANTÉ FAMILIALE, GSK

POURQUOI S'INTERESSER A LA MALADIE D'ALZHEIMER DANS L'ÉTUDE DU TABAC?

1. La MA = problème majeur de santé publique
2. Depuis 20 ans pas d'innovation thérapeutique
3. Echec à trouver des molécules capables de modifier le cours de la maladie
4. Physiopathologie toujours non éclaircie
5. Le déficit initial est un déficit en acétyl-choline
6. Maladie neurodégénérative dont l'évolution démarre plusieurs dizaines d'années avant la manifestation clinique
7. Recherche de plus en plus importante de FDR modifiables

POURQUOI S'INTERESSER A LA MALADIE D'ALZHEIMER DANS L'ÉTUDE DU TABAC?

- Le tabac : Autre problème majeur de santé Publique
- Apporte de la nicotine directement au cerveau
- A des effets procognitifs
- Est utilisé principalement par des patients jeunes longtemps avant le développement de la MA

D'où la Question:

Le tabac pouvait il avoir un lien avec la MA?

PLAN PRÉSENTATION

- MA et TABAC données épidémiologiques
- L'analyse des études recherchant lien entre tabac et MA
- L'impact du génotype de l'APO
- Les mécanismes potentiels
- L'étude de la nicotine comme médicament dans les troubles cognitifs

TABAC ET MALADIE D'ALZHEIMER(MA) DEUX PROBLÈMES MAJEURS DE SANTÉ PUBLIQUE

Prévalence du Tabac

- **Une prévalence monde en ↘**
41,2% en 1980 → 31,1 % en 2012
- **Mais ↗ nombre absolu fumeurs**
721 millions en 1980
967 millions en 2012
- **Forte disparité entre les pays**

	Prévalence 1980	Prévalence 2012
Canada	38.1	14.8
Etats Unis	30.6	15.8
Italie	33.1	24.4
France	29.9	31.0
Autriche	27.8	32.3
Grèce	29.9	37.8

(Ng M, JAMA, 2014)

Prévalence de la MA

- **Prévalence de 4,4% après 65 ans**
(Lobo- 2000)
- **Incidence ↗ exponentiellement avec l'âge** (Fratiglioni- *Behavioural Research*, 2000)
Risque de MA double tous les 5 ans entre 60 et 90 ans
- **Projection à 2050**
100 millions / 35 millions actuels
(World Alzheimer report 2009)
- **Une tendance très récente à la baisse en Europe : Résultat des campagnes de santé Publique?**

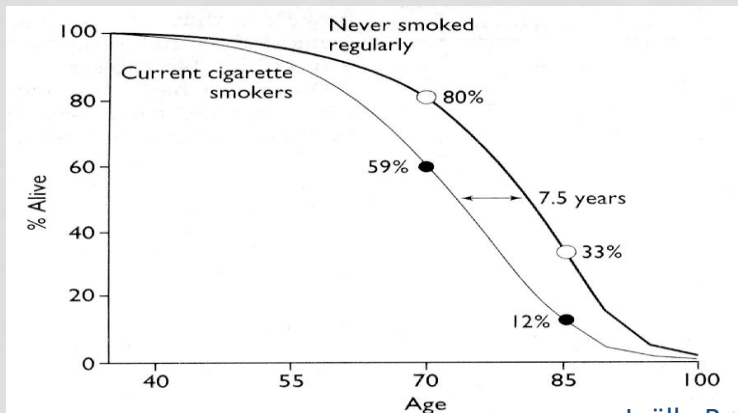
TABAC ET MALADIE D'ALZHEIMER(MA) DEUX PROBLÈMES MAJEURS DE SANTÉ PUBLIQUE

Mortalité du Tabac (France)

- **78 000 décès en 2010**
↗ **de 10%** (2000-2010)
- Taux de mortalité X par 1,5 à 3
- Une réduction de l'espérance de vie (Jha P, *NEJM*, 2013)

Mortalité de la MA (France)

- **17 283 décès France en 2008**
↗ **de 58 %** (2000-2008)
- Après 85 ans:
 - 3 ème cause de décès pour les hommes
 - 4 ème pour les femmes
- **Espérance de vie réduite**



TABAC ET MALADIE D'ALZHEIMER(MA) DEUX PROBLÈMES MAJEURS DE SANTÉ PUBLIQUE

FDR du Tabac

- **Age jeune:**
maximal entre 20 et 34 ans
baisse à partir de 50 ans chez
l'homme et 60 ans chez la femme
- **Sexe masculin**
- **Moindre niveau d'études**
- **Chômage**

(Inpes- *Baromètre Santé* 2010)

FDR de la MA

- **Age > 65 ans**
- **Présence d'un allele ϵ 4 sur le gène de l'ApoE**

Egalement:

- HTA
- Diabète
- **Moindre niveau d'étude**
- Sexe féminin

(Durazzo- *Alzheimer & Dementia*- 2014)

TABAC ET MALADIE D'ALZHEIMER(MA)

UN DÉNOMINATEUR COMMUN : LE RECEPTEUR NICOTINIQUE

Tabac

- **Augmente le nombre de récepteurs cholinergiques** disponibles
- Reconnu comme **stimulant cognitif**: attention, traitement de l'information, mémoire

Maladie d'Alzheimer

- 2 lésions caractéristiques: dépôts de protéine amyloïde et dégénérescence neurofibrillaire (atteinte protéine Tau)
- **Atteinte précoce du système cholinergique**
- Déficit mémoire immédiate
- Traitements actuels : **procholinergiques**

Une hypothèse séduisante



Tabac « compenserait » la perte cholinergique constatée au cours de la MA

LE TABAC, FACTEUR PROTECTEUR DE MA?

LA PROBLÉMATIQUE DES ANNÉES 80-2000

Confortée par les études cas-témoins:

Méta-analyse de 21 études (Almeida OP, *Addiction*, 2002)

→ **effet protecteur du tabac vis à vis de la MA: OR (F/NF)=0,82** IC 95% [0,70-0,97]
(après ajustement âge, sexe, niveau d'éducation)

Soutenue par l'industrie du tabac → Biais dans les résultats en fonction d'un lien ou non des auteurs avec l'industrie du tabac (Cataldo JK, *J Clin Epidemiol*, 2010)

Sans lien : OR = 0,91 IC 95% [0,75-1,10] -NS

Avec lien : OR = 0,86 IC 95% [0,75-0,98]

Mais études cas-témoins battues en brèche par identification d'un biais de sélection majeur: le **Biais de survie** (KuKull WA, *Biological Psychiatry*, 2001) avec sous-représentation des fumeurs dans les populations gériatriques

APRÈS 2000 INVERSION DES DONNÉES LE TABAC, FACTEUR DE RISQUE RECONNU DE MA

- **Les études de cohortes → validité épidémiologique+++**
Méta-analyse de 19 cohortes (suivi de 2 à 30 ans) (Anstey KJ, *Am Jour of Epidemiol*, 2007)

Tabac facteur de risque vis à vis de la MA

OR (F/NF)= 1.79 IC 95% [1.43-2.23]

- **Une interaction de l'IT moins importante**
(Cataldo JK, *J Clin Epidemiol*, 2010)– **17 cohortes**
14 études sans lien avec IT : OR poolé= 1.45 IC 95% [1.16-1.80]
3 études avec lien : OR poolé = 0.60 IC 95% [0.27-0.98]
- **Egalement biais de survie dans les cohortes** (Debannes SM, *Jour of Alzheimer diseases*, -2007)

Intérêt des cohortes avec âge inclusion plus jeune

TABAC FDR MODIFIABLE DE SURVENUE DE MA

- **Etude de Barnes et Yaffe en 2011** (The projected effect of risk factors reduction on AD prevalence-Lancet Neurology)

Recherche des FDR modifiables de survenue de MA

Positionne le tabac comme:

- **2^{ème} facteur de risque modifiable** juste après le niveau d'étude.
- Tabac serait responsable de **13,9 % des cas de MA** (IC 95[12,3-25,6])

- Etude de Harwood en 2010 (Int Journ of Geriatric Psychiatry) montre que fumer plus d'un paquet par jour provoque une **entrée plus précoce de 2,8 ans dans la MA**

INTERACTION DU PHENOTYPE DE L'APOE AVEC LE TABAC?

Rappel APOE : transporteur de lipides

- Rôle dans plasticité et maintien de l'intégrité des synapses
Participe à la réparation neuronale après lésion
- Existe sous trois formes (allèles):
APO E2 (7-8 % de la population générale), E3 (75-80 %, la plus fréquente) et E4 (15 %).
- E4 principal facteur de risque génétique de la forme sporadique de la Maladie d'Alzheimer
 - 1 allèle R × 3 à 5
 - 2 allèles R × 12
- E4 également facteur de risque cardio-vasculaire

E4 FACTEUR DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE DISTRIBUTION DU STATUT APOE DANS 2 COHORTES

(L PERNA- DEMENTIA GERIATR COGN DISORD 2016°)

	Esther study Ongoing cohort of german population 1434 participants	Karola study Prospective cohorte of patients with coronary heart disease 366 participants
Porteurs E4	23,6 %	30,3 %
Dont E4-E4	1,6 %	3,3 %
Non porteurs E4	76,4 %	69,7 %
Dont E 3-E3	63,7 %	57,7 %

INFLUENCE GÉNOTYPE DE L'APOE : DES RÉSULTATS CONTRADICTOIRES EN FONCTION DE L'ÂGE D'INCLUSION

Auteur	Sujets inclus =N Cas MA =n	Age à l'inclusion	Age moyen	Durée du suivi (ans)	OR (ou HR) de survenue de MA significatif OR (ou HR) de survenue de MA non significatif	IC 95%
Aggarwal 2006	N= 1 064 n= 170	≥ 65 ans	73,8	4.1	0,27 (ExF ApoE4+/NF) NS = (F ApoE4+/NF)	0.08-0.93
Reitz 2007	N= 6 868 n= 555	≥ 55 ans	≈70 ans	7.1	1,56 (F/NF) NS = F ApoE4+/NF	1,21-2,02
Rusanen 2010	N= 1 449 551 non réexaminés n= 46	50 ans	50,6	21	7,62 (F ApoE4+/NF ApoE4-)	2,53-22,95

CONCLUSION 1 : LE TABAC, FACTEUR PROTECTEUR DE SURVENUE DE MA → **NON**

- Des études cas-témoins en faveur d'une protection vite battues en brèche par la prise en compte du biais de survie
- Des méta analyses de cohortes affirment le tabac comme FDR avec des OR poolés significatifs allant de 1,45 à 1,99
- Le tabac est montré comme **facteur de risque modifiable important et** responsable de **13,9 % des cas de MA**
- + de 20cig/j abaisse l'âge de survenue de MA
- Etre porteur d'un allèle E4 et fumer prédispose fortement à la survenue d'une MA

MÉCANISMES POTENTIELS TABAC/ MA

- **Données précliniques (Durazzo, 2015):**
- L'exposition à la fumée de cigarettes augmente chez l'animal le nombre de lésions caractéristiques de la MA (plaques amyloïdes et dépôts neurofibrillaires)
- **Données cliniques chez des sujets fumeurs sans pathologie cérébrale:**

Adolescents et Jeunes adultes	Sujets Agés
Performances diminuées: Attention, mémorisation, vitesse de traitement de l'info	Déclin cognitif plus important/ NF (même classe âge, niveau étude)

INTERACTION ENTRE TABAGISME, GÉNOTYPE DE L'APOE ET DE L'AGE SUR MÉTABOLISME DU GLUCIDE ET LE DÉPÔT PROTÉINE AMYLOÏDE (DURAZZO-2015)

4

Nicotine & Tobacco Research, 2015, Vol. 00, No. 00

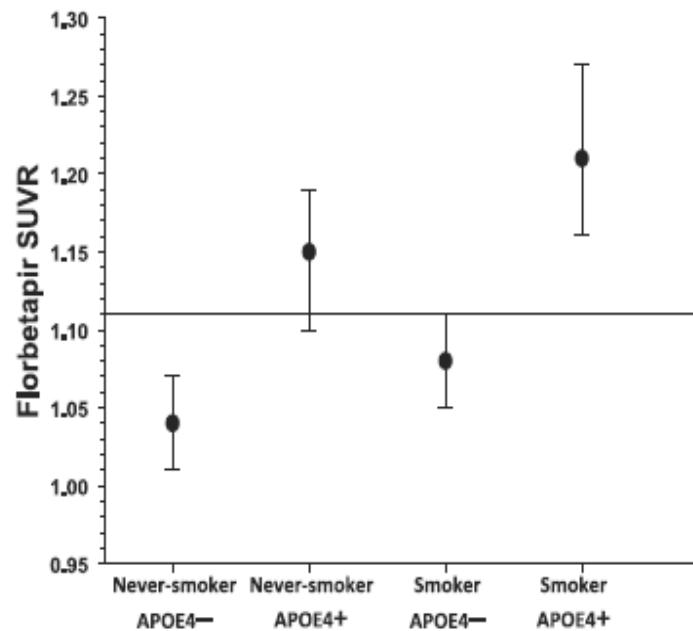


Figure 1. Florbetapir retention level across groups. Higher values indicate greater amyloid level. Levels above the horizontal line indicate amyloid positivity. Mean \pm standard error of the mean.

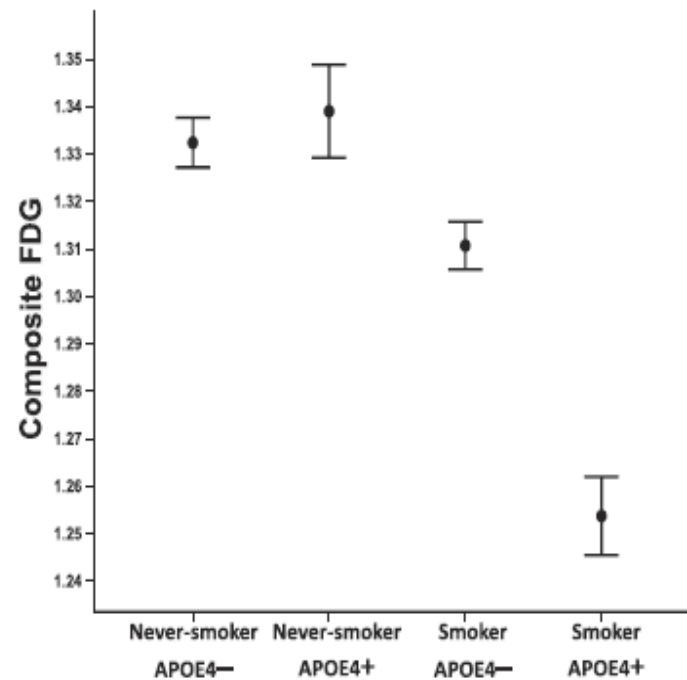
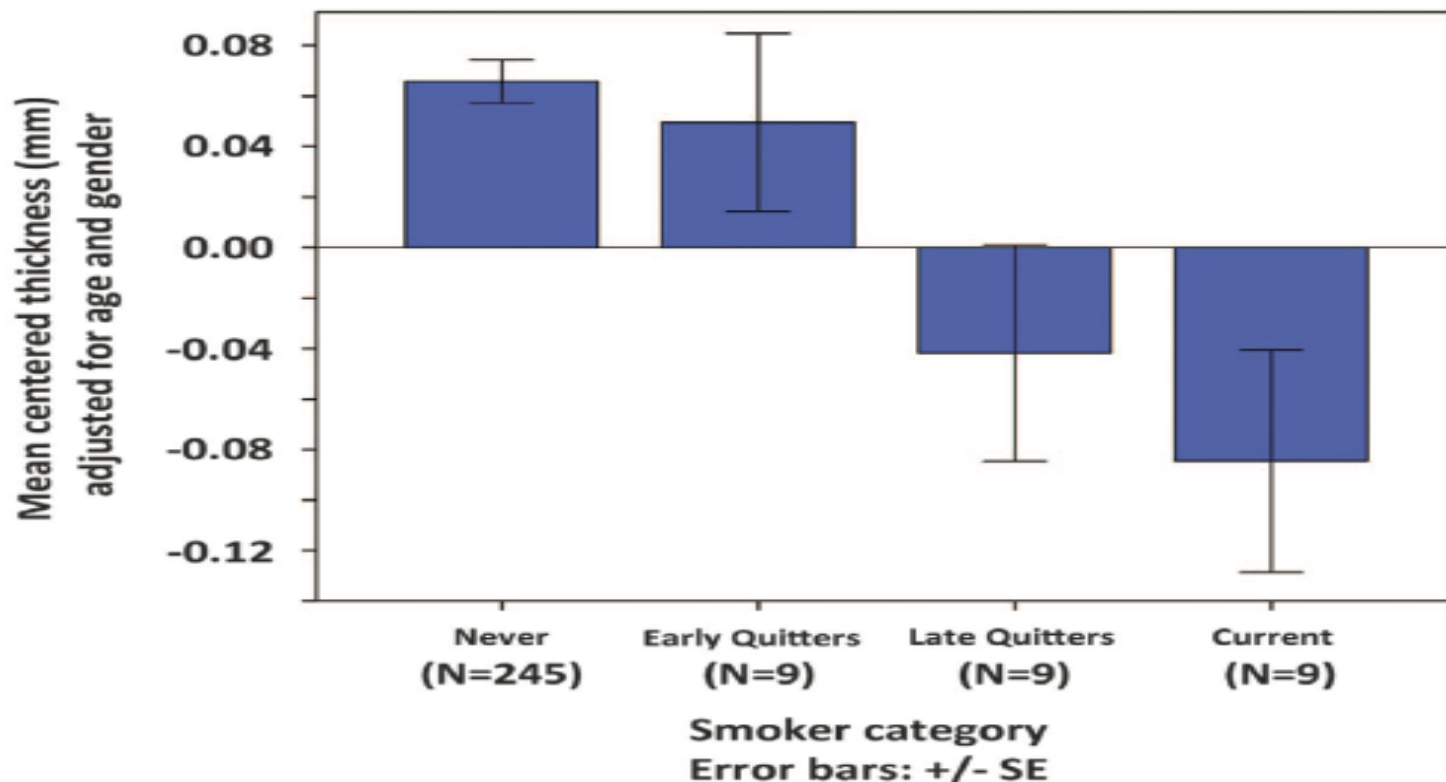


Figure 2. Composite glucose uptake level across groups. Higher values indicate greater glucose metabolism. Mean \pm standard error of the mean.

MÉCANISMES POTENTIELS TABAC/ MA

Données cliniques (Karama S, Molecular Psychiatry, 2015)

Diminution de l'épaisseur du cortex chez le fumeur



MÉCANISMES POTENTIELS TABAC/ MA

Données cliniques (Karama S, Molecular Psychiatry, 2015)

Tabagisme serait associé:

- accélération de l'atrophie corticale, biomarqueur du déclin cognitif
- Une récupération serait possible mais longue (environ 25 ans)

MALADIE D'ALZHEIMER, TABAC ET NICOTINE

INTÉRÊT DE LA NICOTINE MÉDICAMENT DANS LA MA?

LA PROBLÉMATIQUE DES ANNÉES 2000

INTÉRÊT DE LA NICOTINE MÉDICAMENT DANS LA MA?

Rationnel 1 : Des propriétés procognitives (Levin-2013)

- **En clinique** : effet positif sur attention, mémorisation et habiletés motrices → chez les F et NF
- **En préclinique** : amélioration également de l'attention, apprentissage et mémorisation (effet agoniste)

Mais provoque aussi désensibilisation des récepteurs et agirait comme antagoniste à long terme

Rationnel 2 : Des propriétés neuroprotectrices

- En clinique : pas de travaux
- En préclinique: Des résultats contradictoires (Durazzo, Gao, Inestrosa)

INTÉRÊT DE LA NICOTINE MÉDICAMENT DANS LA MA? RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES

Méthodologie

- Utilisation **Analyse Cochrane** : « *Evaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de la nicotine chez les patients Alzheimer* » jusqu'à 2010 (dernière mise à jour)
- Recherche complémentaire de 2010 à 2014 (plateforme Embase.com), mêmes mots clefs que Cochrane = essais randomisés, double aveugle contre placebo, patients Alzheimer, utilisation nicotine médicament sur plus de 24h.

• → **1 seule étude retenue (White-1999) sur 11 patients**

Amélioration significative de l'attention, pas d'impact sur l'ICG

(Etude en cross-over, DI/Placebo, 2 fois 4 semaines avec wash-out)

Mais Résultats non recevables

INTÉRÊT DE LA NICOTINE MÉDICAMENT DANS LES TROUBLES DE LA MÉMOIRE

RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES

- **Etude White 2004** = même design mais avec patients porteurs de troubles de la mémoire associé à l'âge (11 patients)→
→ *amélioration significative de l'attention et de l'ICG*
- **Etude Pilote Newhouse (équipe de White) -2012**
Etude randomisée à DI/placebo, 6 mois, 67 patients avec un trouble cognitif léger de type amnésique (MCI am des anglo-saxons= stade pré-clinique de la MA)-NF
→ *amélioration significative de l'attention ($p < 0,0005$) mais pas de l'ICG*
→ *Bonne tolérance clinique*

A noter +++ : Prise en compte du génotype de l'ApoE : amélioration beaucoup plus importante chez les $\epsilon 4 - \epsilon 4$ / $\epsilon 4 - \epsilon 3$ et $\epsilon 3 - \epsilon 3$

CONCLUSION 2 : INTÉRÊT DE LA NICOTINE MÉDICAMENT DANS LA MA? → PAS DE CONCLUSION MAIS DES QUESTIONS

Une seule étude recevable dans la MA (White-1999)

- Positive mais manque de puissance

Ouverture vers MCI amnésique ? (Newhouse -2012)

- Stade du MCI intéressant car neurones cholinergiques plus présents et pas de thérapeutique actuelle.

De nouveau l'influence du génotype de l'ApoE

- La Nicotine aurait une efficacité plus importante chez les porteurs $\epsilon 4$ (les plus à risque de MA)- Intérêt de travaux spécifiques

CE QU'IL FAUT RETENIR POUR LA PRATIQUE

- Tabac FDR d'apparition d'une MA et facteur de risque modifiable
- Diminuer la prévalence du tabac devrait diminuer l'incidence de la MA
- En dehors d'une pathologie de MA fumer entraîne une baisse des performances cognitives quel que soit l'âge du fumeur et son génotype Apo E
- Nicotine médicament n'a pas fait ses preuves dans le traitement de la MA

POUR OUVRIR DES PERSPECTIVES: LES ÉTUDES CLINIQUES EN COURS AVEC LA NICOTINE

(SOURCE: CLINICALTRIALS.GOV)

Développement clinique

Phase 4: A visée anti-inflammatoire

- Douleurs pelviennes chroniques
- Sarcoidose

Phase 2:

- Ralentir l'évolution de la maladie de **Parkinson** au stade précoce (étude contre placebo- 52 semaines de traitement).
- Activité sur les troubles moteurs dans la MP avancée
- Améliorer le déficit cognitif lié à la chimiothérapie (**Chemobrain**)

Phase 1:

- Diminuer les troubles comportementaux (agressivité, irritabilité, agitation) dans l'**autisme** (étude contre placebo- 2 semaines de traitement)

Etudes pilotes

- Contrôle inhibiteur et mémoire verbale chez des patients **schizophrènes**
- Déficit attentionnel au cours de la **MA et de la schizophrénie**
- Déficit cognitif léger du **syndrome de Down**
- **Prévention des vomissements post-opératoires**

MALADIE D'ALZHEIMER, TABAC ET NICOTINE

MERCI DE VOTRE ATTENTION

28

Joëlle Brachat
Centre de Gérontologie Hopital Sainte Péline – Paris

-Journées FNRS 2016