

50/51° NORD

ALZHEIMER ET LA LONGÉVITÉ



D'après une étude de l'*Office of National Statistic* de Grande-Bretagne, c'est aux alentours de 65 ans que l'on connaît aujourd'hui le plus haut « niveau de bonheur » de sa vie. Il a été demandé aux 300 000 personnes sondées, âgées de 16 à 90 ans, de noter sur 10 (10 étant la note la plus haute) le « niveau de bonheur » qu'ils ressentent. Résultat surprenant : la note moyenne du niveau de bonheur des 65-69 ans est la plus élevée du graphique. Ce, à condition d'être en bonne santé. L'allongement de la durée de la vie et la baisse de la fécondité sont des tendances démographiques lourdes constatées dans l'ensemble des pays développés. Tout l'enjeu de la longévité est d'accroître la durée de la vie en bonne santé, aujourd'hui en moyenne de dix ans en France, contre vingt dans les pays scandinaves. La maladie d'Alzheimer constitue une des principales affections qui dégrade la santé en fin de vie. Chiffres et témoignage à l'appui, ce document fait le point sur cette pathologie, la dynamique régionale en matière de recherche sur le sujet et les enjeux de santé publique qui en découlent.

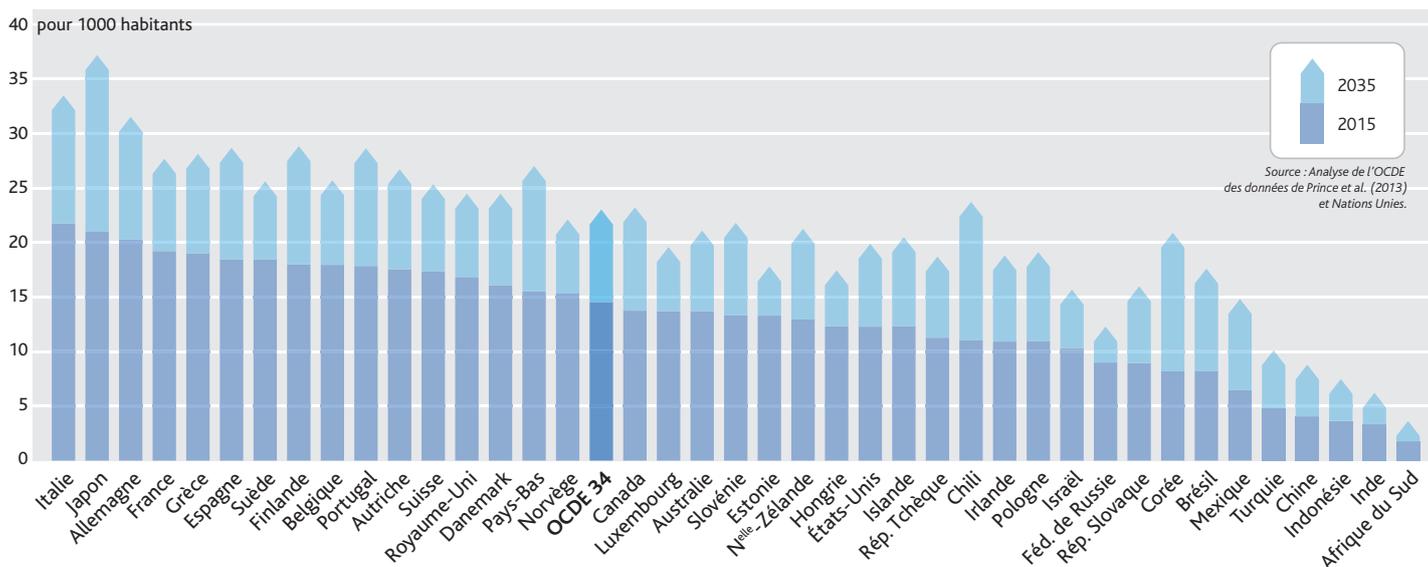
Région
Nord Pas de Calais - Picardie

Les enjeux de la longévité

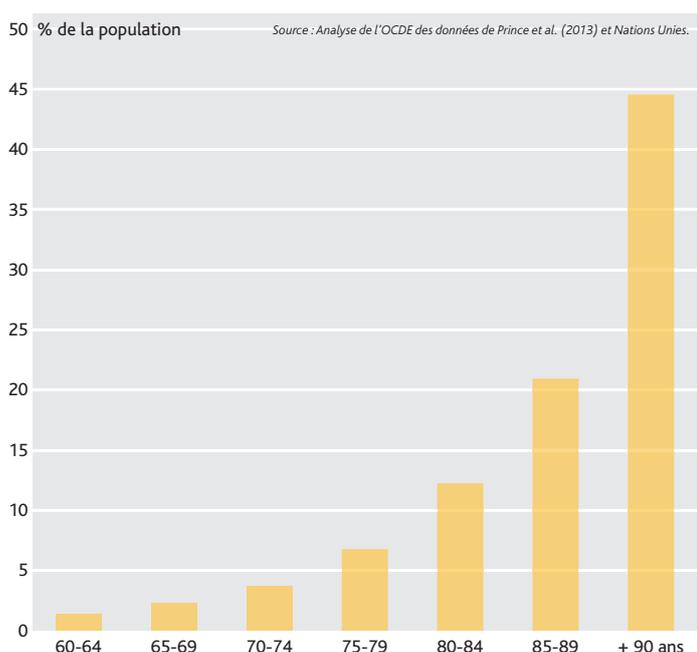
D'après l'OMS, 47,5 millions de personnes souffrent de démence en 2015 dans le monde. Ce chiffre devrait tripler d'ici 2050 pour dépasser les 135 millions de personnes touchées dans le monde. Dans les pays de l'OCDE, on estime à 18 millions le nombre de personnes atteintes en 2015, avec un coût pour les sociétés en constante progression. L'ampleur du phénomène est désormais partagée et la lutte contre la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées suscite un intérêt grandissant. Pourtant, trouver un traitement prendra

encore des décennies, l'accompagnement des personnes touchées et de leurs familles pose des questions d'aménagement du territoire, d'organisation et d'accès aux soins que tous les pays et régions rencontrent. La région Nord – Pas-de-Calais est particulièrement en pointe sur le sujet. Les interviews de Patrick Berche de l'Institut Pasteur de Lille, du Professeur Philippe Amouyel et de Jean-Christophe Lambert, directeur de recherche nous éclairent sur les enjeux et dressent un point d'étape sur la recherche en la matière.

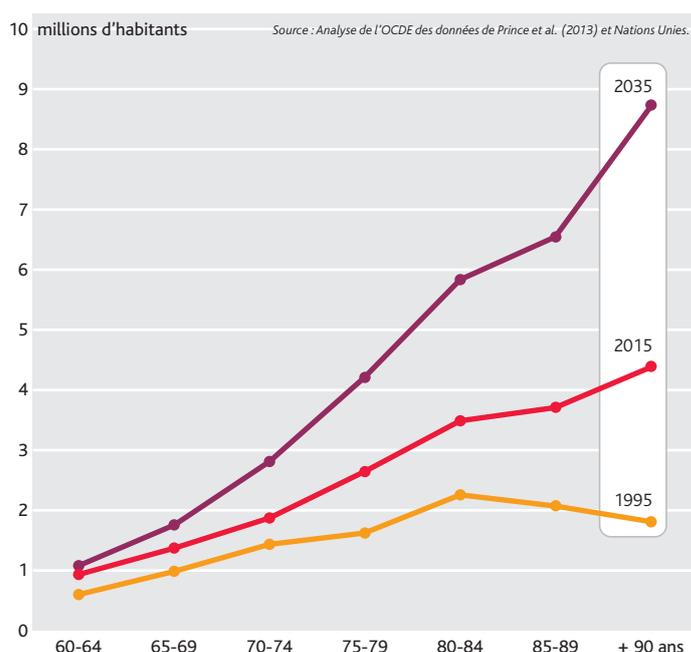
Estimations de la prévalence⁴ de la démence pour 1000 habitants (2015 et 2035)



Prévalence de la démence dans les pays de l'OCDE, par âge (2015)



Personnes atteintes de démence dans les pays de l'OCDE, estimations, par groupe d'âge (1995, 2015 et 2035)



4 - Prévalence : mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné. La prévalence représente le nombre total de cas présents pour une pathologie.



« Notre projet est à la fois modeste et ambitieux, il s'agit de repousser ce moment où la qualité de vie se dégrade ».

Patrick Berche, Institut Pasteur de Lille.

L'Institut Pasteur de Lille s'investit dans la recherche sur la longévité, pouvez-vous nous redonner quelques chiffres et évoquer les enjeux en la matière ?

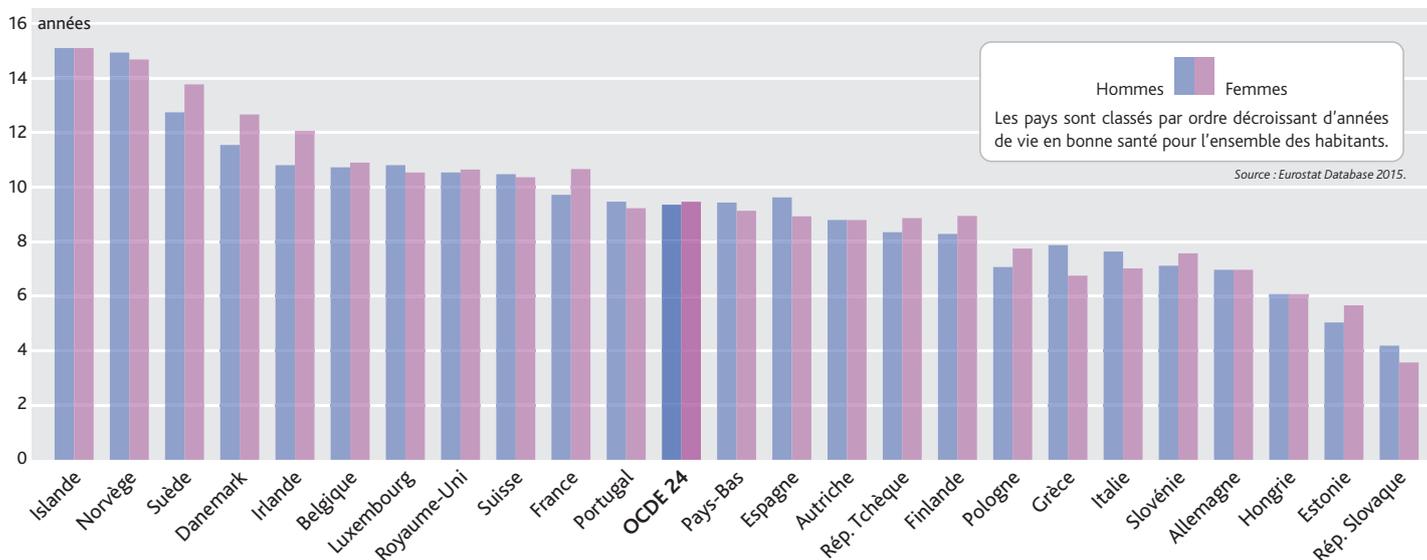
« La longévité est un phénomène sociétal très important puisqu'on voit tous les ans pratiquement, sauf peut-être cette année, l'espérance de vie augmenter de 3 mois chaque année. Nous sommes passés de 68 ans à 85 ans pour les femmes, 78 ans pour les hommes. Cela signifie que dans vingt ans, la population française comptera environ 25 % de plus de personnes âgées de plus de 65 ans. Cela pose des questions à la fois médicales, mais aussi de société, économiques, éthiques. Comment payer les retraites ? Comment traiter la fin de vie ? Faut-il adapter l'architecture et l'aménagement des villes ? Renouveler les rapports familiaux. Par exemple, une petite fille sur deux qui naît aujourd'hui va être centenaire. Si nous avions une centaine de centenaires en 1900, 1 000 en 1950, on en a 23 000 actuellement et on estime en compter 220 000 d'ici 20 ans. Et cela est vrai dans tous les pays du monde, évidemment en occident, mais aussi dans des pays du tiers-monde. Par exemple, en Afrique, l'espérance de vie est actuellement de 57 ans, ce qu'elle était au début du XX^e siècle en France, mais on voit que les courbes d'allongement de l'espérance de vie augmentent à toute allure, dans ces pays aussi. Les questions liées au vieillissement sont mondiales. Cette problématique m'a semblé très fédératrice, porteuse de questions importantes que l'on peut résoudre notamment par la recherche. L'Institut Pasteur travaille avec des équipes hospitalo-universitaires, de l'INSERM et du CNRS, sur la maladie d'Alzheimer, les maladies cardio-vasculaires, le diabète, l'obésité, le cancer ou encore les pathologies infectieuses. Et tous ces sujets sont liés au

vieillessement. À l'âge de 65 ans, on a 20 ans d'espérance de vie, dont 10 ans avec handicap. Or, ceci n'est pas vrai dans les pays scandinaves, où la vie en bonne santé est beaucoup plus longue. Notre projet est à la fois modeste et ambitieux, il s'agit de repousser ce moment où la qualité de vie se dégrade, en faisant notamment de la prévention. Diagnostiquer un Alzheimer avant l'apparition des signes cliniques permettrait de retarder la maladie. Ces travaux sur la prévention ne nous empêchent pas, dans un proche futur j'espère, de développer des travaux sur la biologie du vieillissement, les causes mêmes du vieillissement, pourquoi et comment les phénomènes d'oxydation des protéines interviennent notamment. »

Le CTRL⁵ a vu le jour en janvier, pouvez-vous nous décrire son fonctionnement ?

« Nous avons formalisé ce projet d'un centre transdisciplinaire de recherche sur la longévité (CTRL) qui a obtenu un financement à hauteur de 8 M€ par un contrat de plan État-Région. Les grandes orientations du projet ont été expertisées par un Comité scientifique international, qui s'est réuni le 14 janvier 2016. Nous allons pouvoir entrer en phase de mise en œuvre avec des appels à projets sur cinq ans, sur des sujets innovants, concernant la prévention et l'allongement de la vie en bonne santé. Nous financerons des projets de recherche sur la longévité via des appels d'offres dans le courant 2016, sous l'égide du Conseil scientifique international. L'objectif est de faire converger des équipes de recherche de différentes disciplines sur de nouvelles approches du problème de la longévité. »

Années de vie en bonne santé à 65 ans, pays européens (2013)



5 - CTRL : centre transdisciplinaire de recherche sur la longévité.

Recherche sur Alzheimer, une région de pointe



« Le nombre de malades va croître avec l'allongement de la vie. Cela constitue un problème de santé publique, social, médical et économique majeur ».

Philippe Amouyel, Professeur de Santé Publique, Praticien hospitalier, Directeur de l'UMR 1167 Univ Lille - Inserm - CHRU - Institut Pasteur de Lille, Directeur du laboratoire d'excellence Distalz et Directeur de la Fondation nationale de coopération scientifique sur la Maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées.

Pouvez-vous nous rappeler les facteurs de risques et l'ampleur de la maladie ?

« Ses premiers signes apparaissent en général vers 70 ans, mais les travaux les plus récents montrent que la maladie débute 10, 20, 30 ans avant, sans que l'on en ait de symptômes apparents. C'est pourquoi il est nécessaire de bien comprendre la maladie et d'identifier les facteurs de risques, pour la combattre. Le premier de ces facteurs est l'âge. Plus on avance en âge, plus le risque augmente. Après 85 ans, 20% des gens sont atteints. Le nombre de malades va donc croître avec l'allongement de la vie. Cela constitue un problème de santé publique, social, médical et économique majeur. Et cela touche l'ensemble des pays où l'espérance de vie augmente, y compris des pays comme la Chine ou l'Inde. Le deuxième grand facteur de risque réside dans la susceptibilité plus ou moins grande de chacun à développer cette maladie. En pratique, moins de 1% des cas se transmettent de façon héréditaire. Pour la grande majorité, cette susceptibilité individuelle n'a rien d'inéluctable. C'est cette susceptibilité génétique que nous analysons dans notre laboratoire. Face à une telle maladie chronique, nous ne disposons pas de médicaments curatifs à ce jour. En revanche, on constate que si l'on est capable de repousser l'âge d'apparition des premiers symptômes qui signent le diagnostic clinique et social de la maladie, on peut réduire le nombre de cas à terme. Si l'on arrivait à repousser le début de la maladie, ne serait-ce que de 5 ans, on pourrait réduire dans les 5 à 10 ans de moitié le nombre de cas total sur la planète. Parmi les facteurs qui permettent de retarder cette survenue, la lutte contre le risque vasculaire, l'éducation, la stimulation intellectuelle, le maintien des relations sociales sont des facteurs essentiels.

Parallèlement, la découverte de traitements curatifs fait l'objet d'intenses recherches dans le monde. Mon laboratoire participe à cette dynamique au travers de l'analyse des gènes qui caractérisent la susceptibilité individuelle. Dans le cadre des PIA⁶, j'ai créé en 2012 un laboratoire d'excellence, le Labex Distalz (Développement de stratégies innovantes pour une approche transdisciplinaire de la maladie d'Alzheimer), regroupant les sept meilleures équipes du domaine donc cinq sont localisées dans notre Région (<http://distalz.univ-lille2.fr>) afin de trouver des mécanismes qui permettent de repousser le début des symptômes. Au-delà de nos travaux scientifiques, nous avons une importante activité d'information et de sensibilisation. En collaboration avec la fondation Plan Alzheimer, nous avons créé une application pour informer les gens, Alzheimer info. Gratuite, elle s'adresse à tous, grand public, patients, familles et aidants, chercheurs, médecins... La rubrique « Pourquoi se faire aider ? » répertorie également toutes les associations. Un annuaire mis à disposition en partenariat avec la Fondation Mederic Alzheimer recense toutes les adresses des établissements de jour, avec leurs coordonnées. »

Comment qualifiez-vous l'offre de soins et d'accueil dans la région ?

« Comme partout en France, elle reste insuffisante. En termes d'offre de soins, on est plutôt bien placé, avec notamment le centre mémoire du CHRU de Florence Pasquier, qui travaille en réseau avec toutes les cliniques mémoire, avec le réseau régional Méotis, qui aide à la prise en charge. Il y a un vrai problème concernant les structures d'hébergement, leur coût, leur état, leur nombre. »

Comment qualifiez-vous la prise de conscience politique sur la maladie ?

« C'est très important. Il y a eu à ce jour quatre plans sur la maladie. L'avant-dernier (2008-2012), très différent des autres, était global et financé à hauteur de 1,8 milliard d'euros de fonds dédiés : 1,4 milliard sur le social et les hébergements, 200 M€ pour le médical, 200 M€ pour la recherche. J'ai eu l'honneur de coordonner le volet recherche de ce plan. Le dernier plan sorti en novembre 2014 couvre l'ensemble des maladies neurodégénératives et pas seulement la maladie d'Alzheimer. Dans ce cadre, notre Région a pu obtenir une labélisation de centre d'excellence. Grâce au Labex Distalz et à la qualité des équipes cliniques et scientifiques travaillant sur les autres maladies neurodégénératives (Parkinson et sclérose en plaques), nous avons pu créer le centre d'excellence LiCEND, présidé par le Professeur Florence Pasquier.

Des actions sont également en cours au niveau européen, initiées lors de la Présidence Française de l'Union Européenne en 2008. Aujourd'hui, 30 pays (dont le Canada et l'Australie) travaillent de concert dans une structure appelée JPND, Joint Programming for Neurodegenerative Diseases, que j'ai l'honneur de présider. À ce jour, près de 120 M€ d'appels à projets, ont pu être lancés grâce au JPND.

Au niveau mondial, David Cameron s'est intéressé au sujet lorsque le Royaume-Uni a pris la tête du G8. Il a créé en particulier un Conseil Mondial de la Démence, le « World Dementia Council », à l'été 2014. L'objectif est de rassembler des spécialistes mondiaux du domaine et de faire passer des messages qui puissent être relayés par les politiques du monde entier pour sensibiliser les gouvernements et accélérer les recherches. L'OMS est intervenue pour élargir l'action, elle a rassemblé plus de 80 pays. »

Quels sont les enjeux de prévention ?

« Comme je l'indiquai initialement, la diminution du risque vasculaire semble permettre de retarder le début de la maladie : notamment arrêter le tabac, diminuer la pression artérielle, prévenir les accidents vasculaires cardiaques et cérébraux et lutter contre la sédentarité. Je lance au niveau régional avec le CHRU un programme qui s'appelle « 10 000 pas, le défi pour la vie », pour essayer d'augmenter le niveau d'activité physique de notre population. C'est un programme qui cherche à augmenter le nombre de pas que nous effectuons chaque jour grâce à un podomètre connectable à un téléphone intelligent. En augmentant notre niveau d'activité physique d'un quart nous pourrions diminuer l'impact des maladies chroniques dont la maladie d'Alzheimer de 20%. Alors marchons ! »



« Il faut être proactif, constituer et maintenir une masse critique de chercheurs et de projets, pour continuer à attirer et obtenir des résultats intéressants, eux-mêmes attractifs ».

Jean-Charles Lambert, Directeur de recherche à l'UMR 1166 Univ Lille – Inserm – Institut Pasteur de Lille

Quels sont les objectifs des recherches en cours ?

« Nous travaillons sur la caractérisation des déterminants génétiques de la maladie d'Alzheimer. Nous sommes donc davantage dans la compréhension fondamentale de la maladie qu'en recherche d'un traitement, même si la finalité est bien là. Nous sommes très en amont. Prenez l'exemple d'une route, qui serait le fonctionnement de la maladie. Cette route est dans le noir, la génétique permet d'allumer des lumières sur cette route. La difficulté est que les découvertes se font parfois au début du chemin, parfois très loin, et il faut retrouver les étapes intermédiaires. »

Le but est de dire à chacun « Vous avez tel risque de développer la maladie » ?

« Aujourd'hui, on ne peut pas encore le dire. La prédisposition génétique est importante, on l'estime entre 60 et 80 %, mais il ne faut voir cette information seulement comme une probabilité.

En fait, il faut savoir que la recherche est finalement très récente par rapport aux autres grandes pathologies associées au vieillissement. Cela fait 25 ans seulement que l'on travaille dessus et 15 ans que des moyens ont vraiment été déployés, et encore. On a commencé à comprendre dans les années 80 les premiers événements de la maladie et la première hypothèse pathologique a été développée en 1991. À l'époque, il y avait peu de moyens. Or, il s'agit d'un vrai problème de santé publique, vu le nombre de cas et l'évolution de la maladie. À titre de comparaison, il existe un vrai décalage avec la recherche sur le cancer qui a démarré 30 ans plus tôt. Trouver un traitement sera long, et l'attente sociétale étant très importante, il y a une sensibilité très importante à l'échec. Or, la recherche avance à petits pas et les échecs font partie de la méthode. »

Si on veut faire un point d'étape sur la recherche ?

« Tout d'abord, il est important de savoir que le plan Alzheimer a généré des financements qui nous ont donné accès à des avancées technologiques et méthodologiques majeures, d'où des découvertes importantes. Notre laboratoire est l'un des leaders mondiaux de la recherche génétique sur la maladie. Vingt-six gènes ont été caractérisés pour les formes sporadiques de la maladie et le laboratoire a directement participé à la découverte de vingt-trois d'entre eux. Ces vingt-trois gènes sont des facteurs de prédisposition génétique, mais nous ne savons pas encore forcément ce qui ne va pas avec ces gènes pour qu'ils puissent prédisposer à la maladie. Maintenant il faut donc comprendre ce qui dysfonctionne et utiliser ces pièces pour reconstituer le puzzle de la maladie. Il faut encore beaucoup travailler pour comprendre comment ils jouent sur le processus physiopathologique de la maladie. Par ailleurs, il y a encore d'autres gènes à découvrir. On estime que l'on a découvert la moitié des gènes impliqués. La majorité des découvertes ont été réalisées depuis 2009, c'est très récent. Nous continuons à travailler activement pour les caractériser. »

Lille semble être avec le Labex particulièrement en pointe et fédérateur sur la recherche, la maladie d'Alzheimer est-elle un sujet qui attire des chercheurs ? Suffisamment ? Et pour lesquels il y a des crédits ?

« Nous avons réussi à instaurer un cercle vertueux. C'est parce que les laboratoires membres du Labex étaient bons que nous avons pu être reconnus et profiter de ce qu'on appelle des effets levier. Cette qualité nous a permis d'obtenir des moyens financiers pour être encore meilleurs et accélérer. Nous avons ainsi pu maintenir notre niveau d'excellence et avoir une visibilité, notamment auprès des instances politiques régionales. Le conseil régional et la MEL⁷ ont été très proactifs, en finançant certains postes en CDD, du matériel et de l'aménagement, ce qui nous a vraiment aidés. Le soutien de Lille2 et de l'Institut Pasteur de Lille nous ont permis de recruter deux maîtres de conférences et deux ingénieurs de recherches.

Il faut reconnaître aussi que la région souffrait beaucoup, et encore aujourd'hui d'un très fort déficit en matière de chercheurs et de crédits. En termes d'aide à la recherche, en 2005, la région n'était pas par exemple aussi engagé que maintenant. C'est pour cela qu'il faut être proactif, constituer et maintenir une masse critique de chercheurs et de projets, pour continuer à attirer et obtenir des résultats intéressants, eux-mêmes attractifs. L'excellence joue, mais à long terme. Nous sommes dans une phase d'internationalisation qui va encore améliorer notre notoriété. Et plus on élargit notre spectre de recrutement à l'international, plus on a de chances de faire venir les meilleurs. »

Quelles sont les difficultés pour avancer dans vos travaux ?

« Il est parfois difficile de convaincre les meilleurs de nous rejoindre, pour des questions de salaires. La France est peu compétitive à ce niveau. Pour compenser, il faut proposer quelque chose de scientifiquement vraiment solide. Par ailleurs, à l'Institut Pasteur de Lille, nous disposons de services de Ressources humaines qui œuvrent pour faciliter la venue et l'intégration de nouvelles recrues. Par exemple, pour un jeune post-doctorant étranger en CDD, louer un appartement peut être très compliqué, en raison des cautions nécessaires. Il est aussi très difficile de faire de l'aménagement de laboratoires en France. Si on doit transformer ou équiper des locaux, pour une raison x ou y, cela peut être très long. Le droit du travail est lui aussi très rigide. Même si on a des fonds, on ne peut pas forcément garder nos collaborateurs pour des périodes plus longues. Par exemple, pour un post-doctorant, c'est 36 mois maximum même si on pourrait le payer un an ou deux ans de plus. Nous devons donc parfois nous séparer de personnes qui voudraient rester et que nous aimerions garder après les avoir formées. C'est frustrant et cela génère des pertes de compétences et des ruptures dans nos travaux. »

7 - MEL : Métropole européenne de Lille.

Région
Nord Pas de Calais - Picardie



OBSERVATOIRE RÉGIONAL DE LA SANTÉ

Campus Pasteur de Lille - 1, rue du Professeur Calmette - 59000 LILLE
Téléphone +33 (0)3 20 15 49 20 • Fax +33 (0)3 20 15 10 46
www.orsnpsc.org