

Démences et dyslipidémies

Epidémiologie



Démences et dyslipidémies: plan

Epidémiologie

- Cholestérol et risque de MA: 3
- Apport de graisses et MA: 4
- HDL bas et LDL élevé et risque de MA: 4
- ApoA1 et MA: 4

Conclusions sur épidémiologie des lipides et démences: 5

Prévention des démences par les statines chez le sujet âgé

- Statines et modifications anatomopathologiques: 8-9
- Etudes anciennes non randomisées: 12
- Résultats discordants des études récentes mais majoritairement négatives surtout à un âge avancé: 12-14
- Absence d'action des statines sur l'état cognitif du sujet âgé (étude Prosper): 15-16

Que penser de l'action des statines pour prévenir les démences ou diminuer le déclin cognitif: 17



Lien entre les dyslipidémies et le risque de maladie D' Alzheimer (MA)

- **Les adultes ayant une TA > 160 mmHg ou un CT > 6,5 mmol/l ont plus de chance d'avoir à l'âge mûr une MA** (après ajustement sur l'âge, l'IMC, le niveau socioculturel, la prise d'alcool et de tabac), **comparativement à des normotendus** (OR 2,3) ou **à CT normal** (OR 2,1)
- **Pour ceux ayant HTA associée à une hypercholestérolémie, le risque de maladie d'Alzheimer est plus important** (OR 3,5)

BMJ 2001; 322:1447-1451

Lien entre les dyslipidémies et le risque de maladie D' Alzheimer (MA)

-*L'apport élevé de graisses saturées double le risque d'Alzheimer*

Morris et.al (2003)

-Dans le **Group Health Cooperative** les *taux de CT et de LDL chez les sujets âgés* mesurés avant l'apparition d'une démence *ne sont pas corrélés* avec cette pathologie

Neurology 2005;65:1045-1050

-Parmi 4316 **habitants de Manhattan (medicare)**, *un taux bas de HDL et élevé de LDL accroît le risque de MA*

Arch Neurol. 2004;61:705-714

-Dans la **Honolulu-Asia Aging Study**, sur 929 hommes suivis depuis 1980, entre les quartiles sup et inf de Apo A1, le risque de démence est abaissé de 75%; *ceux avec Apo A1 élevée et absence de gène ApoE4 ont un risque abaissé de 79%*

American Journal of Epidemiology 2007 165(9):985-992

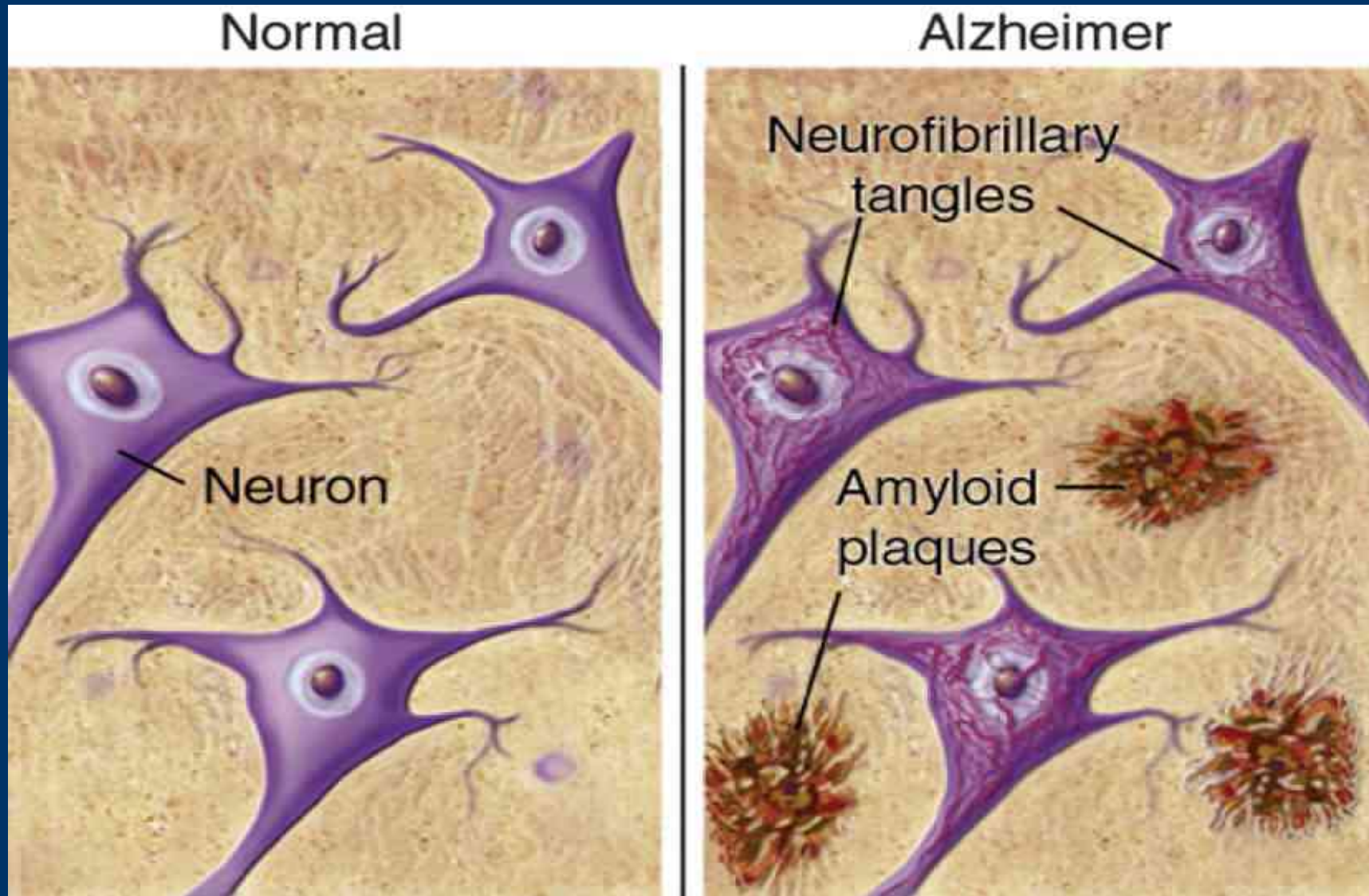
Conclusions: épidémiologie de lipides et démences

- ***L'association HTA et hypercholestérolémie augmente le risque*** de maladie d'Alzheimer (OR 3.5)
 - Un ***taux bas de HDL et élevé de LDL accroît le risque*** de maladie d'Alzheimer
 - ***L'apport de graisses saturées double le risque*** de maladie d'Alzheimer
-
-

Démences et dyslipidémies

Prévention par les statines

Les statines empêchent-elles les plaques amyloïdes comme les plaques d'athérome ?



Adult Changes In Thought Study: *étude anatomo-pathologique sous statines*

- Autopsies de 110 sujets de 65 à 79 ans sur 2523 décès, avec état cognitif normal
- Comparaisons neuropathologiques(plaques amyloïdes, neurofibrilles et lésions microvasculaires) des patients sans et avec traitement par statine (pravastatine, lovastatine et atorvastatine)
- Les patients sous statines avaient davantage de lacunes*** (56%/38% p=0.13), ***de lésions micro-vasculaires*** (56%/38% p=0.13) ***et de lésions athéroscléreuses*** (47%/28% p=0.09)
- Après analyse et ajustement à l'âge lors du décès, au sexe, au poids du cerveau, aux microlésions vasculaires, ***on retrouve une réduction des lésions spécifiques de MA*** (Braak stage >IV et CERAD> modéré), ***parmi les patients sous statine***

Adult Changes In Thought Study: réduction des lésions spécifiques d'Alzheimer sous statines

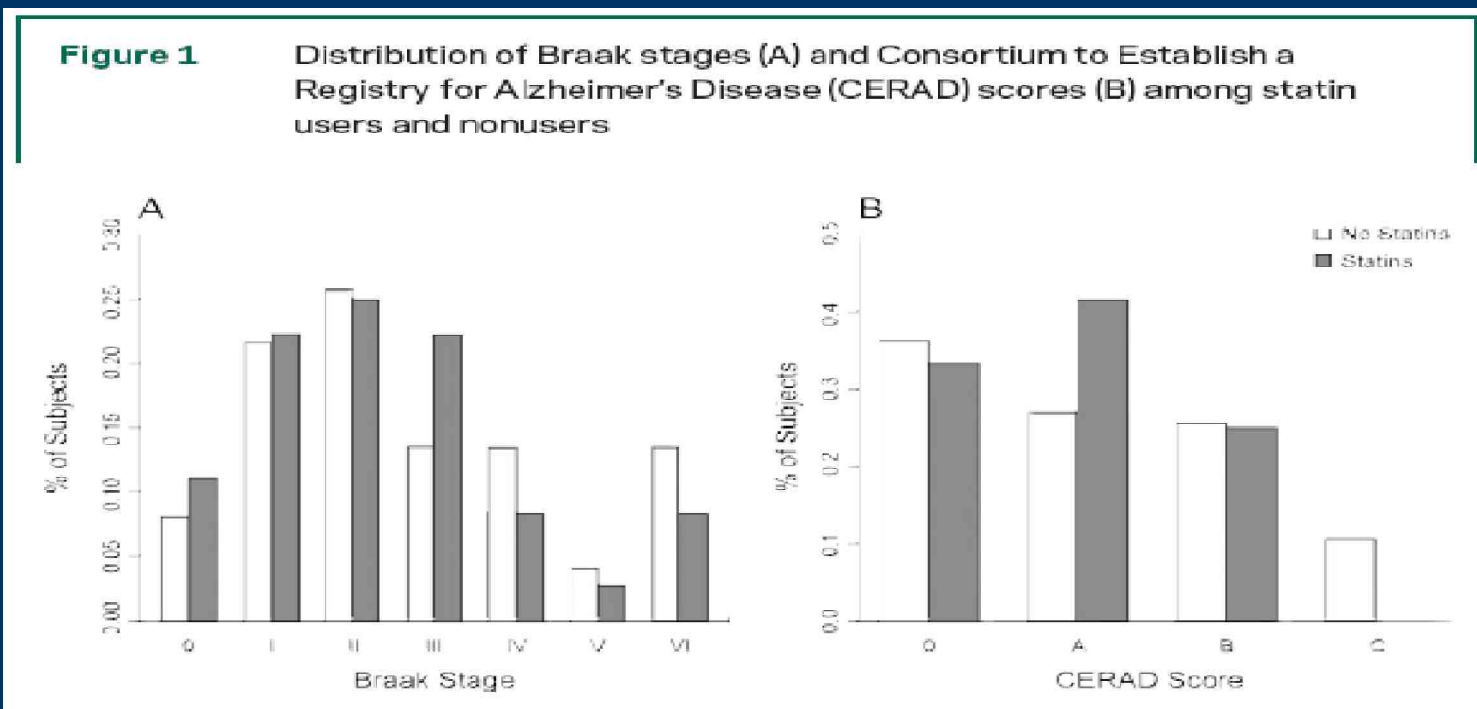


Table 3 Odd ratios (ORs) and 95% CIs for one stage increase in Braak stage or one grade increase in Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) rating or presence vs absence of Alzheimer disease (AD)-type pathology associated with statin exposure

	OR (95% CI)		Adjusted*		Adjusted†	
	Unadjusted		Adjusted*		Adjusted†	
Braak stage (0-VI)	0.76	(0.38,1.53)	0.57	(0.27,1.22)	0.44	(0.20,0.95)
CERAD score (0, A-C)	0.78	(0.38,1.58)	0.72	(0.34,1.56)	0.69	(0.32,1.52)
AD pathology, absent vs present (0, 1)‡	0.33	(0.09,1.22)	0.24	(0.06,1.01)	0.21	(0.05,0.88)

*Adjusted for age at death, gender, and CASI score at entry.

†Adjusted for age at death, gender, CASI score at entry, presence of MVLs (0 vs ≥1 MVL), and brain weight.

‡AD-type pathology: present = Braak stage ≥IV and CERAD grade B or C; absent = otherwise.

CASI = Cognitive Abilities Screening Instrument; MVL = microvascular lesions.

Statines: travaux expérimentaux

- Plusieurs travaux ont montré que *l'administration de statines permettait la réduction des taux de protéine amyloïde*
 - On pouvait donc espérer un bénéfice des statines dans la maladie d'Alzheimer; pour le moment absence de résultats probants pour la MA, *simple amélioration des fonctions cognitives et inconstante*
-
-

Etudes Statines et démences

- *Les statines diminuent* le LDL et le CT; mais aussi *le taux de A bêta* (peptide bêta amyloïde) *dans le LCR; la prévalence de la MA sous statine est diminuée de 60 à 70%*

Analyse transversale

Arch.Neurol.2000; 57(10):1439-43

- Les *patients sous statines* et > à 50 ans *ont moins de risque de développer une MA (-18%)*, comparés à d'autres hypolipémifiants, ou à des patients sans dyslipidémie

Analyse de cohorte

Lancet, 2000. 356(9242): 1627-3

Etudes Statines et démences

- **Etude randomisée en double aveugle** (80mg de simvastatine 26 semaines) dans la MA stade modéré: ***réduction de la A-béta 40 dans le LCR***, corrélée à une diminution de 24S-hydroxycholestérol (modifications ***non retrouvées à des stades plus sévères***)

Ann Neurol 2002;52(3):346-50

- **Dans une cohorte de 2356 normaux de plus de 65 ans** (HMO); 312 démences dont 168 probables MA, ***pas de corrélation avec la prise de statine vis à vis des démences ou probable MA***. Mêmes résultats dans une autre cohorte (**Cardiovascular Health Study**)

Neurology 2004;63:1624-1628 et Arch Neurol. 2005;62:1047-1051

Etudes statines et démences

- **Cache County study:** 5092 vieux résidents > 65 ans, 335 démences dont 200 avec une MA à l'évaluation initiale (au bilan initial *l'emploi de statine est inversement corrélé à la prévalence de démence* (OR 0.44)

Après 3 ans 185 nouveaux cas de démences dont 104 avec MA: *l'usage des statines ne prédit pas l'incidence de démence ou d'Alzheimer*

(HR: 1.19 pour les démences et pour la MA, en analyse multivariée ApoE, âge, sexe, HTA, diabète)

Arch Gen Psychiatry. 2005;62:217-224

- **Statines et lent déclin cognitif dans la MA (Lille):** 342 MA suivis 35 mois, de moyenne d'âge de 73,5 ans, avec MMSE à 21,3. Les patients sous hypolipémiants (47% sous statine), ont un déclin ralenti (1.5 pt/an p=0,0102) vis-à-vis des non traités (2,6 pts/an) et des normolipémiques (2.6 pts/an) *Le traitement hypolipémiant est une variable indépendante pour un ralentissement du déclin* (OR:0.45 et p=0,002)

Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 2005;76:1624-1629

Etudes statines et démences

- Dans la **Canadian Study of health and Aging**, *les hypolipémiants provoquent un taux plus bas de troubles cognitifs uniquement pour les sujets < 80 ans (OR 0.37), mais pas > 80 ans (OR 0.56)*
- Cette amélioration n'existe *que pour les statines*
- L'ajustement avec l'Apolipoprotéine E4, ne modifie pas les données

Neuro Epidemiology 2007;29:201-207

Le risque accru d'évolution vers une démence ou maladie d'Alzheimer avec l'apolipoprotéine E4 n'est pas médié par les taux de cholestérol total

*Statines en prévention des démences chez les sujets âgés à haut risque cardiovasculaire : **PROSPER***

- 5504 sujets dont 3000 femmes âgés de **70 à 82 ans**
- Cholestérol total entre 1,55 et 3,55 gr/L
- Fonctions cognitives normales**
- 50% avec des lésions vasculaires
- 50% avec un haut risque vasculaire
- Traités par **40 mg/j de Pravastatine pendant 3 ans**

Am J Cardiol 1999; 84: 1192-97

Lancet 2002; 360:1623-30

Curr Control Trials Cardiovascul med 2002; 3: 8

Prosper: pas d'amélioration des fonctions cognitives

	Placebo (n=2913)	Pravastatin (n=2891)
Continuous variates (mean, SD)		
Age (years)	75.3 (3.4)	75.4 (3.3)
Systolic blood pressure (mm Hg)	154.6 (21.8)	154.7 (21.9)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	83.9 (11.7)	83.6 (11.2)
Height (m)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)
Weight (kg)	73.4 (13.5)	73.4 (13.3)
Body-mass index (kg/m ²)	26.8 (4.3)	26.8 (4.1)
Alcohol (units per week)*	5.1 (8.9)	5.3 (9.7)
Number of concomitant drugs†	3.6 (2.3)	3.6 (2.3)
Total cholesterol (mmol/L)	5.7 (0.9)	5.7 (0.9)
LDL cholesterol (mmol/L)	3.8 (0.8)	3.8 (0.8)
HDL cholesterol (mmol/L)	1.3 (0.3)	1.3 (0.4)
Triglycerides (mmol/L)	1.5 (0.7)	1.5 (0.7)
Mini mental state examination score	28.0 (1.6)	28.0 (1.5)
Barthel index score	19.8 (0.7)	19.8 (0.8)
Instrumental assessment of activities of daily living score	13.6 (1.0)	13.6 (1.0)
Categorical variates (n, %)		
Men	1408 (48.3)	1396 (48.3)
Current smoker	805 (27.6)	753 (26.0)
History of diabetes	320 (11.0)	303 (10.5)
History of hypertension	1793 (61.6)	1799 (62.2)
History of angina	753 (25.8)	806 (27.9)
History of claudication	192 (6.6)	198 (6.8)
History of myocardial infarction	399 (13.7)	377 (13.0)
History of stroke or transient ischaemic attack	321 (11.0)	328 (11.3)
History of percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery bypass graft	108 (3.7)	129 (4.5)
History of peripheral arterial disease surgery	56 (1.9)	67 (2.3)
History of vascular disease‡	1259 (43.2)	1306 (45.2)

*1 unit=60 mL distilled spirits, 170 mL wine, or 300 mL beer. †Maximum number=14 placebo, 16 pravastatin. ‡ Any of stable angina, intermittent claudication, stroke, transient ischaemic attack, myocardial infarction, peripheral arterial disease surgery, or amputation for vascular disease more than 6 months before study entry.

Que penser des statines dans la prévention des démences ?

- De nombreuses données suggèrent une implication du cholestérol dans les mécanismes physio-pathologiques de la Maladie d'Alzheimer
 - Les études cliniques n'ont pas jusqu'à présent confirmé les espoirs provenant des études sur les modèles animaux
 - Les **résultats cliniques sont discordants**, allant d'une diminution de prévalence de la MA sous statine de plus de 50%, à l'absence de diminution du déclin cognitif dans **PROSPER** rare essai randomisé
 - Il semblerait cependant qu'on puisse attendre un ralentissement du déclin cognitif sous statine**
 - Il faut attendre les essais randomisés en cours**, pour savoir si les statines ont une action clinique sur la maladie d'Alzheimer, non évidente actuellement
-
-