

La maladie d'Alzheimer et la nutrition : les enjeux socioscientifiques liés à cette maladie complexe



Mélanie Plourde

Problématique

En 2014, un Canadien sur six était âgé de 65 ans et plus, ce qui représentait 16 % de la population canadienne. Les scénarios de projection suggèrent qu'en 2024, 20 % de la population canadienne sera âgée de 65 ans et plus. Avec le vieillissement de la population et l'allongement de l'espérance de vie, la durée de vie avec des maladies chroniques est par conséquent augmentée. Parmi les maladies chroniques, la maladie d'Alzheimer est l'une de celles qui inquiètent le plus les personnes âgées puisqu'elle engendre des pertes de mémoire qui mènent à une désorganisation complète de l'individu et des difficultés à s'occuper de soi-même. Cette maladie nécessite également une réorganisation de la famille pour assister la personne affectée. Au Canada, un peu plus d'un demi-million de personnes étaient atteintes d'une maladie cognitive en 2014. Le nombre annuel de nouveaux cas de maladie cognitive au Canada est d'environ 25 000 personnes. D'ici les 15 prochaines années, le nombre de Canadiens affligés par une maladie cognitive sera d'environ 1 million. Étant donné que la maladie nécessite l'implication d'un à plusieurs proches aidants, les coûts annuels imputés aux Canadiens pour prendre soin des personnes avec une maladie cognitive sont estimés à 10,4 milliards de dollars.



La maladie d'Alzheimer est caractérisée par des pertes de mémoire qui affectent la vie de tous les jours et qui limitent l'exécution des tâches quotidiennes comme s'habiller, se laver ou se faire à manger. De plus, la maladie affecte le langage (incluant l'oubli des mots) et la personne affectée peut être désorientée dans le temps et dans l'espace. La maladie engendre également des changements d'humeur voire des changements de personnalité, comme la paranoïa.

La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer est souvent décrite par la formation de plaques de peptide bêta-amyloïde et d'enchevêtrements neurofibrillaires de la protéine tau phosphorylée dans le cerveau. Ensemble, ces deux composantes mènent à une neurodégénérescence et à une mort des neurones. Ainsi, plusieurs des traitements pharmacologiques actuels ou passés ciblent ou ciblaient la production ou l'accumulation des peptides bêta-amyloïdes ou de la phosphorylation de la protéine tau.

Les facteurs de risque

Le risque de développer la maladie d'Alzheimer dépend de plusieurs facteurs modifiables et non modifiables. Ces derniers peuvent être regroupés en trois grandes catégories : biologiques, environnementaux et génétiques.

Les facteurs de risque biologiques incluent, entre autres, le vieillissement, le diabète, les dyslipidémies et l'hypertension artérielle. Parmi les facteurs de risque génétiques, il y a ceux qui sont causaux tels que la présence d'une mutation de la préséniline 1 ou de la protéine précurseur de l'amyloïde. Il y a également des facteurs de risque génétiques non causaux tels que la présence d'un ou deux allèle(s) epsilon 4 de l'apolipoprotéine E (APOE4). L'APOE4 a été déterminé comme étant le plus grand facteur de risque génétique de la maladie d'Alzheimer (Coon, Myers, Craig, Webster, Pearson, Lince *et al.*, 2007), mais ce ne sont pas toutes les personnes porteuses de l'APOE4 qui développeront la maladie d'Alzheimer. Il semble donc que ce facteur de risque génétique soit modulable par des facteurs biologiques et environnementaux. Parmi les facteurs de risque environnementaux, certains augmentent le risque tandis que d'autres sont protecteurs. Les facteurs qui semblent augmenter le risque sont, entre autres, le tabagisme, la sédentarité et l'alimentation riche en sucre et en gras saturés. Par contre, la nutrition pourrait être à la fois un facteur protecteur ou d'augmentation du risque de développer la maladie d'Alzheimer et ce facteur sera davantage abordé dans les prochaines sections.

Traitement pharmaceutique de la maladie d'Alzheimer

La majorité des médicaments actuels ciblent des problèmes reliés à la maladie comme les neurones cholinergiques dont le nombre diminue dans certaines parties du cerveau, les plaques amyloïdes ou les enchevêtrements neurofibrillaires.

Inhibiteurs de la cholinestérase

Ce type de médicament retarde la rupture de l'acétylcholine libérée par les synapses des neurones afin d'améliorer la neurotransmission cholinergique et s'adresse aux personnes avec la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Une revue Cochrane publiée en 2006 démontre que les patients avec la maladie d'Alzheimer s'améliorent en moyenne de 2,7 points sur l'échelle d'évaluation des désordres cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer, comparativement au placebo (Birks, 2006). Bien que l'étude Cochrane soutient que les inhibiteurs de la cholinestérase sont efficaces, la revue démontre que seulement 7 % des individus améliorent leur état clinique général tandis que 10 % des individus cessent le traitement en raison des effets secondaires réversibles comme la nausée et la diarrhée (Ibid.). Une autre information importante concerne l'institutionnalisation des patients qui n'a pas été retardée, et ce, malgré la prise d'inhibiteurs de la cholinestérase pendant 3 ans comparativement à un placebo (Courtney, Farrell, Gray, Hills, Lynch, Sellwood *et al.*, 2004). Ainsi, les inhibiteurs de la cholinestérase ne semblent pas retarder la progression de la maladie vers des stades plus sévères et semblent améliorer l'état clinique d'une faible proportion de la population avec la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Cette stratégie ne semble donc pas efficace à long terme.

Mémantine

La mémantine est un antagoniste non compétitif du récepteur n-méthyl-D aspartate (NMDA), un récepteur important du glutamate et de la glycine, deux molécules essentielles à la mémoire et à la plasticité des synapses. La mémantine bloque les récepteurs NMDA de façon plus ou moins spécifique, ce qui diminuerait l'excitotoxicité neuronale engendrée par la maladie d'Alzheimer à un stade avancé. Une revue de la littérature récente de 28 études ayant testé la mémantine comparée à un placebo (n = 11 études) ou un traitement à la mémantine additionnée d'inhibiteurs de la cholinestérase comparé aux inhibiteurs de la cholinestérase seuls (n = 17 études), indique que la mémantine est efficace et sécuritaire dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (Kishi, Matsunaga, Oya, Nomura, Ikuta et Iwata, 2017). Cependant, en 2016, la France a statué que la mémantine n'était pas recommandée pour les soins aux personnes avec la maladie d'Alzheimer (Haute autorité de santé, 2016). Ainsi, dans certains pays, il est possible que ce médicament ne soit plus administré aux patients avec la maladie d'Alzheimer compte tenu de son coût et de son efficacité limitée.

Parmi les médicaments en développement à l'heure actuelle, il y a les anticorps monoclonaux contre la protéine bêta-amyloïde qui visent à diminuer la production et l'accumulation du peptide en plaque. Les résultats sur la majorité



de ces classes de médicaments sont soit négatifs ou montrent une diminution des plaques amyloïdes. Les résultats cliniques sont cependant moins convaincants (Schneider, 2017). Les autres médicaments en développement ciblent les sites bêta de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) et de l'enzyme inhibitrice de *cleavage* (BACEis). Cette dernière cible spécifiquement l'arrêt de la production de la protéine bêta-amyloïde en inhibant le *cleavage* enzymatique de l'APP (Schneider, 2017). L'évaluation des effets cliniques en phase 2 et 3 est en cours sur plus de 2 200 patients atteints de la maladie d'Alzheimer. La recherche visant à mettre au point des médicaments pour retarder la progression de la maladie était jusqu'à tout récemment axée sur la protéine bêta-amyloïde, mais se tourne maintenant davantage vers des cibles visant la pathologie Tau. La première étude clinique à évaluer un médicament de la sorte sur 891 patients traités pendant 15 mois a démontré que cette stratégie était inefficace (Kennedy, Stamford, Chen, Cox, Cimmino, Dockendorf *et al.*, 2016). Les auteurs mentionnent que ce médicament pourrait tout de même être utilisé en combinaison avec d'autres médicaments qui ciblent des biomarqueurs. Les études en cours visent à administrer des médicaments en prévention de l'apparition de la maladie chez les personnes à risque de la développer. Notons, à titre d'exemple, la *Alzheimer's Prevention Initiative* en Colombie et l'étude *Dominantly Inherited Alzheimer Network prevention trial* qui utilisent des médicaments BACEis ou des médicaments ciblant la protéine bêta-amyloïde afin de prévenir l'apparition d'une maladie d'Alzheimer.

Ainsi, à l'heure actuelle, les traitements pour soigner les symptômes et pour ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer semblent peu efficaces. Malgré les milliards de dollars investis en recherche pour trouver un traitement curatif, pour ralentir la progression de la maladie ou pour traiter les symptômes, aucune molécule évaluée en clinique n'a généré de résultats tangibles quant aux bénéfices pour le patient. De ce fait, plusieurs chercheurs suggèrent que le meilleur moyen d'aborder cette problématique demeure de retarder l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Ainsi, si les sommes d'argent allouées au traitement de la maladie avaient été investies en prévention, il est probable que nous aurions à l'heure actuelle de meilleures recommandations pour retarder l'apparition de la maladie d'Alzheimer.

La prévention de la maladie d'Alzheimer

Parmi les stratégies de prévention de la maladie d'Alzheimer, il y a l'alimentation. En 2009, nous avons publié une revue de la littérature qui suggérait que la consommation de plus de deux portions de poisson gras par semaine permettait de diminuer le risque de développer la maladie d'Alzheimer (Cunnane, Plourde, Pifferi, Bégin, Féart, et Barberger-Gatead, 2009). Depuis cette publication, plusieurs études, dont des études randomisées à double insu avec placebo, ont évalué l'effet causal de la consommation de gras oméga-3 sur la cognition. Les acides gras oméga-3 sont principalement concentrés dans les poissons gras tels que le saumon et la sardine. La majorité des études n'ont pas démontré de lien entre cette consommation et la cognition, ce qui est en

contradiction avec plusieurs études épidémiologiques. En 2013, Dacks et ses collaborateurs ont publié une revue de la littérature montrant que chez les participants sans déclin cognitif, la prise d'un supplément d'acide gras oméga-3 ne semblait pas avoir de bénéfice sur la cognition. Par contre, les participants avec plaintes cognitives subjectives pouvaient retirer des bénéfices cognitifs grâce à la prise des suppléments de gras oméga-3 (Dacks, Shineman et Fillit, 2013). Une étude récente a, pendant 2 ans, testé l'effet de suppléments de cette nature sur des patients ayant des signes précurseurs de la maladie d'Alzheimer. Le produit actif était composé d'acides gras oméga-3, d'uridine, de choline, de phosphates et de vitamines du groupe B (Soininen, Solomon, Visser, Hendrix, Kivipelto, Hartmann *et al.*, 2017). La supplémentation n'a eu aucun effet sur les scores cognitifs, et ce, comparativement au placebo (Ibid.). Ainsi, il n'y a actuellement pas de consensus sur la réelle efficacité d'une stratégie nutritionnelle pour prévenir le déclin cognitif ou le ralentir.

La nouvelle tendance dans le domaine de la prévention de la maladie d'Alzheimer est la mise en place d'interventions multimodales. Il existe à notre connaissance trois types d'études multimodales à ce sujet. La *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Impairment and Disability* (FINGER) est une intervention multimodale qui consiste en une modification de la diète pour atteindre les cibles des recommandations nutritionnelles de la Finlande, de l'exercice d'aérobic de deux à cinq fois par semaine, de l'entraînement musculaire d'une à trois fois par semaine, de l'entraînement cognitif avec des sessions de groupe pour expliquer les modifications de la cognition liées au vieillissement et des exercices sur ordinateur à effectuer à la maison. Dans ce type d'intervention, les participants bénéficiaient également d'une prise en charge du profil métabolique et vasculaire. Les participants recrutés étaient âgés entre 60 et 77 ans. Après deux ans d'intervention, les fonctions exécutives et la vitesse d'exécution étaient significativement plus élevées dans le groupe ayant reçu l'intervention que dans le groupe contrôle, ce qui suggère que l'intervention a prévenu le déclin cognitif (Ngandu, Lehtisalo, Solomon, Levälähti, Ahtiluoto, Antikainen *et al.*, 2015). Une autre étude en cours en France est le *Multidomain Alzheimer Preventive Trial* (MAPT study), qui inclut une alimentation enrichie avec des acides gras oméga-3, des conseils nutritionnels, de l'exercice physique et de la stimulation cognitive. Cette intervention a été effectuée chez des patients frères âgés de 70 ans et plus pendant 3 ans. Dans cette étude, l'intervention multidomaines et la supplémentation avec des acides gras oméga-3, seuls ou en combinaison avec les autres activités, n'a pas prévenu le déclin cognitif (Andrieu, Guyonnet, Coley, Cantet, Bonnefoy, Bordes *et al.*, 2017). Ainsi, les approches multimodale devraient cibler davantage les personnes plus jeunes et sans facteur de risque apparent pour la maladie d'Alzheimer.



Forces et faiblesses des deux approches

La maladie d'Alzheimer est une maladie multifactorielle qui se manifeste au cours du vieillissement, ce qui laisse présager qu'elle résulte en partie de l'accumulation, au cours des années, de dérégulations fines de différents systèmes ou voies de signalisations impliqués dans l'homéostasie des fonctions cérébrales. L'approche adoptée par les compagnies pharmaceutiques qui ciblent des marqueurs précis de la maladie comme les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires à un stade avancé de la maladie est une vision un peu simpliste de la complexité de la maladie. En effet, étant donné que la maladie est multifactorielle, ne cibler qu'un marqueur semble une approche d'emblée vouée à l'échec et c'est en grande partie, à notre avis, l'une des raisons qui expliquent l'insuccès à produire des médicaments pour traiter la maladie malgré les milliards de dollars investis. Une autre raison qui contribue à l'insuccès des compagnies pharmaceutiques dans le développement de médicaments repose sur la difficulté à avoir des modèles animaux représentatifs de la maladie et qui dressent un parallèle exact avec l'humain. Ainsi, la majorité des résultats positifs générés avec des médicaments en développement et testés chez l'animal ont échoué lors du transfert vers la phase clinique (chez l'humain). L'étiologie de la maladie est complexe et multifactorielle, ce qui peut expliquer en partie la difficulté à la traiter. Ainsi, pour pallier la problématique multifactorielle, les compagnies visent dorénavant à utiliser de la polypharmacie pour traiter différents aspects de la pathophysiologie de la maladie. Ces compagnies visent également la prévention en traitant des signes cliniques qui augmentent le risque de développer la maladie d'Alzheimer. À notre avis, ce lobbying axé sur la surconsommation de médicaments fait fausse route et il ne s'agit pas d'une vraie stratégie de prévention à proprement parler.

Les approches nutritionnelles ont démontré qu'elles pouvaient avoir un certain effet sur la prévention du déclin cognitif, mais la problématique avec cette stratégie est de cibler la bonne population, le bon groupe d'âge et la bonne durée. Une étude a démontré que les concentrations d'acides gras oméga-3 dans le cerveau sont renouvelées tous les deux ans (Umhau, Zhou, Carson, Rapoport, Polozova, Demar *et al.*, 2009). Ainsi, une intervention de six mois est probablement insuffisante pour démontrer un réel effet sur la cognition, surtout si la population sélectionnée est jeune et sans atteintes cognitives. Il semble aussi que la nutrition ait des effets limités chez les personnes âgées et que cette stratégie serait plus efficace avant l'apparition de signes précurseurs de la maladie, donc avant ou dans les balbutiements du déclin cognitif. Lorsque la maladie est bien installée, les interventions nutritionnelles et pharmaceutiques demeurent limitées. Par contre, les interventions multimodales comme celle de l'étude FINGER semblent pouvoir prévenir le déclin cognitif, et ce, de façon plus efficace que les médicaments présentement sur le marché (Ngandu, Lehtisalo, Solomon, Levälahti, Ahtiluoto, Antikainen *et al.*, 2015). L'étude de l'efficacité de ce type d'intervention doit être reproduite dans d'autres pays que la Finlande et ce processus est en cours.

Pistes de réflexion pour la recherche

Le lobbying des compagnies pharmaceutiques est beaucoup plus fort et structuré que celui de la prévention, ce qui engendre un déséquilibre entre les investissements faits en prévention par rapport à ceux des pharmaceutiques. Il y a également une certaine marginalisation des stratégies de prévention. Les raisons de cette marginalisation incluent : un manque de consensus dans la littérature sur la stratégie de prévention à adopter, une difficulté à reproduire des résultats positifs ainsi qu'un manque de compréhension du mécanisme par lequel l'effet positif est obtenu, ce qui laisse penser que les résultats sont potentiellement aléatoires. Ainsi, il faut bâtir les stratégies de prévention sur les résultats probants et reproduire les études dans les mêmes contextes afin de nourrir positivement les stratégies de prévention et de consolider les effets obtenus dans les études précédentes. Un autre aspect non négligeable est celui que les stratégies de prévention exigent des patients qu'ils y consacrent du temps et des efforts, ce qui n'est pas nécessairement le cas avec la prise d'un médicament. Pour favoriser l'adhésion des patients à une intervention multimodale, des ressources humaines sont nécessaires pour assurer leur suivi, les motiver et leur démontrer que leurs efforts portent fruit. Ainsi, si cette stratégie de prévention est privilégiée par notre système de santé, cela demanderait un changement des mentalités tant au niveau des soins apportés aux personnes âgées qu'au niveau de la formation des médecins, ce qui est un travail de longue haleine. En attendant, le rôle des chercheurs est de sensibiliser les personnes âgées au fait qu'ils sont en partie les maîtres de leur vieillissement et que l'adoption de saines habitudes de vie ne peut qu'être bénéfique pour leur santé à long terme.

Auteure

Mélanie Plourde est professeure agrégée à la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke. Elle est titulaire de la Chaire CRMUS sur le métabolisme des lipides lors du vieillissement et directrice de l'axe Gérosiences du Centre de recherche sur le vieillissement. Ses travaux portent notamment sur l'interaction entre le vieillissement, les facteurs génétiques, tel que l'apolipoprotéine E epsilon 4 (ApoE4), et le métabolisme des oméga-3 dans le risque du déclin cognitif associé à la maladie d'Alzheimer.

Références

- Andrieu, S., Guyonnet, S., Coley, N., Cantet, C., Bonnefoy, M., Bordes, L. *et al.* (2017). Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*, 16(5), 377-389.
- Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Review*, CD005593.
- Coon, K. D., Myers, A. J., Craig, D. W., Webster, J. A., Pearson, J. V., Lince, D. H. *et al.* (2007). A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(4), 613-618.
- Courtney, C., Farrell, D., Gray, R., Hills, R., Lynch, L., Sellwood, E. *et al.* (2004). Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet*, 363(9427), 2105-2115.
- Cunnane, S. C., Plourde, M., Pifferi, F., Bégin, M., Féart, C. et Barberger-Gateau, P. (2009). Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Progress in Lipid Research*, 48(5), 239-256.

- Dacks, P. A., Shineman, D. W. et Fillit, H. M. (2013). Current evidence for the clinical use of long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids to prevent age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *Journal of Nutrition Health Aging*, 17(3), 240-251.
- Haute autorité de santé (2016, 21 octobre). Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. Document accessible à l'adresse : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale.
- Kennedy, M. E., Stamford, A. W., Chen, X., Cox, K., Cimming, J. N., Dockendorf, M. F. *et al.* (2016). The BACE1 inhibitor verubecestat (MK-8931) reduces CNS beta-amyloid in animal models and in Alzheimer's disease patients. *Science Translational Medicine*, 8(363), 1-13.
- Kishi, T., Matsunaga, S., Oya, K., Nomura, I., Ikuta, T. et Iwaata, N. (2017). Memantine for Alzheimer's disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(2), 401-425.
- Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R. *et al.* (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 385(9984), 2255-2263.
- Schneider, L. (2017). Alzheimer's disease and other dementias: update on research. *Lancet Neurology*, 16(1), 4-5.
- Soininen, H., Solomon, A., Visser, P. J., Hendrix, S. B., Kivipelto, M., Hartmann, T. *et al.* (2017). 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurology*, 16(12), 965-975.
- Umhau, J. C., Zhou, W., Carson, R. E., Rapoport, S. I., Polozova, A., Demar, J. *et al.* (2009). Imaging incorporation of circulating docosahexaenoic acid into the human brain using positron emission tomography. *Journal of Lipid Research*, 50(7), 1259-1268.

