

Nutrition et Alzheimer : comprendre et prévenir la maladie ?

RÉSUMÉ : La maladie d'Alzheimer est un problème majeur de Santé publique qui croît avec le vieillissement de la population. Le peptide A β , issu du catabolisme d'une protéine précurseur, forme des oligomères solubles qui sont les agents principaux des pertes synaptiques et des altérations des fonctions cognitives observées dans cette maladie.

Différents facteurs sont à la source de l'augmentation intracérébrale de ces oligomères et de leur toxicité. Parmi ceux-ci, le diabète de type II et l'obésité centrale à l'âge moyen augmentent le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer en relation avec un déficit central d'insuline ou de leptine. La prise en charge de ces maladies métaboliques apparaît donc cruciale pour la prévention de la maladie d'Alzheimer. Cette prévention pourrait ainsi bénéficier d'une augmentation des apports alimentaires en acide docosahexaénoïque et de polyphénols.



→ J.L. OLIVIER^{1,2}, T. PILLOT¹,
T. OSTER¹, C. MALAPLATE-
ARMAND^{1,2}, C. STENGER¹,
F.T. YEN¹

¹ Laboratoire Lipidomix (EA 4422),
INPL,

² Service de Biochimie-Biologie
Moléculaire, Hôpital Central, CHU,
NANCY.

Le problème de Santé publique que constitue aujourd'hui la maladie d'Alzheimer (MA) dans les pays développés ne peut que croître avec le vieillissement de la population. Ainsi, selon le rapport de 2004 de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) [1], le taux de malades triplerait presque pour atteindre un taux de 36,3 % en 2040 si la prévalence actuelle se maintient (accord de temps ?). Or la recherche de thérapeutiques efficaces a connu de nombreux échecs jusqu'à maintenant. La complexité des mécanismes physiopathologiques impliqués et le caractère multifactoriel de la MA sont probablement parmi les causes de ces échecs, tout comme le fait que les approches développées ont ciblé les formes constituées de la maladie où le processus neurodégénératif aboutissant aux pertes synaptiques et aux altérations consécutives des fonctions cognitives est trop avancé pour être entravé.

Des stratégies plutôt préventives pourraient alors être une alternative d'intérêt.

La connaissance des facteurs nutritionnels est essentielle dans le sens où ils sont fortement impliqués dans la MA et où leur maîtrise peut être une base de ces stratégies préventives. Nous développerons ces deux aspects après avoir examiné les connaissances actuelles sur les mécanismes physiopathologiques de la MA.

Des mécanismes complexes

Le rôle des oligomères solubles de peptide A β a été mis en lumière par de nombreux travaux depuis une dizaine d'année [2]. Les niveaux de ces oligomères solubles dans le cerveau des patients sont corrélés avec celui des pertes synaptiques [3]. Le peptide amyloïde A β est produit à partir de la protéine précurseur membranaire APP dont la fonction exacte est encore inconnue, mais qui pourrait contribuer à la survie et la croissance des neurones.

La protéine APP est métabolisée selon deux voies se distinguant principale-

REVUES GÉNÉRALES

ment par les protéases impliquées et les métabolites produits.

1. La voie non amyloïdogène

Représentant 95 % du métabolisme physiologique d'APP, elle est caractérisée par deux clivages endoprotéolytiques séquentiels catalysés par une α -sécrétase, puis par une γ -sécrétase permettant, entre autres, la production du fragment APP α soluble (sAPP α) qui est plutôt neuroprotecteur.

2. La voie amyloïdogène

Dans la voie amyloïdogène, la protéine APP est cette fois clivée par une β -sécrétase (et non plus l' γ -sécrétase), puis par la γ -sécrétase, produisant ainsi le peptide A β .

En raison de la présence de sites alternatifs de coupure par les β - et γ -sécrétases, ce peptide peut comporter de 32 à 43 acides aminés, les formes principales étant les peptides A β [1-40] et A β [1-42]. Le routage d'APP vers la membrane synaptique favoriserait la voie non-amyloïdogène tandis que sa rétention dans le réticulum ou son endocytose favoriserait la voie amyloïdogène.

Une fois générés, les peptides A β sont éliminés par différents mécanismes de clairance parmi lesquels la dégradation par diverses peptidases dont l'enzyme IDE dégradant l'insuline ou la néprilysine [4], mais ils peuvent aussi s'accumuler d'abord en oligomères solubles, puis s'agréger en fibrilles insolubles à l'origine des plaques amyloïdes qui sont l'un des deux types de lésions histologiques pathognomoniques.

L'autre lésion histologique observée dans la MA, les dégénérescences neurofibrillaires, sont des dépôts intraneuronaux dont le principal constituant est la protéine τ sous forme hyperphosphorylée. La protéine τ appartient à une famille de protéines associées aux microtubules dont elles promeu-

vent et stabilisent l'assemblage. Sous forme hyperphosphorylée, τ s'agrége en fibrilles insolubles qui s'accumulent dans le neurone, conduisant au démantèlement des microtubules et altérant les transports axonaux.

Le lien exact entre la production d'oligomères solubles de peptide A β et l'hyperphosphorylation de la protéine τ est encore mal identifiée, mais de nombreux chercheurs ont suggéré que l'action des premiers pourraient activer des kinases susceptibles de phosphoryler τ [5].

Par ailleurs, une altération des transports neuronaux, sous l'influence de la perte de fonction de τ ou d'autres protéines, pourrait orienter la protéine APP vers la voie amyloïdogène. Cela générerait, avec d'autres facteurs comme le stress oxydant observé dans la MA [6], un cercle vicieux conduisant aux pertes synaptiques, puis à la mort de neurones et la dégradation des fonctions cognitives.

S'il y a, dans les formes familiales de la MA (environ 1 % des cas), surproduction du peptide A β en raison de mutations de 3 gènes, les gènes codant APP et les présénilines-1 et -2 (γ -sécrétases), la question qui reste posée dans les formes sporadiques de la MA (99 % des cas) concerne le point de départ de ce cercle vicieux qui associe augmentation des taux intracérébraux d'oligomères de peptide A β , hyperphosphorylation de τ , dérégulation des transports intraneuronaux, stress oxydant et d'autres dérégulations des neurones et des autres cellules cérébrales (fig. 1).

Quel est le rôle de la nutrition ?

L'association entre la MA et les deux grandes maladie nutritionnelles, l'obésité et le diabète de type II, a retenu l'attention des chercheurs, non seulement par le fait que ces affections représentent des facteurs de risque potentiels de la MA, mais aussi en raison de l'éclairage

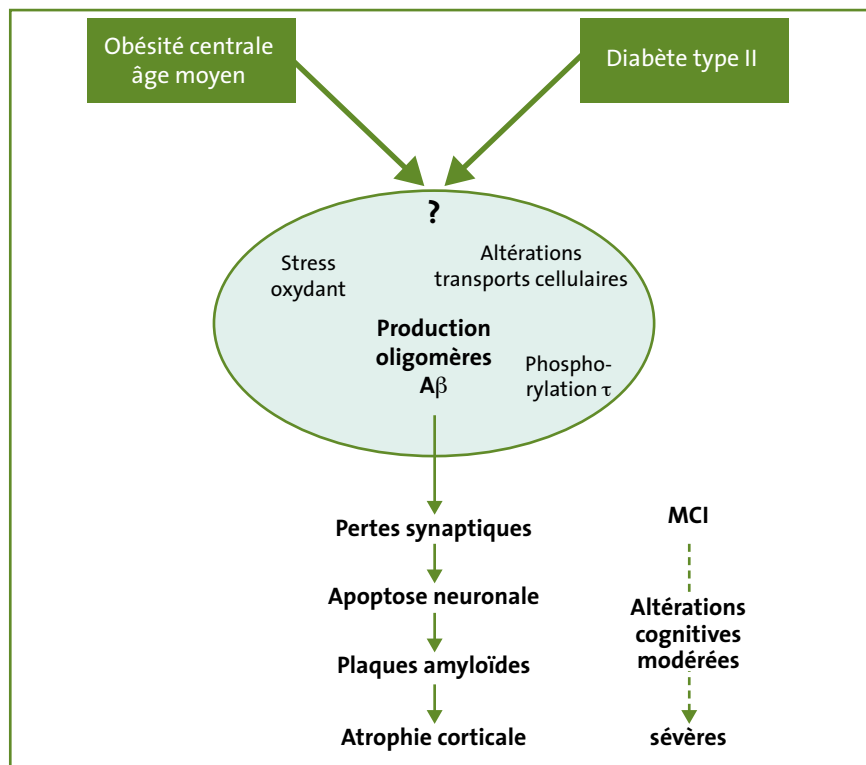


FIG. 1 : Processus de la maladie d'Alzheimer et facteurs déclenchants.

que ces associations donnent sur sa physiopathologie, certains auteurs ayant en effet assimilé la MA à une pathologie neuro-endocrine. L'apparition d'un diabète de type II à l'âge moyen augmente le risque de 1,5 à 2 fois de survenue de MA et à un âge plus précoce [7].

La MA est caractérisée par une diminution de l'activité métabolique et de la consommation de glucose par les neurones. La MA aussi bien que le diabète impliquent aussi un stress oxydant et une augmentation des produits de glycation, les deux phénomènes se majorant d'ailleurs l'un l'autre [6]. L'insuline exerce un rôle trophique sur les neurones comme sur d'autres types cellulaires et favorise la plasticité synaptique.

Pour certains auteurs, l'hyperinsulinémie et la résistance à l'insuline périphérique entraîneraient une hypo-insulinémie au niveau du système nerveux central qui a été mesurée *post mortem* dans les cerveaux de patients atteints de MA, ainsi qu'une baisse de l'expression des récepteurs à l'insuline et à l'IGF-1 [7]. L'injection intracérébrale d'insuline chez des rongeurs a amélioré leurs performances cognitives. L'administration intranasale d'insuline 2 fois par jour dans une petite série de patients atteints de formes légères de MA ou de MCI a permis d'améliorer leurs capacités cognitives après 3 semaines [7].

Les modes d'action de l'insuline sur la production et la sensibilité aux oligomères solubles de peptide A β ou la phosphorylation de τ restent encore à identifier. En outre, le diabète peut aggraver le facteur vasculaire et inflammatoire. Mais il est indéniable que le dépistage et la prise en charge du diabète de type II et, mieux encore, la diminution de sa fréquence peuvent avoir une répercussion importante sur la prévalence de la MA.

Certaines études indiquent qu'une obésité centrale à l'âge moyen majorerait le risque de survenue ultérieure d'une MA,

bien que d'autres études soient discordantes [8]. L'obésité majeure la résistance à l'insuline et le risque de survenue d'un diabète. Mais le rôle de la leptine, hormone impliquée dans la régulation du métabolisme énergétique et de la prise alimentaire, a attiré l'attention [9]. En effet, comme l'insuline, la leptine favorise la plasticité neuronale et augmente les capacités mnésiques, notamment chez les animaux modèles de MA [10].

Enfin, en association avec l'insuline, la leptine diminue le niveau de phosphorylation de τ . De même, des leptinémies élevées seraient corrélées avec un risque moindre de MA [9]. Cependant, il reste à déterminer si une résistance périphérique à la leptine et une hyperleptinémie sur plusieurs années, notamment à certaines périodes de la vie, peuvent entraîner une diminution de la leptine au niveau cérébral et fragiliser le réseau synaptique comme dans le cas du diabète et de l'insuline. Si le rôle neuroprotecteur de la leptine et d'autres hormones reste à approfondir, celui de certains nutriments lipidiques, comme l'acide docosahexaénoïque, et les polyphénols a fait l'objet d'une littérature déjà abondante, comme nous le décrivons ci-dessous.

Des nutriments pour prévenir la maladie d'Alzheimer ? L'acide docosahexaénoïque (DHA) et les polyphénols

L'acide docosahexaénoïque, acide gras polyinsaturé à longue chaîne de la série oméga-3 (DHA ; C22:6 ω 3), est l'acide

gras majoritaire dans les phospholipides des membranes des neurones. Des diminutions des taux d'acides gras ω 3 ont été mesurées dans le plasma et le cerveau de patients atteints de la MA [10] par rapport aux sujets du même âge non affectés par cette maladie.

Une consommation fréquente de poissons gras et un apport alimentaire suffisant de DHA sont associés à un risque moindre de développer la MA [11]. Plusieurs études ont montré qu'une supplémentation en DHA de courte durée protège les fonctions cognitives de sujets présentant des atteintes prodromales à une MA (sujets MCI), mais pas celles de patients chez qui la MA est constituée [12, 13]. De nombreuses études ont démontré que le DHA exerce des effets neurotrophiques et protecteurs contre la neurotoxicité des oligomères solubles de peptide A β , en activant des voies multiples (**fig. 2**).

Les polyphénols, composés d'origine végétale très divers et très abondants dans l'alimentation humaine, ont des propriétés antioxydantes reconnues, en particulier les polyphénols du raisin (et du vin, comme le resvératrol) ou du thé vert. Des études sur les modèles murins de la MA ou des cultures neuronales ont établi que les polyphénols peuvent agir dans la MA, au-delà de leur action antioxydante, en diminuant la production de peptide A β , en inhibant son oligomérisation et ses effets cellulaires [14].

Certaines études épidémiologiques soutiennent le rôle bénéfique de ces molé-

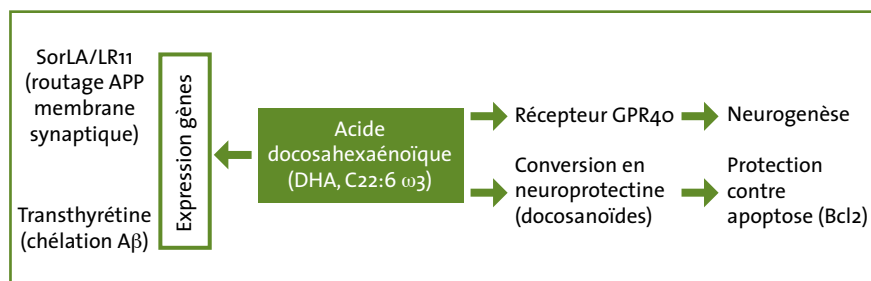


FIG. 2 : Les mécanismes neuroprotecteurs multiples du DHA. D'après [13].

REVUES GÉNÉRALES

POINTS FORTS

- ➔ La maladie d'Alzheimer est le résultat d'un cercle vicieux qui implique l'augmentation des taux intracérébraux de peptide A β sous forme d'oligomères solubles et une hyperphosphorylation de la protéine τ . Les modes d'entrée dans ce cycle sont multiples et encore mal déterminés.
- ➔ Le diabète de type II et l'obésité centrale à l'âge moyen augmentent le risque de survenue d'une maladie d'Alzheimer et à un âge plus précoce. La résistance périphérique à l'insuline ou à la leptine entraînerait un déficit intracérébral qui serait à la source de cette relation.
- ➔ L'action neuroprotectrice à large spectre de l'acide docosahexaénoïque et des polyphénols représente des avantages indéniables pour la prévention d'une pathologie à caractère plurifactoriel comme la maladie d'Alzheimer. Des études prometteuses permettent d'envisager des stratégies préventives les utilisant.

cules et de la consommation de fruits et légumes dans la MA [15]. L'intérêt des polyphénols et du DHA réside dans le large spectre de leurs actions neuroprotectrices, aptes à lutter contre le caractère multifactoriel de l'entrée dans la MA.

Cependant, pour parvenir à définir des stratégies préventives de la MA, il faudra pouvoir identifier les populations à risque grâce à l'aide de marqueurs pronostiques biologiques ou de neuro-imagerie pertinents qui restent à déterminer. En outre, des paramètres comme la durée d'administration, les doses optimales des nutriments protecteurs et l'intérêt de leur combinaison exigent des études cliniques d'une durée suffisante par rapport à la durée du processus d'évolution vers la MA, au-delà probablement des standards des études cliniques actuelles.

Bibliographie

1. GALLEZ C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées (2005). Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé, Bibliothèque des Rapports Publics (www.ladocumentationfrancaise.fr).
2. WALSH DM, SELKOE DJ. A-beta oligomers – a decade of discovery. *J Neurochem*, 2007; 101: 1172-1184.
3. McLEAN CA, CHERNY RA, FRASER FW *et al*. Soluble pool of β -amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1999; 46: 860-866.
4. ECKMAN EA, ECKMAN CB. A β -degrading enzymes: modulators of Alzheimer's disease pathogenesis and targets for therapeutic intervention. *Biochem Soc Trans*, 2005; 33: 1101-1105.
5. MA QL, YANG F, ROSARIO ER *et al*. Beta-amyloid oligomers induce phosphorylation of tau and inactivation of insulin receptor substrate via c-Jun N-terminal kinase signaling: suppression by omega-3 fatty acids and curcumin. *J Neurosci*, 2009; 29: 9078-9089.
6. REDDY VP, ZHU X, PERRY G *et al*. Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2009; 16: 763-774.
7. KRONER Z. The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: Type 3 diabetes? *Altern Med Rev*, 2009; 14: 373-379.
8. LUCHSINGER JA, GUSTAFSON DR. Adiposity and Alzheimer's disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009; 12: 15-21.
9. CONQUER JA, TIERNEY MC, ZECEVIC J *et al*. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids*, 2000; 35: 1305-1312.
10. HARVEY J. Leptin: the missing link in Alzheimer disease? *Clin Chem*, 2010; 56: 696-697.
11. MORRIS MC, EVANS DA, BIENIAS JL *et al*. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2003; 60: 940-946.
12. FREUND-LEVI Y, ERIKSDOTTER-JONHAGEN M, CEDERHOLM T *et al*. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*, 2006; 63: 1402-1408.
13. FLORENT-BECHARD S, DESBENE C, GARCIA P *et al*. The essential role of lipids in Alzheimer's disease. *Biochimie*, 2009; 91: 804-809.
14. HO L, CHEN LH, WANG J *et al*. Heterogeneity in red wine polyphenolic contents differentially influences Alzheimer's disease-type neuropathology and cognitive deterioration. *J Alzheimers Dis*, 2009; 16: 59-72.
15. DAI Q, BORENSTEIN AR, WU Y *et al*. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *Am J Med*, 2006; 119: 751-759.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.