

# Prévention de la maladie d'Alzheimer: importance du mode de vie et interventions thérapeutiques précoces

Pr PAUL G. UNSCHULD<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 1614-6

Grâce aux progrès techniques, il est désormais possible de mieux comprendre les processus de vieillissement du cerveau et donc de détecter précocement les premiers stades de la maladie d'Alzheimer (MA). La MA se caractérise par une perte de mémoire progressive. Elle peut également se présenter sous la forme de symptômes psychiatriques tels que l'anxiété, l'apathie et la dépression. Le mélange de symptômes cognitifs et psychiatriques peut compliquer le diagnostic dans les premiers stades. Il existe un consensus sur le fait que les interventions thérapeutiques doivent avoir lieu le plus tôt possible. De nouvelles études suggèrent également qu'un mode de vie sain et actif a un effet préventif. En soutenant le patient dans la gestion de son mode de vie, le médecin traitant peut contribuer de manière significative à la prévention.

## Prevention of Alzheimer's disease: medical and lifestyle interventions

*Progress in research methodology allows for better characterizing biological processes of brain aging, and therefore to detect dementia or Alzheimer's disease (AD) at a very early stage. Clinically, AD is characterized by progressive memory loss. Moreover, psychiatric symptoms such as anxiety, apathy or depression are frequently present, and may overlay cognitive dysfunction in early AD. There is a broad consensus in the research community that early stages of AD offer a promising window of opportunity for potential therapeutic intervention. Recent studies also suggest that a healthy and active lifestyle has a significant preventive effect. By supporting the patient in lifestyle and health management, the treating physician can make a relevant contribution to the prevention of AD.*

## AMÉLIORATION DES DIAGNOSTICS

Traditionnellement, le déclin de la mémoire et, dans les cas extrêmes, le développement de la démence d'Alzheimer sont considérés comme faisant partie du processus inévitable et normal de vieillissement. Le fait qu'il existe de grandes différences dans l'évolution de la mémoire au cours de la vieillesse, ainsi que l'observation de personnes individuelles qui sont en pleine possession de leurs capacités cognitives jusqu'à l'âge le plus avancé, a généralement été interprété comme un coup de chance du destin. Pendant longtemps, des maladies telles que la maladie d'Alzheimer ont été considérées comme

le prix inévitable de la vieillesse, ainsi que comme une conséquence de la prédisposition génétique individuelle. Nous savons aujourd'hui que le risque individuel de maladie d'Alzheimer est étroitement lié au mode de vie et à d'autres facteurs influençables.<sup>1-4</sup>

Nous devons ces découvertes notamment aux progrès révolutionnaires des techniques de diagnostic. Au cours des vingt dernières années, ces nouveaux développements ont permis de cartographier les processus de vieillissement pathologique du cerveau chez les patients au cours de leur vie, et ainsi de mieux comprendre le lien avec les circonstances de la vie, dont certaines peuvent être facilement influencées.<sup>5</sup> La mise au point de séquences d'IRM permettant de visualiser les modifications des petits vaisseaux sanguins a permis de comprendre comment leur fonction non altérée est liée au fonctionnement de divers groupes de neurones dans le cerveau humain.<sup>6-8</sup> Alors que les infarctus cérébraux étendus entraînent des déficits neurologiques évidents, nous savons maintenant que ce sont les modifications des petits vaisseaux sanguins du cerveau qui peuvent entraîner des pertes lentement progressives des performances cognitives.<sup>9,10</sup> Une hypertension artérielle (HTA) non traitée pendant de nombreuses années peut endommager ces petits vaisseaux sanguins dans le cerveau.<sup>11</sup> Une étude récente le montre: un traitement cohérent de l'HTA peut réduire considérablement le risque de développer une démence à un âge avancé.<sup>12</sup>

## LES PROTÉINES COMME SIGNES AVANT-BOURSE

Une autre méthode est la tomographie par émission de positrons (TEP), qui permet de visualiser les changements au niveau moléculaire en perfusant un liquide à courte durée de vie et légèrement radioactif. Le développement de ces traceurs radiopharmaceutiques et les progrès du diagnostic en médecine nucléaire ont permis de visualiser une grande variété de protéines et de structures pathologiquement altérées.<sup>13,14</sup> Il s'agit notamment de la protéine amyloïde bêta, caractéristique de la maladie d'Alzheimer.<sup>15,16</sup> Les traceurs TEP modernes peuvent aussi être utilisés pour rendre visible la protéine tau, présente dans la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives.<sup>17,18</sup> Les progrès réalisés dans l'analyse du sang sont également très encourageants. Ainsi, il a été possible de déduire de manière fiable des changements pathologiques dans le cerveau,<sup>19</sup> tels que l'étendue de la pathologie d'Alzheimer ou les dommages aux fibres nerveuses, à partir de protéines mesurables à la périphérie dans le sérum sanguin.<sup>20</sup>

<sup>a</sup>Service de psychiatrie gériatrique, HUG, 1211 Genève 14  
paul.unschuld@hcuge.ch

## TRAITEMENT PRÉCOCE

En utilisant ces technologies, il a été démontré que les maladies cérébrales dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer sont caractérisées par des phases précliniques qui durent des années.<sup>21,22</sup> À ce stade préclinique très précoce, le cerveau est en train de changer. Malgré des concentrations de bêta-amyloïde et de protéine tau parfois clairement détectables ou une altération des vaisseaux sanguins, aucun symptôme cognitif ou autre n'apparaît cependant.<sup>23,24</sup> Il est intéressant de constater que, surtout dans les premiers stades de la maladie d'Alzheimer, les symptômes psychiatriques tels que l'anxiété et l'apathie sont particulièrement bien corrélés avec le taux de bêta-amyloïde.<sup>25</sup> Dans ce contexte, il est également important de noter que, en principe, toute nouvelle symptomatologie psychiatrique survenant à un âge avancé peut être l'expression d'une maladie neurodégénérative naissante.<sup>26</sup>

Il existe un consensus sur le fait que cette phase préclinique représente une opportunité exceptionnellement prometteuse pour les interventions thérapeutiques et préventives.<sup>27,28</sup> L'objectif de ces interventions est de ralentir le développement de changements nocifs dans le cerveau de manière à ce que l'ampleur de maladies telles que la maladie d'Alzheimer ne dépasse jamais le stade préclinique. Les traitements médicamenteux visent à éliminer directement les protéines nuisibles à la santé, comme la bêta-amyloïde. Malgré certains échecs, il existe des essais cliniques dont les résultats préliminaires sont prometteurs.<sup>29,30</sup> Ce n'est que récemment que la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé le premier médicament qui pourrait potentiellement ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer en réduisant la bêta-amyloïde ([www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2021/761178Orig1s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2021/761178Orig1s000ltr.pdf)<sup>31</sup>). Il s'agit d'un développement remarquable qui a commencé comme un spin-off de la clinique universitaire de psychiatrie gériatrique de Zurich.<sup>32</sup> Au cours des prochaines années, nous verrons comment une telle intervention affecte les patients à long terme. Il est également important de se rappeler que les agrégats de bêta-amyloïdes ne sont qu'un des nombreux facteurs pathologiques qui contribuent au déclin cognitif, en particulier dans la démence sénile « commune », non génétique.<sup>33</sup> C'est pourquoi on espère que des médicaments spécifiques seront mis au point dans les années à venir, qui pourront être utilisés en combinaison contre la multitude de pathologies comorbides de la maladie d'Alzheimer, comme la protéine tau, le TDP43 ou l'inflammation.

## RÉDUIRE ACTIVEMENT LE RISQUE DE DÉMENCE

Des progrès beaucoup plus importants ont été réalisés dans le domaine des approches préventives non médicamenteuses: les résultats encourageants de diverses études épidémiologiques suggèrent qu'il existe un lien entre un mode de vie sain et une réduction significative du risque de développer une démence.<sup>1,4</sup> Dans ce cas, ce sont les « facteurs liés au mode de vie » et – en fait, on le sait depuis longtemps – les comportements sains qui peuvent réduire de manière significative le risque individuel de développer une démence. Par exemple, une activité physique suffisante, un sommeil adéquat, le régime dit méditerranéen, l'abstention de la consommation de nicotine et un mode de vie actif avec un haut degré d'activité

sociale et intellectuelle.<sup>2,3</sup> Dans ce contexte, la fourniture d'une aide auditive fonctionnelle peut contribuer de manière importante à permettre aux personnes âgées de s'engager dans des interactions sociales, des activités et de profiter de la vie. Les études actuellement publiées montrent que les comportements sains susmentionnés peuvent conduire à une réduction significative du risque de démence ultérieure chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Cependant, ces personnes ne pourront probablement pas commencer assez tôt à tenir compte des facteurs liés à un mode de vie sain – et à éviter les facteurs malsains. Il ne serait pas surprenant que dans de futures études longitudinales, les effets positifs à long terme sur le risque de démence d'une alimentation saine, d'un exercice physique suffisant, ainsi que d'une activité sociale et intellectuelle, soient démontrés dès l'enfance et l'adolescence.

Il est également important d'avoir accès à un système de soins de santé moderne et efficace, avec la possibilité d'un traitement précoce et efficace des maladies liées à l'âge telles que la HTA, le diabète ou la dépression. Diverses études récentes suggèrent qu'en appliquant systématiquement toutes ces mesures, on peut non seulement améliorer l'état de santé général, mais aussi réduire considérablement le risque de démence.<sup>34,35</sup>

## NOUVELLES ÉTUDES

L'efficacité des interventions comportementales préventives est particulièrement étayée par des travaux publiés récemment, qui montrent qu'un mode de vie sain peut réduire considérablement le risque de développer la maladie d'Alzheimer, même chez les personnes présentant un risque génétique accru de cette maladie.<sup>36</sup> De même, l'étude de Xu et coll. a montré que des facteurs liés au mode de vie, tels qu'une activité sociale et cognitive élevée et l'évitement de l'obésité, peuvent réduire de manière significative le risque de démence chez un individu, même en présence de pathologies typiques du vieillissement cérébral.<sup>37</sup> Les examens épidémiologiques sont porteurs d'espoir: au cours des 20 dernières années, la probabilité de survenue d'une démence liée à l'âge a diminué d'environ 20% en Europe occidentale et en Amérique du Nord.<sup>2,38</sup> Les auteurs expliquent cette évolution réjouissante par un changement des facteurs de style de vie vers un mode de vie plus sain, y compris une alimentation consciente.

## CONCLUSION

La mise en œuvre cohérente de ces résultats nécessite une motivation au niveau individuel et la conviction que l'on peut faire quelque chose pour améliorer son risque personnel de démence. La présence de symptômes psychiatriques chez les personnes présentant un risque accru de démence peut constituer un défi thérapeutique particulier. Il appartient aux médecins traitants et aux thérapeutes de communiquer ces nouvelles découvertes scientifiques à leurs patients afin de promouvoir des comportements sains, déjà bien connus.

Conflit d'intérêts: L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- En favorisant un mode de vie sain et actif, les patients peuvent réduire considérablement le risque de développer une démence
- Cet effet a été démontré pour des interventions tout au long de la vie
- Des mesures préventives contre la maladie d'Alzheimer peuvent être lancées dès l'âge moyen
- Grâce aux progrès de l'imagerie cérébrale et des diagnostics de laboratoire, la maladie d'Alzheimer peut être détectée à un stade très précoce
- Les thérapies qui, espérons-le, seront disponibles à l'avenir devraient être particulièrement efficaces à ces stades précoces

1 Andrieu S, Coley N, Lovestone S, Aisen PS, Vellas B. Prevention of Sporadic Alzheimer's Disease: Lessons Learned from Clinical Trials and Future Directions. *Lancet Neurol* 2015;14:926-44.

2 \*\*Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia Prevention, Intervention, and Care: 2020 Report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396:413-46.

3 Montero-Odasso M, Ismail Z, Livingston G. One Third of Dementia Cases Can Be Prevented within the Next 25 Years by Tackling Risk Factors. The Case «for» and «against». *Alzheimers Res Ther* 2020;12:81.

4 Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. 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* 2015;385:2255-63.

5 Unschuld PG. Novel Translational Research Methodology and the Prospect to a Better Understanding of Neurodegenerative Disease. *Neurodegener Dis* 2018;18:1-4.

6 \*Guermazi A, Miaux Y, Rovira-Cañellas A, et al. Neuroradiological Findings in Vascular Dementia. *Neuroradiology* 2007;49:1-22.

7 \*Haller S, Montandon ML, Rodriguez C, et al. Hippocampal Volume Loss, Brain Amyloid Accumulation, and APOE Status in Cognitively Intact Elderly Subjects. *Neurodegener Dis* 2019;19:139-47.

8 Klohs J. An Integrated View on Vascular Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis* 2019;19:109-27.

9 Hughes TM, Wagenknecht LE, Craft S, et al. Arterial Stiffness and Dementia Pathology: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-PET Study. *Neurology* 2018;90:e1248-56.

10 \*Hua J, Lee S, Blair NIS, et al. Increased Cerebral Blood Volume in Small Arterial Vessels Is a Correlate of Amyloid- $\beta$ -Related Cognitive Decline. *Neurobiol Aging* 2019;76:181-93.

11 Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, et al. Associations between Vascular Risk across Adulthood and Brain Pathology in Late Life: Evidence from a British Birth Cohort. *JAMA Neurol* 2020;77:175-83.

12 \*\*Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive Medications and Risk for Incident Dementia and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Individual Participant Data from Prospective Cohort Studies. *Lancet Neurol* 2020;19:61-70.

13 \*Mainta IC, Trombetta S, Morbelli S, et al. Education-Adjusted Normality Thresholds for FDG-PET in the Diagnosis of Alzheimer Disease. *Neurodegener Dis* 2018;18:120-6.

14 Chételat G, Arbizu J, Barthel H, et al. Amyloid-PET and  $^{18}$ F-FDG-PET in the Diagnostic Investigation of Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Lancet Neurol* 2020;19:951-62.

15 Chételat G, Villemagne VL, Pike KE, et al. Relationship between Memory

Performance and Beta-Amyloid Deposition at Different Stages of Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis* 2012;10:141-4.

16 Trombetta S, Assal F, Zekry D, et al. Imagerie cérébrale de la maladie d'Alzheimer : état de l'art et perspectives pour le clinicien. *Rev Med Suisse* 2016;12:795-8.

17 Götz J, Lim YA, Ke YD, Eckert A, Ittner LM. Dissecting Toxicity of Tau and Beta-Amyloid. *Neurodegener Dis* 2010;7:10-2.

18 Soleimani-Meigooni DN, Iaccarino L, La Joie R, et al. 18F-Flortaucipir PET to Autopsy Comparisons in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Brain* 2020;143:3477-94.

19 \*Kulic L, Unschuld PG. Recent Advances in Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Detection of Preclinical Alzheimer's Disease. *Curr Opin Neurol* 2016;29:749-55.

20 Bacioglu M, Maia LF, Preische O, et al. Neurofilament Light Chain in Blood and CSF as Marker of Disease Progression in Mouse Models and in Neurodegenerative Diseases. *Neuron* 2016;91:56-66.

21 Berti V, Osorio RS, Mosconi L, et al. Early Detection of Alzheimer's Disease with PET Imaging. *Neurodegener Dis* 2010;7:131-5.

22 \*\*Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward Defining the Preclinical Stages of Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-92.

23 Molinuevo JL, Sánchez-Valle R, Lladó A, et al. Identifying Earlier Alzheimer's Disease: Insights from the Preclinical and Prodromal Phases. *Neurodegener Dis* 2012;10:158-60.

24 Gietl AF, Unschuld PG. Dépistage et prévention des troubles cognitifs chez les sujets âgés. *Rev Med Suisse* 2015;11:1944-8.

25 \*\*Johansson M, Stomrud E, Lindberg O, et al. Apathy and Anxiety Are Early Markers of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 2020;85:74-82.

26 \*\*Chan C, Rosenberg PB. Depression Synergy with Amyloid and Increased Risk of Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Netw Open* 2019;2:e198970.

27 Sigurdsson EM. Tau Immunotherapy. *Neurodegener Dis* 2016;16:34-8.

28 Wang Y, Yan T, Lu H, et al. Lessons from Anti-Amyloid-Beta Immunotherapies in Alzheimer Disease: Aiming at a Moving Target. *Neurodegener Dis* 2017;17:242-50.

29 Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP. A Critical Appraisal of Amyloid- $\beta$ -Targeting Therapies for Alzheimer Disease. *Nat Rev Neurol* 2019;15:73-88.

30 Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, Gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the First Wave of Amyloid-Targeting Drugs for Alzheimer's Disease with Potential for Near Term Approval. *Alzheimers Res Ther* 2020;12:95.

31 Food and Drug Administration. BLA Accelerated Approval. Disponible sur : [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2021/761178Orig1s0001tr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2021/761178Orig1s0001tr.pdf)

32 \*Nitsch RM, Hock C. Targeting Beta-Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease with Abeta Immunotherapy. *Neurotherapeutics* 2008;5:415-20.

33 \*Rabinovici GD, Carrillo MC, Forman M, et al. Multiple Comorbid Neuropathologies in the Setting of Alzheimer's Disease Neuropathology and Implications for Drug Development. *Alzheimers Dement (N Y)* 2016;3:83-91.

34 Serrano-Pozo A, Growdon JH. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *J Alzheimers Dis* 2019;67:795-819.

35 Faraco G, Hochrainer K, Segarra SG, et al. Dietary Salt Promotes Cognitive Impairment through Tau Phosphorylation. *Nature* 2019;574:686-90.

36 Lourida I, Hannon E, Littlejohns TJ, et al. Association of Lifestyle and Genetic Risk with Incidence of Dementia. *JAMA* 2019;322:430-7.

37 Xu H, Yang R, Qi X, et al. Association of Lifespan Cognitive Reserve Indicator with Dementia Risk in the Presence of Brain Pathologies. *JAMA Neurol* 2019;76:1184-91.

38 \*Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, et al. A Two-Decade Comparison of Prevalence of Dementia in Individuals Aged 65 Years and Older from Three Geographical Areas of England: Results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet* 2013;382:1405-12.

\* à lire

\*\* à lire absolument