



MALADIE D'ALZHEIMER

LA PRÉVENTION POUR COMBATTRE LA FATALITÉ

LIVRE BLANC

Septembre 2017



Fondation pour la Recherche Médicale

54 rue de Varenne, 75007 Paris

www.frm.org

SOMMAIRE

MALADIE D'ALZHEIMER : objectif prévention	<u>02</u>
FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE : un contrôle indispensable	<u>03</u>
STRESS CHRONIQUE : à éviter	<u>04</u>
ACTIVITÉ PHYSIQUE : bénéfique à tout âge pour booster le cerveau	<u>05</u>
ALIMENTATION : l'effet protecteur puissant du régime méditerranéen	<u>06</u>
ENTRAÎNEMENT COGNITIF : multiplier les activités de loisir	<u>09</u>
SOCIABILITÉ : le lien nécessaire	<u>10</u>
CONCLUSION	<u>11</u>



MALADIE D'ALZHEIMER : objectif prévention

La maladie d'Alzheimer peut être retardée.

Les chercheurs sont unanimes sur ce point. Face à une maladie incurable, plusieurs études convergent pour affirmer que la prévention peut jouer un rôle primordial ; non pas en empêchant l'apparition des lésions dans le cerveau, mais en retardant l'apparition des symptômes de la maladie, et par conséquent en améliorant la qualité de vie et en repoussant l'âge de la dépendance.

En effet, l'avancée spectaculaire des connaissances au cours des dernières années a permis d'identifier des facteurs de risque, mais aussi de protection vis-à-vis de la maladie. De quoi élaborer des stratégies préventives. Les experts estiment à cet égard qu'un tiers des cas pourraient être évités ou retardés en gardant sous contrôle certains de ces facteurs de risque.

Aussi les scientifiques se préoccupent-ils de valider des approches préventives de la maladie. Ils testent ainsi diverses actions de prévention (régimes alimentaires particuliers,

instauration de programme d'activité physique...) au cours d'études réalisées sur de grandes populations dès les premiers signes cliniques et durant plusieurs années. Leurs effets sur l'évolution de la maladie sont par la suite mesurés. Certaines de ces études, en France et dans le monde, ont commencé à livrer leurs résultats ; c'est sur ceux-ci que s'appuie le présent document.

Cibler les facteurs de risque modifiables.

La maladie d'Alzheimer est multifactorielle : de nombreux facteurs concourent à son apparition. Mais tous ne sont pas modifiables. Au premier plan desquels l'âge, facteur de risque principal : la fréquence de la maladie augmente après 65 ans et subit une hausse importante à partir de 80 ans. Par ailleurs, le terrain génétique joue un rôle dans la susceptibilité individuelle à la maladie. Au même titre que l'âge, c'est un facteur non modifiable.

En revanche, sur cette toile de fond interviennent des facteurs environnementaux,

qui résultent de notre mode de vie. Qu'ils augmentent le risque de maladie d'Alzheimer ou soient protecteurs, ces facteurs sont ceux sur lesquels il est possible d'agir préventivement :

- Les facteurs de risques cardiovasculaires (tabagisme, hypertension artérielle, diabète, cholestérol, stress...)
- Les facteurs protecteurs (exercice physique, niveau élevé d'éducation, stimulation cérébrale, interactions sociales, bon équilibre alimentaire).

Un esprit sain dans un corps sain.

Avoir une alimentation équilibrée de type méditerranéen, pratiquer une activité physique régulière, surveiller son taux de cholestérol, traiter son diabète et sa tension artérielle, conserver des activités stimulantes qui nécessitent organisation, planification, initiatives, maintenir le lien social avec son entourage : en adoptant tôt un mode de vie qui permet de maintenir la forme physique et intellectuelle, il est à la portée de chacun de retarder de plusieurs années le déclin cognitif lié à la maladie d'Alzheimer.

FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE :

un contrôle indispensable

L'impact négatif important des facteurs de risque cardiovasculaire sur l'apparition de la maladie d'Alzheimer a été rapporté depuis longtemps, sans que l'on n'en connaisse encore les mécanismes. Agissent-ils directement, en endommageant les vaisseaux du cerveau, ce qui aggraverait du même coup les atteintes liées à la maladie ? Ou leur rôle est-il indirect, en fragilisant le cerveau vis-à-vis de la pathologie ?

La réponse sera certainement apportée dans les années à venir mais, quoiqu'il en soit, surveiller et traiter ces facteurs de risque cardiovasculaire est la priorité dans la stratégie préventive contre la maladie d'Alzheimer. Quels sont-ils ?

▪ **Hypertension artérielle** : avec l'augmentation anormale de la pression du sang sur la paroi des artères, celles-ci s'abîment, tandis que le cœur travaille plus et s'affaiblit. Des études¹ ont montré que les traitements hypertenseurs protégeaient des personnes âgées du déclin cognitif.

▪ **Hypercholestérolémie** : il s'agit d'un taux anormalement élevé de cholestérol dans le sang. Lorsqu'il est en excès, il se dépose sur la paroi des artères, entraînant la formation de plaques d'athérome qui sont à l'origine des accidents cardiovasculaires comme l'infarctus ou l'accident vasculaire cérébral.

▪ **Hypertriglycéridémie** : il s'agit d'un taux anormalement élevé de triglycérides (composants des lipides) dans le sang, qui signe aussi un risque cardiovasculaire. Ce risque est majoré si elle se combine avec une hypercholestérolémie.

▪ **Diabète** : cette pathologie, définie par une augmentation chronique du taux de sucre dans le sang, endommage la paroi des artères. C'est un facteur de risque cardiovasculaire bien documenté, aussi est-il crucial de le traiter.

▪ **Tabagisme** : le risque cardiovasculaire constitue le premier risque du tabagisme, avant le risque de cancer du poumon. À court terme, les composants de la fumée favorisent en effet la formation de plaques d'athérome et de caillots dans les vaisseaux sanguins, ainsi que l'apparition de troubles du rythme cardiaque. À plus long terme, ils abîment progressivement les artères.

▪ **Consommation excessive d'alcool** : une consommation quotidienne modérée de vin est considérée comme bénéfique (cf. p.6 « *Alimentation* »). En revanche, au-delà de trois verres de vin par jour chez l'homme et

de deux verres de vin par jour chez la femme, le risque cardiovasculaire augmente.

▪ **Surpoids, obésité** : un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 indique un surpoids ; au-delà de 30, il définit l'obésité. Ces facteurs contribuent à augmenter la tension artérielle et la glycémie (taux de sucre dans le sang : cf. Diabète).

▪ **Stress** : le stress chronique favorise l'hypertension artérielle, il est donc important d'apprendre à le gérer (cf. p.4 « *Stress chronique* »).

▪ **Sommeil** : un sommeil de trop courte durée serait comme associé au surpoids, l'obésité ou l'hypertension, tous trois facteurs de risque cardiovasculaire. Les troubles du sommeil doivent amener à consulter. Un sommeil de qualité, en revanche, a un effet cardioprotecteur avéré.

¹ Kloppenborg RP. *Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review.* Eur J Pharmacol. 2008 May 6;585(1):97-108. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.02.049.

RÉSUMÉ des facteurs de risque cardiovasculaire

- Hypertension artérielle
- Hypercholestérolémie
- Hypertriglycéridémie
- Diabète
- Tabagisme
- Consommation excessive d'alcool
- Surpoids, obésité
- Stress
- Sommeil



STRESS CHRONIQUE : à éviter

Le stress est une réaction physiologique de l'organisme face à certaines situations de danger (immobilisation, course, combat, etc.). Normalement limité dans le temps, il est caractérisé par la production d'hormones du stress, les hormones glucocorticoïdes : adrénaline et cortisol.

Ponctuellement bénéfique, le stress, lorsqu'il devient chronique, a des répercussions négatives sur la santé cardiovasculaire. Il est notamment responsable d'hypertension artérielle. De plus, des études² ont montré que le stress chronique, qu'il soit professionnel ou social, favorise l'émergence de la maladie d'Alzheimer.

Des liens directs ont été pointés entre les hormones glucocorticoïdes et les dépôts amyloïdes et une grande étude suédoise³, menée sur 35 ans auprès de 1 400 femmes, a conclu que **le risque de développer une démence après une période de stress est 65 % plus élevé qu'en absence de stress.**

Il paraît par conséquent intéressant d'essayer de contenir le stress. De nombreuses approches peuvent être envisagées, le tout étant de trouver celle adaptée à son propre cas.

QUELQUES PISTES POUR GÉRER SON STRESS :

- ◆ Identifier la source de son stress pour pouvoir ensuite s'en détacher.
- ◆ Apprendre la respiration abdominale.
- ◆ Pratiquer le yoga, la méditation, le tai-chi, etc.
- ◆ S'évader du quotidien régulièrement : activités, sport, amis, voyages, etc.
- ◆ Privilégier un sommeil de qualité : avoir un rythme veille/sommeil régulier.
- ◆ Pratiquer une activité calme avant le coucher pour favoriser l'endormissement.

² Rothman SM, Mattson MP. *Adverse stress, hippocampal networks, and Alzheimer's disease.* Neuromolecular Med. 2010 Mar;12(1):56-70. doi: 10.1007/s12017-009-8107-9.

³ Johansson L. *Common psychosocial stressors in middle-aged women related to longstanding distress and increased risk of Alzheimer's disease: a 38-year longitudinal population study.* BMJ Open 2013;3:e003142. doi:10.1136/bmjopen-2013-003142.

ACTIVITÉ PHYSIQUE : bénéfique à tout âge pour booster le cerveau

Dans un objectif global de santé publique et de lutte contre les maladies chroniques, le Plan national nutrition santé (PNNS) recommande une activité physique modérée (équivalent à de la marche rapide) quotidienne de 30 minutes sur 5 jours de la semaine. Cette même recommandation peut désormais être prodiguée en prévention de la maladie d'Alzheimer. En effet, les études scientifiques se succèdent et convergent toutes dans la même direction : l'exercice physique est bénéfique à tout âge et réduit la probabilité de déclarer la maladie d'Alzheimer et de subir un déclin cognitif.

De plus, pratiquer une activité physique quotidienne s'avère bénéfique à chacun des stades de la maladie : en prévention primaire, avant les premiers symptômes de la maladie, dont elle retarde l'apparition ; en prévention secondaire, au stade léger, et même en prévention tertiaire, au stade de la démence, où elle contribue à améliorer les performances cognitives.

Une étude américaine très récente⁴, ayant suivi durant 5 ans presque 900 personnes âgées en moyenne de 78 ans, a conclu que quel que soit le sport, l'exercice ou l'activité (la marche, le jardinage, la danse...),

les personnes âgées physiquement actives présentent un plus grand volume de matière grise dans les zones du cerveau responsables de la mémoire, de l'apprentissage et de l'exécution des tâches cognitives complexes. L'augmentation du volume de matière grise est corrélée avec l'intensité de l'activité physique. De plus, les personnes avec la dépense énergétique la plus élevée voient leur probabilité de développer la maladie d'Alzheimer divisée par 2 au bout de ces 5 ans.

’ Quel que soit son âge et sa condition physique, il est indispensable de pratiquer une activité physique. C’est aujourd’hui un facteur protecteur avéré contre la maladie d’Alzheimer. ‘

⁴ Cyrus A. Raji, David A. Merrill, Harris Eyre, Sravya Mallam, Nare Torosyan, Kirk I. Erickson, Oscar L. Lopez, James T. Beckere, Owen T. Carmichael, H. Michael Gach, Paul M. Thompson, W.T. Longstreth, Jr., Lewis H. Kuller. *Longitudinal Relationships between Caloric Expenditure and Gray Matter in the Cardiovascular Health Study*. J Alzheimers Dis. March 2016. DOI: 10.3233/JAD-160057

ALIMENTATION : l'effet protecteur puissant du régime méditerranéen

On connaissait depuis longtemps l'efficacité du régime méditerranéen sur la diminution du risque cardiovasculaire ; des études récentes^{5,6}, de 2015, viennent de mettre en lumière son effet hautement protecteur sur le déclin cognitif. Ainsi, une observance rigoureuse de ce régime diminue de 54 % le risque de développer la maladie d'Alzheimer.

En plus de participer à la bonne santé vasculaire, ce régime diététique apporte en effet de nombreux antioxydants. Or ces molécules participent à la diminution de l'inflammation, qui est une caractéristique des lésions de la maladie d'Alzheimer.

■ En quoi consiste le régime méditerranéen ?

Encore appelé régime crétois, il se compose d'huile d'olive, de fruits et de légumes, de noix et de céréales en grandes quantités, de poisson quotidiennement, de volaille en quantité modérée et d'un faible apport en produits laitiers, en viande rouge et en produits sucrés. Du vin accompagne le repas en petite quantité.

■ Une variante : le régime MIND

Il s'agit d'un hybride entre le régime méditerranéen et un autre régime appelé DASH, élaboré contre l'hypertension artérielle. Tous deux avaient en effet été précédemment liés à une réduction des risques d'hypertension, de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral ainsi qu'à une protection contre la démence.

Les régimes méditerranéens et MIND ont été testés en parallèle dans la même étude.

Résultat : **le régime MIND est tout aussi efficace en prévention du déclin cognitif, il fait baisser de 53 % le risque de développer la maladie d'Alzheimer** selon cette étude. Mais il présente en plus des atouts de taille : il est plus facile à suivre que le régime méditerranéen et, à la différence de ce dernier, qui demande une adhésion parfaite pour observer les résultats protecteurs, une observance moindre réduit quand même le risque de déclarer la maladie de 35 %.

Enfin, ces régimes alimentaires sont d'autant plus efficaces qu'ils sont suivis au long cours.



⁵ Pelletier A et al. *Mediterranean diet and preserved brain structural connectivity in older subjects*. *Alzheimers Dement*. 2015 Sep;11(9):1023-31. doi: 10.1016/j.jalz.2015.06.1888.

⁶ Morris MC et al. *MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease*. *Alzheimers Dement*. 2015 Sep;11(9):1007-14. doi: 10.1016/j.jalz.2014.11.009.

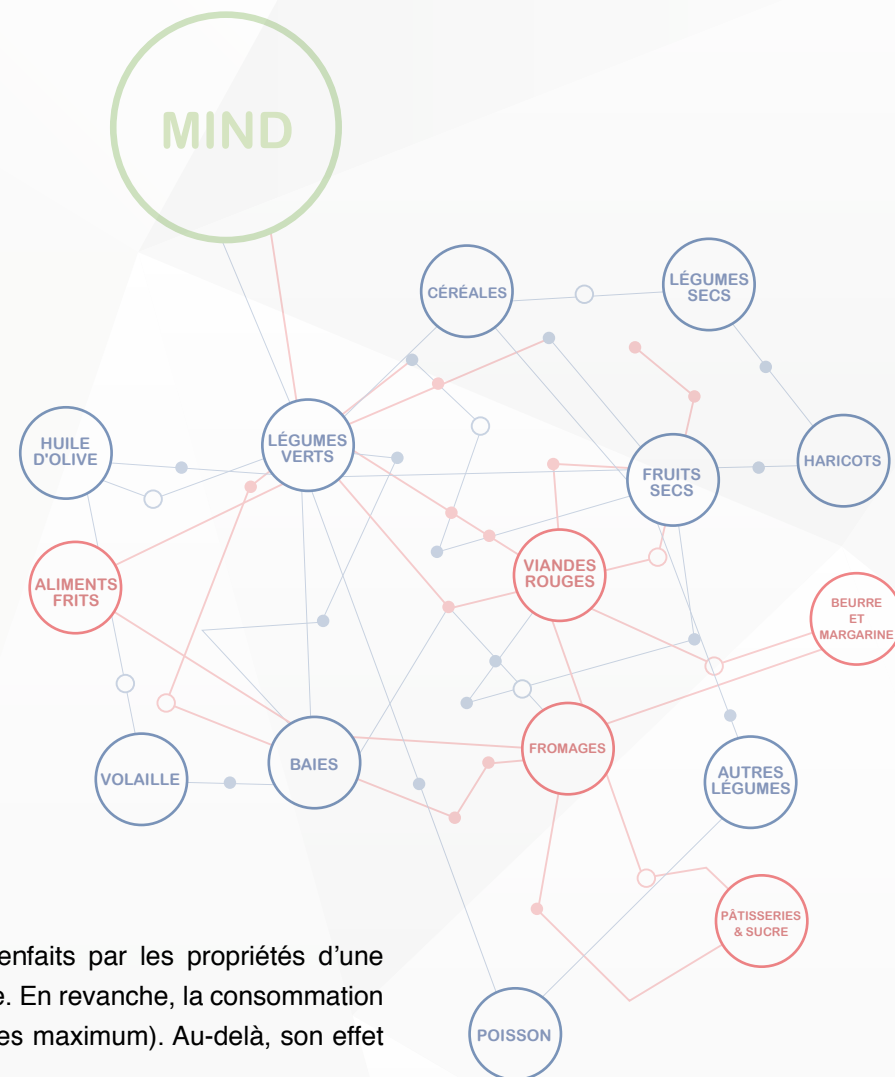
Quelles sont les composantes du régime MIND ?

Il comporte 15 composantes diététiques : 10 groupes d'aliments protecteurs pour le cerveau et 5 « malsains », à éviter.

◆ **Les aliments protecteurs** (une portion est l'équivalent de 80 à 100 grammes) :

- ◆ L'huile d'olive : elle doit être la principale huile utilisée.
- ◆ Les céréales complètes : au moins 3 portions par jour.
- ◆ Les légumes verts à feuilles (choux, épinards, blettes...) : au moins 6 portions par semaine.
- ◆ Les fruits secs oléagineux (noisettes, amandes, noix...) : au moins 5 portions par semaine.
- ◆ Les légumes secs : plus de 3 portions par semaine.
- ◆ Les haricots : en alternance avec les noix (au moins 2 portions par semaine).
- ◆ Les baies (myrtilles, fraises, framboises...) : au moins 2 portions par semaine.
- ◆ La volaille : au moins 2 portions par semaine.
- ◆ Le poisson : au moins une portion par semaine.
- ◆ Les autres légumes : au moins 1 portion par jour avec une salade.
- ◆ Un verre de vin par jour.

Concernant la consommation de vin, des études récentes^{7,8} expliquent ses bienfaits par les propriétés d'une molécule antioxydante, appelée **resvératrol**, contenue dans la peau du raisin rouge. En revanche, la consommation de vin doit être modérée (2 verres par jour pour les femmes et 3 pour les hommes maximum). Au-delà, son effet devient au contraire toxique pour le cerveau.

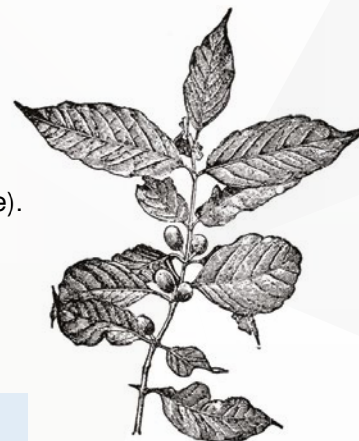


⁷ Kodali M. *Resveratrol prevents age-related memory and mood dysfunction with increased hippocampal neurogenesis and microvasculature, and reduced glial activation*. Sci Rep. 2015 Jan 28;5:8075. doi: 10.1038/srep08075.

⁸ Braidly N. *Resveratrol as a Potential Therapeutic Candidate for the Treatment and Management of Alzheimer's Disease*. Current Topics in Medicinal Chemistry June, 2016 DOI: 10.2174/1568026616666160204121431

◆ Les aliments à éviter (riches en acides gras saturés) :

- ◆ Les viandes rouges.
- ◆ Le beurre et la margarine (moins d'une cuillère à café par jour).
- ◆ Le fromage (moins d'une portion par semaine).
- ◆ Les aliments frits et de restauration rapide (moins d'une portion par semaine).
- ◆ Les pâtisseries et les aliments sucrés (moins de 5 portions par semaine).



LA CAFÉINE

Depuis quelques années, la caféine fait l'objet d'un intérêt particulier en matière de prévention de la démence. En effet, différentes études^{9,10}, suggèrent que, dans le cadre d'une consommation régulière et modérée, elle a un effet protecteur contre la maladie d'Alzheimer.

En 2014, une équipe de recherche française a confirmé¹¹, dans un modèle de souris mimant la dégénérescence neuronale de la maladie d'Alzheimer, que la caféine protégeait la mémoire, limitait les modifications de la protéine Tau (une protéine qui s'accumule sous forme anormale dans les neurones et conduit à leur destruction dans la maladie d'Alzheimer) ainsi que l'inflammation des neurones.

Dans l'attente de la compréhension des mécanismes d'action de la caféine, certains chercheurs recommandent de ne pas augmenter sa dose journalière de café. Une consommation excessive pourrait, a contrario, avoir des impacts négatifs sur la capacité cognitive.

LA VITAMINE D

Une récente étude menée auprès de 916 participants sains pendant 12 mois a montré que le risque de maladie d'Alzheimer était augmenté par 3 chez ceux qui avaient une carence ou une insuffisance en vitamine D. Maintenir un taux sanguin en vitamine D satisfaisant pourrait permettre de prévenir ou retarder la maladie d'Alzheimer et autres démences.¹²

⁹ Cao C. et al. *High Blood Caffeine Levels in MCI Linked to Lack of Progression to Dementia*. J Alzheimers Dis. 2012, 30(3): 559-572.

¹⁰ Laurent C et al. *Beneficial effects of caffeine in a transgenic model of Alzheimer's disease-like tau pathology*. Neurobiol Aging 2014 Sep;35(9):2079-90. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.027.

¹¹ <http://presse.inserm.fr/cafeine-et-maladie-dalzheimer-un-lien-avec-la-proteine-tau/12117/>

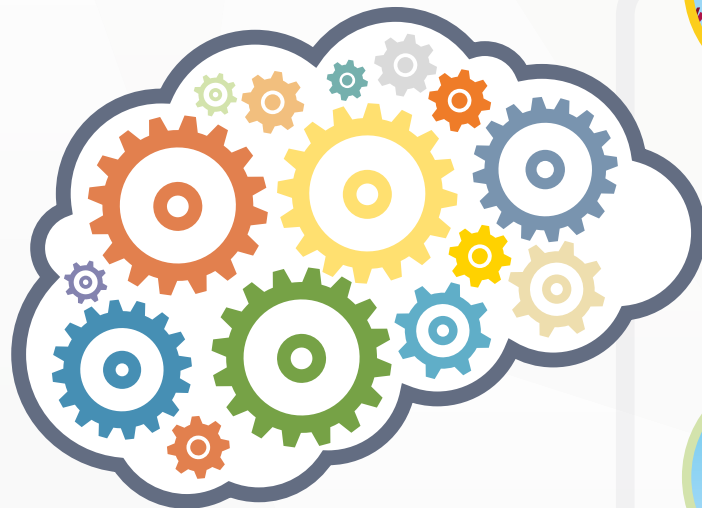
¹² Fearf C, et al. *Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults*. Alzheimers Dement. 2017 May 9. pii: S1552-5260(17)30138-3. doi: 10.1016/j.jalz.2017.03.003.

ENTRAÎNEMENT COGNITIF : multiplier les activités de loisir

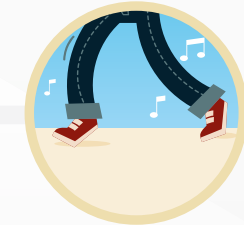
Rien de tel pour « muscler » le cerveau que de continuer à stimuler sa réflexion et à apprendre tout au long de la vie. Le processus ? Induire le développement d'une « réserve cognitive », un réseau dense de neurones qui permettrait de compenser plus longtemps les lésions induites par la maladie d'Alzheimer.

Si l'on pense immédiatement aux mots croisés, aux sudokus et autres jeux de grille, souvent évoqués dans cette optique, il existe de nombreuses autres activités qui favorisent la stimulation cérébrale. Toutes les activités de loisir peuvent être bénéfiques et agir en complémentarité, chacune stimulant les capacités cognitives de manière différente :

- ◆ Le jardinage : une activité qui allie exercice physique et planification des tâches (en fonction des saisons, de la météo, de la configuration du terrain, etc.).
- ◆ Les voyages : organisation, planification, découverte d'un endroit inconnu, adaptation, autant de tâches stimulantes.
- ◆ La lecture : à ne pas négliger, car c'est l'un des exercices intellectuels qui sollicite le plus le cerveau.
- ◆ La musique.
- ◆ La danse.
- ◆ Les jeux de société, etc.



Pour étayer l'argument en faveur de la pratique d'un hobby ou l'implication dans des activités sociales ou sportives, une étude américaine¹³ a montré, lors d'un suivi de 250 personnes âgées, qu'avoir un but dans la vie est associé de façon significative à une meilleure fonction cognitive et à une réduction des agrégats protéiques responsables de la destruction des neurones.



¹³ Boyle PA et al. *Effect of a Purpose in Life on Risk of Incident Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment in Community-Dwelling Older Persons*. Arch Gen Psychiatry 2010 Mar; 67(3): 304–310. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.208

SOCIABILITÉ : le lien nécessaire

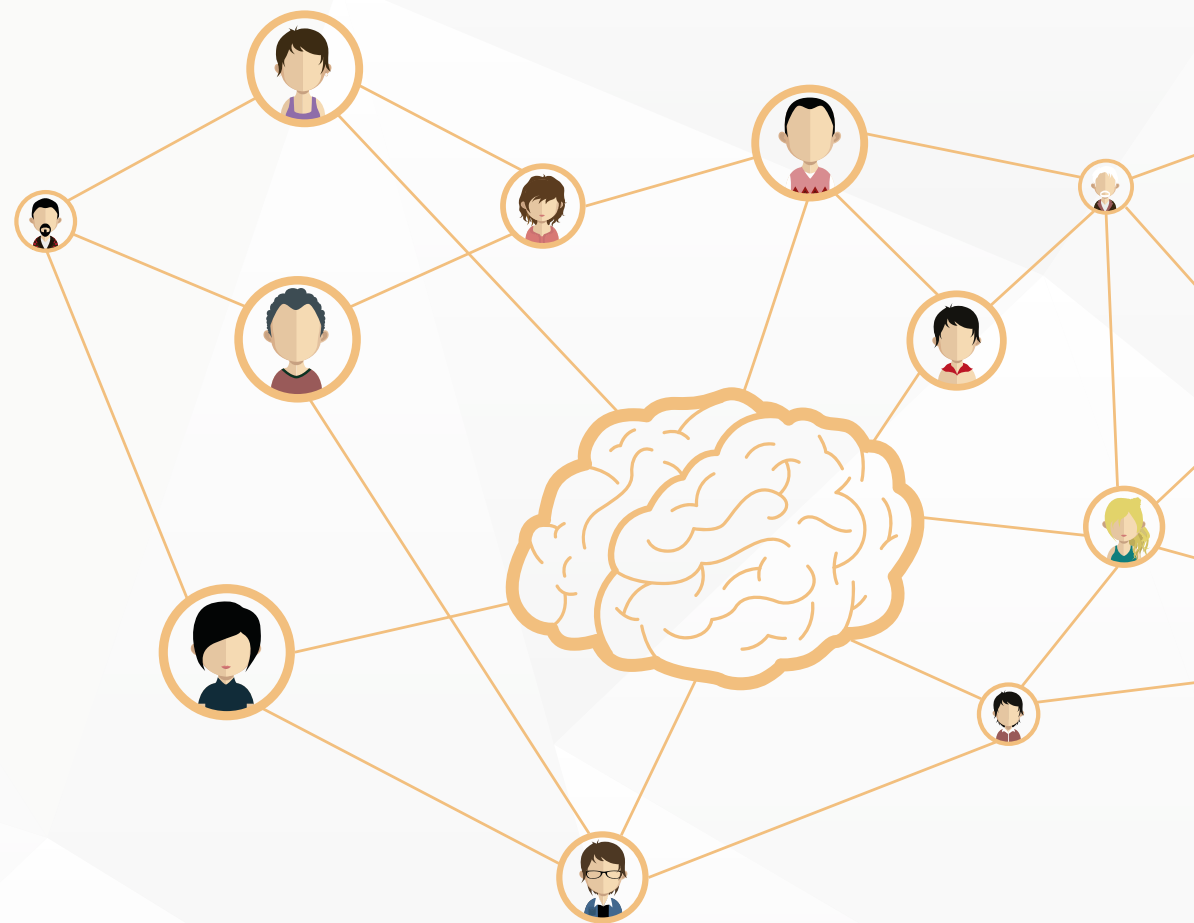
L'importance des relations sociales est mise en avant dans les recommandations qui visent à prévenir l'apparition de la maladie d'Alzheimer. En effet, l'interaction avec autrui sollicite le cerveau. Tout d'abord via le langage, mais aussi parce qu'elle nécessite de s'adapter, de partager ses connaissances et demande de l'organisation.

Ces bénéfices sont soulignés par des études qui montrent que les symptômes de la maladie ont **tendance à apparaître plus tardivement chez les personnes qui ont travaillé le plus longtemps**. Or, en plus de solliciter les capacités cognitives, le travail implique nécessairement la sociabilité.

Avoir une vie sociale active tout au long de la vie.

Une fois à la retraite, il est crucial de continuer à maintenir des relations sociales : famille, amis, clubs, sport, autant d'occasions de stimuler son cerveau et préserver son autonomie !

Mais cette question est aussi une affaire de responsabilité collective. À ce titre, les politiques préventives commencent en France à intégrer la question du lien social. Des collectivités locales prennent en charge son organisation grâce à des réseaux d'entraide structurés, (opérations étudiants-seniors par exemple), ou grâce à des structures et habitats dédiés, comme les résidences intergénérationnelles.



¹⁴ Karp A. *Mentally stimulating activities at work during midlife and dementia risk after age 75: follow-up study from the Kungsholmen Project*. Am J Geriatr Psychiatry 2009 Mar;17(3):227-36. doi: 10.1097/JGP.0b013e318190b691.

¹⁵ Dufouil C. *Older age at retirement is associated with decreased risk of dementia*. Eur J Epidemiol 2014 May;29(5):353-61. doi: 10.1007/s10654-014-9906-3.

CONCLUSION

La maladie d'Alzheimer est une maladie multifactorielle et, à ce titre, une prévention destinée à retarder l'apparition des symptômes passe par des interventions sur les différents facteurs de risque et les facteurs protecteurs connus à ce jour ; ce que les experts appellent des « interventions multidomaines ».

Des études en France et à l'international sont actuellement en cours pour évaluer précisément l'efficacité d'interventions multidomaines. Devant les premiers résultats prometteurs obtenus pour retarder le déclin cognitif, des salles d'interventions multidomaines ont été aménagées dans certains hôpitaux (la

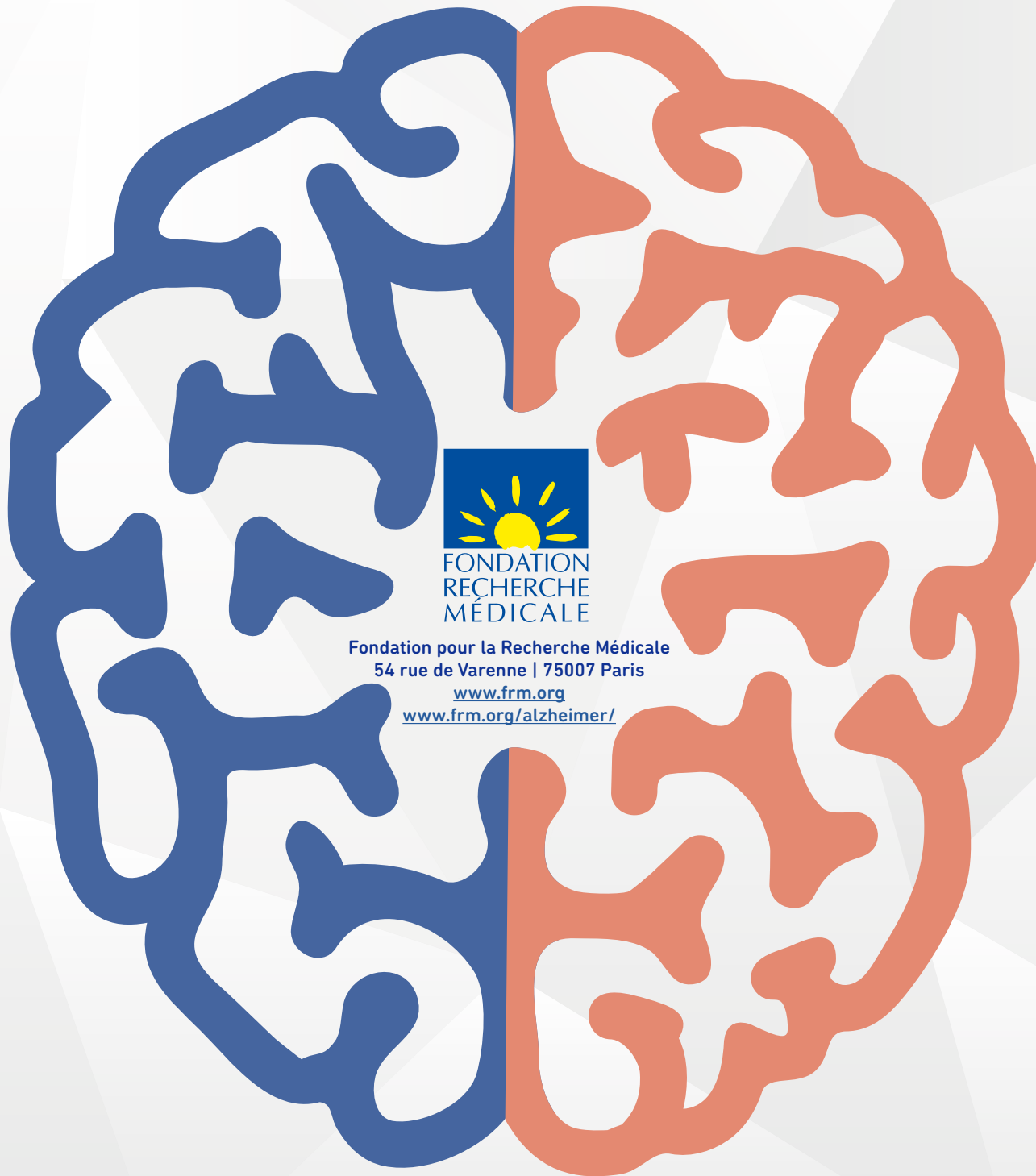
première au Gérontopôle de Toulouse, en 2015). Dans ces lieux sont organisés à la fois des programmes d'exercices physiques, d'exercices cognitifs et d'exercices nutritionnels.

Au quotidien, certains enseignements peuvent être tirés des études déjà réalisées : **il s'agit, pour tout un chacun, d'adopter le plus tôt possible un mode de vie sain qui favorise le maintien de la condition physique et mentale.**

Au premier chef, la surveillance étroite et la correction des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, taux de cholestérol, diabète, etc.) sont une priorité à tout âge.

Les facteurs psychosociaux, quant à eux, s'exercent au long terme. Par ailleurs, alimentation équilibrée, exercice physique, diminution du niveau de stress, arrêt du tabagisme, consommation modérée d'alcool, stimulation de la réserve cognitive : pour être efficaces, ces mesures préventives d'hygiène de vie doivent trouver leur place dès la quarantaine, même si, à tout âge, elles s'avèrent bénéfiques. Les dernières recherches tendent à montrer que plus leur mise en pratique est longue, meilleure est la protection vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer.

En résumé, pour profiter le plus longtemps possible de capacités cognitives préservées, il s'agit de suivre un régime alimentaire sain de type méditerranéen et de diversifier ses activités cérébrales, physiques et sociales.



FONDATION
RECHERCHE
MÉDICALE

Fondation pour la Recherche Médicale

54 rue de Varenne | 75007 Paris

www.frm.org

www.frm.org/alzheimer/