

L'inflammation pourrait-elle être un précurseur de la Maladie d'Alzheimer ?

Par *mogirard*

Créé le 07/12/2018 - 00:00

Edito : L'inflammation pourrait-elle être un précurseur de la Maladie d'Alzheimer ?

Jeudi, 06/12/2018 - 23:00 [0 commentaire](#)

- [Diminuer la police](#)
- [Augmenter la police](#)
- [Imprimer](#)
- [Version PDF](#)

-
-
-
-

[Tweeter](#)

5 avis :



[zoom](#)

La maladie d'Alzheimer représente, avec le cancer, le diabète et les maladies cardiovasculaires, l'un des grands défis scientifiques et médicaux de ce siècle. Le nombre de malades d'Alzheimer devrait en effet passer, sous l'effet du vieillissement inexorable de la population mondiale, de 40 à 67 millions dans le monde d'ici 2050. Avec au moins 85 000 décès par an, les autorités de santé américaines estiment que la maladie d'Alzheimer est déjà devenue la sixième cause de mortalité aux Etats-Unis en représentant 3,6 % de tous les décès en 2014 et son taux de mortalité a augmenté de 55 % depuis 20 ans aux Etats-Unis.

Mais en 2017, une étude épidémiologique rigoureuse menée aux Etats-Unis par le Docteur Bryan James sur 2 566 personnes âgées de 65 ans et plus (avec une moyenne d'âge de 78 ans) a montré qu'en réalité, le nombre de décès annuels provoqués par cette maladie serait d'au moins 500 000 personnes, soit un taux six fois plus élevé que celui admis jusqu'à présent. En France, cette terrible pathologie touche à présent 900 000 personnes et concerne 225 000 nouveaux cas par an. Dans notre pays également, la mortalité réelle due à cette maladie serait largement sous-estimée et 100 000 personnes pourraient décéder chaque année de cette pathologie.

En dépit d'un effort considérable de la recherche mondiale, on ne connaît toujours pas les causes exactes de cette maladie dévastatrice, dont l'incidence est multipliée par vingt entre 65 et 90 ans, bien qu'elle ne soit pas une conséquence normale du vieillissement. Grâce à une vaste étude publiée en octobre 2013 dans le cadre du consortium international I-GAP (International genomics of Alzheimer project), on sait aujourd'hui qu'au moins une vingtaine de gènes de prédisposition peuvent venir, chez certaines personnes, interagir avec une multitude d'autres facteurs environnementaux, métaboliques, immunitaires, sociaux et culturels, augmenter les risques de développer cette maladie (Voir [INSERM](#)). Mais ces facteurs génétiques ne semblent pas avoir un poids déterminant dans le déclenchement de cette pathologie neurodégénérative.

En août 2015, une équipe sino-américaine dirigée par le Professeur Wei Xu, neurologue du Centre sur la mémoire et l'âge de l'Université de Californie, à San Francisco, a réalisé une gigantesque méta-analyse qui a passé au crible 351 études publiées entre 1968 et 2014. Ce travail salué par la communauté scientifique internationale a permis de dégager neuf facteurs de risque que l'on retrouve dans neuf cas d'Alzheimer sur dix : l'obésité, le tabagisme, l'athérosclérose des artères carotides, le diabète de type 2, un faible niveau d'éducation, la dépression, l'hypertension artérielle, un taux d'homocystéine élevé dans le sang et enfin une fragilité générale (Voir [BMJ](#)).

Soulignons également que récemment une nouvelle piste très intéressante, et dont le rôle semble avoir largement été sous-estimé jusqu'à présent, ne cesse de gagner du terrain comme acteur possible favorisant l'apparition de la maladie d'Alzheimer : celle d'une inflammation chronique provoquée par un agent pathogène, bactérie ou virus.

En 2016, des chercheurs britanniques du Kings College London et de l'Université de Southampton ont suivi durant 6 mois l'état de la santé dentaire de 60 patients atteints de démence légère ou modérée. Cette étude a montré que la présence de la maladie des gencives au début de l'étude n'était pas liée à l'état cognitif des participants, mais qu'elle était en revanche fortement associée à un déclin cognitif, puisque celui-ci se voyait multiplié par six à l'issue de l'étude, pour les patients dont la santé dentaire s'était détériorée.

En août 2017, des scientifiques taiwanais de l'Université médicale de Chung Shan, conduits par le Professeur Chang-Kai Chen ont, pour leur part, découvert que la parodontite, qui se caractérisait par une inflammation des gencives, pouvait altérer d'autres fonctions du corps, notamment le cerveau (Voir [BMC](#)). En effet, selon ces recherches qui ont porté sur 9 291 patients nouvellement diagnostiqués avec une parodontite, entre 1997 et 2004, les patients atteints de parodontite depuis 10 ans avaient une prévalence plus élevée d'hyperlipidémie, de dépression, de lésions cérébrales traumatiques et de risques d'AVC. Ces travaux ont par ailleurs montré que la parodontite augmentait également les niveaux de cytokines pro-inflammatoires. Ces recherches confirment donc l'hypothèse selon laquelle l'inflammation cérébrale chronique provoquée par la parodontite peut finir par favoriser le développement de la maladie d'Alzheimer.

Enfin, il y a quelques semaines, une nouvelle étude américaine conduite par le Professeur Watanabe, professeur de parodontie à la faculté de médecine dentaire de l'Illinois, a confirmé les effets d'une bactérie parodontale sur le développement des maladies neurodégénératives comme celle d'Alzheimer (Voir [PLOS](#)). "D'autres études ont démontré une association étroite entre parodontite et déficience cognitive, mais c'est la première étude à montrer que l'exposition à une bactérie parodontale entraîne la formation de plaques séniles qui accélèrent le développement de la neuropathologie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer", précise le Docteur Keiko Watanabe.

Afin d'étudier le lien entre les bactéries parodontales et les maladies neurodégénératives, l'équipe du

Docteur Watanabe a provoqué chez dix souris une parodontite chronique caractérisée par des lésions des tissus mous et une perte osseuse dans la cavité buccale. Dix autres souris ont constitué un groupe-témoin. Après une exposition de cinq mois à la bactérie, les chercheurs ont étudié le tissu cérébral des souris et comparé leur santé. Ils ont alors pu constater que les souris exposées de manière chronique à la bactérie présentaient des quantités sensiblement plus importantes de protéines bêta-amyloïde dans leur cerveau, ainsi qu'un plus grand nombre de neurones touchés par la dégénérescence.

Par ailleurs, ces chercheurs ont pu retrouver des traces de la bactérie parodontale dans le tissu cérébral des souris. "Notre étude montre non seulement qu'il y a migration des bactéries de la bouche au cerveau, mais également qu'une infection chronique conduit à des effets neuronaux similaires à ceux de la maladie d'Alzheimer", explique le Docteur Watanabe. L'étude souligne que ces résultats sont d'autant plus robustes que les souris utilisées n'étaient pas des rongeurs génétiquement modifiés pour exprimer plus fortement les gènes de la maladie d'Alzheimer, mais des souris sauvages. Pour le Docteur Watanabe, ces résultats montrent à quel point il est important de mieux comprendre la causalité et les facteurs de risques du développement de la maladie d'Alzheimer pour sortir de l'impasse actuelle et proposer aux malades de nouvelles voies thérapeutiques.

Autre découverte importante : en juin dernier, des scientifiques du Centre de recherche sur les maladies neurodégénératives de l'Université d'État de l'Arizona et leurs collègues de l'Icahn School of Medicine de Mount Sinai à New-York, ont découvert que deux souches du virus humain de l'Herpes (***Herpesviridae***) (HHV) de type 6A et 7 ? à distinguer de l'herpès buccal ou génital de type 1 ou 2 ? ont été trouvées post mortem dans des cerveaux de patients atteints de la pathologie d'Alzheimer, à un niveau significativement plus élevé que dans des cerveaux de sujets non malades (Voir [Neuron](#)).

Dans ces recherches, les scientifiques ont analysé à l'aide de puissants outils informatiques les données massives provenant de 622 échantillons de cerveaux ayant les caractéristiques neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer et les ont comparées à celles de 322 cerveaux non malades. Le résultat de cette analyse a montré la présence de niveaux significativement plus élevés d'ADN de virus de l'herpès humain (HHV) types 6A et 7 dans les cerveaux neuropathologiques, par rapport aux cerveaux sains.

Cette étude confirme d'autres travaux, comme ceux menés par l'Université de Manchester, qui avaient déjà montré que la maladie d'Alzheimer pouvait être une maladie causée par une forme lente de virus comme celui de l'herpès. La professeure Itzhaki, chercheuse à l'Université de Manchester depuis 25 ans, a en effet montré que les boutons de fièvre sont plus fréquents chez les porteurs de la variante de gène "APOE-?4". Or cette même variante de gène augmente les risques de maladie d'Alzheimer. Selon cette chercheuse, le virus de l'herpès pourrait être à l'origine d'au moins la moitié des cas de maladie d'Alzheimer. Dans ses recherches, elle a découvert qu'un des virus de l'herpès, le HSV1 provoquait des dépôts de plaques de protéines entre les neurones, caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

L'ensemble de ces études épidémiologiques confortent l'hypothèse d'une corrélation entre les personnes infectées par le virus HSV1 et celles atteintes par la maladie d'Alzheimer. Ces études ont également montré qu'en administrant un traitement antiviral aux personnes infectées par l'herpès, on constate, pour celles qui sont touchées par la maladie d'Alzheimer, un ralentissement de la progression de cette pathologie.

Il est intéressant de rapprocher ces travaux d'une théorie proposée par des chercheurs de l'Université d'Adélaïde (Australie). Selon cette théorie, les maladies neuro-dégénératives sont causées par une ?auto-inflammation?. Cette inflammation chronique très progressive finirait par provoquer la mort des neurones, et serait la cause commune aux principales maladies neuro-dégénératives, notamment Alzheimer, la maladie de Huntington et la maladie de Parkinson.

Il semble donc que les facteurs amplifiant l'inflammation augmentent aussi le risque de développer des maladies neuro-dégénératives. Parmi ces facteurs, on trouve le surpoids, le syndrome métabolique, l'hypertension, le cholestérol, le diabète, le tabagisme, un régime alimentaire riche en acides gras saturés et en viande rouge, mais également certains facteurs environnementaux, comme la pollution atmosphérique, ou encore l'exposition à certaines substances chimiques. A l'opposé, les facteurs limitant l'inflammation semblent conférer une certaine protection contre ces maladies neuro-dégénératives. C'est le cas pour l'activité physique, le régime méditerranéen, le café et le thé, le chocolat, le curcuma, la restriction calorique et la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Fin 2017, une étude dirigée par le Docteur Keenan Walke et réalisée par des chercheurs de la faculté de médecine de l'Université Johns Hopkins à Baltimore est venue conforter cette hypothèse d'une origine inflammatoire de la maladie d'Alzheimer. Ces travaux ont montré que les personnes entre 40 et 60 ans qui présentent des signes d'inflammation chroniques montrent un risque accru de rétrécissement du volume cérébral en vieillissant, surtout dans les parties du cerveau affectées par la maladie d'Alzheimer (Voir [Neurology](#)).

Dans ces recherches, les scientifiques ont testé les niveaux de cinq marqueurs sanguins d'inflammation, dont le taux de globules blancs, de 1.633 personnes âgées en moyenne de 53 ans. Les participants ont été invités à passer, 24 ans plus tard, un scanner du cerveau pour mesurer le volume de plusieurs zones cérébrales et ont également passé des tests de mémoire. Résultat : les sujets ayant des niveaux élevés d'inflammation montraient un rétrécissement cérébral des zones impliquées dans la maladie d'Alzheimer, dont un rétrécissement de 5 % de l'hippocampe. Ils obtenaient également de moins bons scores aux tests de mémoire. Comme le souligne le Docteur Keenan Walker, "**Ces résultats pointent l'inflammation comme un indicateur potentiel précoce d'une dégénérescence du cerveau plus tard dans la vie mais on ne peut pas dire si l'inflammation en est la cause possible ou une réponse à d'autres processus pathologiques**".

Ces découvertes concernant le rôle des processus inflammatoires dans le déclenchement de la maladie d'Alzheimer sont tout à fait cohérentes avec les observations empiriques faites depuis plusieurs années concernant le rôle neuroprotecteur de certaines molécules anti-inflammatoires et l'effet préventif que semblent avoir ces substances, en diminuant ou retardant sensiblement les risques d'Alzheimer. Parmi ces composés, deux ont récemment confirmé leur action étonnante, l'aspirine et la caféine.

L'aspirine, bien qu'elle soit plus que centenaire, n'en finit pas de se voir découvrir de nouvelles indications. Prise régulièrement pendant au moins deux ans, elle permettrait ainsi de prévenir l'apparition de démences et de maladie d'Alzheimer chez certaines personnes âgées. Une équipe américaine de Seattle dirigée par John Breitner a par exemple procédé à l'analyse, pendant trois ans, des différents traitements médicamenteux absorbés par 5 000 patients de plus de 65 ans atteints de démence. Selon ces recherches, la prise régulière, pendant plusieurs années, d'aspirine réduirait de 45 % le risque de maladie d'Alzheimer.

En juillet dernier, une autre étude réalisée par les chercheurs du Rush University Medical Center (Chicago) a montré qu'en administrant de l'aspirine pendant un mois à des souris modèles pour la maladie d'Alzheimer, on provoquait une diminution des plaques amyloïdes en activant les lysosomes, des organites cellulaires qui contiennent des enzymes et servent à éliminer des débris cellulaires (Voir [JNeurosci](#)). Ces travaux ont également montré que la prise d'aspirine augmentait le niveau de protéines TFEB, impliquées dans la production des lysosomes. Il semblerait donc que la prise régulière de faibles doses d'aspirine puisse stimuler la formation des lysosomes, réduire la présence des plaques amyloïdes du cerveau et diminuer, in fine, le risque de maladie d'Alzheimer.

L'étude du Docteur Astrid Nehlig (INSERM U 1129, Strasbourg) a montré, pour sa part, que le risque de développer la maladie d'Alzheimer semble diminué de 60 % chez les personnes qui boivent deux tasses de café par jour (voir [BMJ](#)). Ces travaux confirment d'autres études montrant une relation inverse entre consommation de caféine (dans le limite de 3 à 4 tasses par jour de café) et risque de développer la maladie d'Alzheimer.

L'équipe de David Blum, en collaboration avec des collègues de l'Université de Lisbonne et de Bonn, vient également de démontrer, en juillet dernier, que certains composés de la caféine avaient la capacité de bloquer les récepteurs adénosinergiques A2A et de réduire ainsi les lésions amyloïdes dans le cortex (Voir [Frontiers in Molecular Neuroscience](#)). A la lumière de ces travaux, il semblerait donc que l'utilisation de molécules dérivées de la caféine puisse ouvrir une voie préventive et thérapeutique nouvelle contre la maladie d'Alzheimer.

Alors que depuis trois ans, plusieurs molécules à l'essai n'ont malheureusement pas donné les résultats espérés contre la maladie d'Alzheimer (notamment le solanezumab et le verubecestat), le laboratoire américain Biogen et son partenaire japonais Eisai ont présenté conjointement en juillet dernier les résultats positifs d'un essai clinique réalisé sur 858 patients atteints de la maladie à un stade précoce. Lors de la phase II de l'essai, tous ont été soumis pendant 18 mois à une nouvelle molécule appelée BAN32401. Pour la première fois, les chercheurs ont constaté que ce traitement permettait de ralentir la progression de la maladie chez les patients en réduisant les plaques amyloïdes accumulées dans le cerveau. Mais il n'est pas du tout certain, à ce stade des recherches que ce médicament, qui semble ralentir le déclin cognitif chez les malades et pourrait être disponible d'ici trois ans, soit en mesure de faire régresser Alzheimer lorsque cette maladie est déjà à un stade avancé.

Dans ce contexte scientifique, un effort tout particulier doit être mené pour élargir notre approche de cette pathologie et explorer de nouvelles pistes, tant en matière de prévention que de traitements. Il semblerait, à la lumière des recherches et études que j'ai évoquées, que la lutte ciblée contre certaines bactéries et virus, ainsi que, d'une manière plus générale, la lutte contre l'inflammation chronique, puissent constituer des pistes très prometteuses, à la fois pour mieux prévenir et mieux combattre cette terrible maladie neurodégénérative.

René TRÉGOUËT

Sénateur honoraire

Fondateur du Groupe de Prospective du Sénat

Noter cet article :

Recommander cet article :

-
- [Tweeter](#)
-

- **Nombre de consultations :** 337
- **Publié dans :** [Neurosciences & Sciences cognitives](#)
- **Partager :**

- [Facebook](#)
- [Viadeo](#)
- [Twitter](#)
- [Wikio](#)

[Neurosciences & Sciences cognitives](#) [âge](#) [AINS](#) [Alzheimer](#) [amyloïde](#) [APOE](#) [ARN](#) [aspirine](#) [athérosclérose](#) [AVC](#) [bactérie](#) [café](#) [caféine](#) [calories](#) [cérébral](#) [cerveau](#) [cognitif](#) [cytokines](#) [démence](#) [démographie](#) [dents](#) [dépression](#) [diabète](#) [éducation](#) [environnement](#) [enzyme](#) [gencive](#) [herpès](#) [HHV](#) [homocystéine](#) [hormones](#) [HSV1](#) [Huntington](#) [hypertension artérielle](#) [inflammation](#) [lysosomes](#) [maladie](#) [marqueurs](#) [métabolisme](#) [neurodégénérative](#) [neurones](#) [obésité](#) [Parkinson](#) [parodontite](#) [pathologie](#) [plaques](#) [population](#) [protéines](#) [régime](#) [sang](#) [sclérose](#) [société](#) [tabagisme](#) [vieillesse](#) [virus](#)

URL source: <https://www.rtflash.fr/l-inflammation-pourrait-elle-etre-precuteur-maladie-d-alzheimer/article>