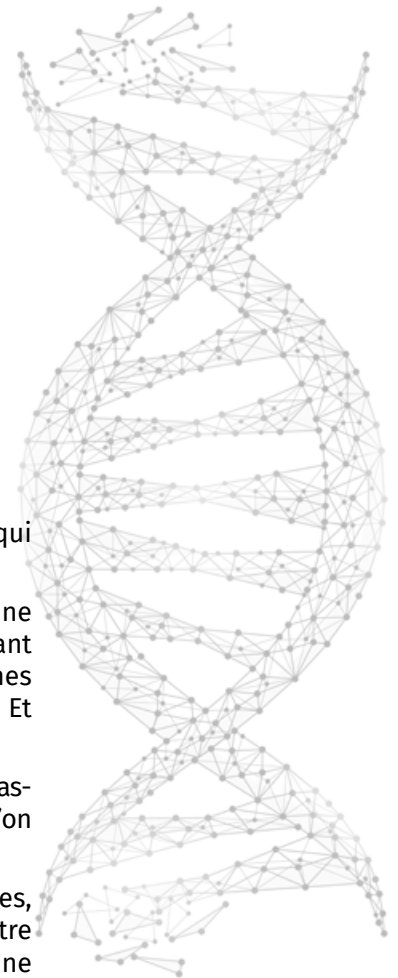




# Les dossiers de **SANTÉ & NUTRITION**

LES NOUVEAUX TRAITEMENTS NATURELS VALIDÉS PAR LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

## **NE LAISSEZ PAS LA MALADIE D'ALZHEIMER VOUS CONDAMNER TOUT CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR POUR MAÎTRISER LES RISQUES**



C'est une révolution dans le monde médical ! Bientôt, ce n'est plus votre médecin qui vous diagnostiquera la maladie d'Alzheimer mais... un **robot**.

Vous avez bien lu. Une équipe de chercheurs italiens a récemment mis au point une intelligence artificielle (IA) capable de détecter la maladie d'Alzheimer dix ans avant l'apparition des premiers symptômes\* ! L'IA a été formée pour reconnaître les signes de déficience cognitive légère pouvant entraîner à terme une maladie d'Alzheimer. Et l'analyse est juste dans 84 % des cas !

Cette découverte aurait toutes les chances de nous donner de l'espoir... si la médecine classique n'était pas si impuissante face à la maladie d'Alzheimer. Si elle ne vous disait pas qu'on « ne peut rien faire pour prévenir la maladie » et qu'« aucun traitement n'est efficace ».

Il est vrai que les causes qui peuvent se cacher derrière Alzheimer sont nombreuses, comme le montre le Dr Curtay dans ce numéro. Mais il révèle aussi que la plupart d'entre elles peuvent être maîtrisées, et que vous avez donc toutes les cartes en main pour ne pas sombrer dans la démence.

*Samira Leroux*

*Vous pouvez accéder à la première partie du grand dossier sur la maladie d'Alzheimer en vous rendant à l'adresse suivante :*

<https://sni.media/OkeY>

\* N. Amoroso, M. La Rocca, S. Bruno *et al.*, « Brain structural connectivity atrophy in Alzheimer's disease », *Cornell University Library*, 2017.

|  |    |
|--|----|
| <b>Introduction</b> .....  | 2  |
| <b>Des dégâts détectables quinze ans avant l'apparition des premiers symptômes !</b> ..... | 2  |
| <b>Êtes-vous génétiquement prédisposé à développer la maladie d'Alzheimer ?</b> .....      | 5  |
| <b>Quand l'inflammation attaque le cerveau</b> .....                                       | 8  |
| <b>Alzheimer, un diabète de type 3 ?</b> .....   | 10 |
| <b>Le stress serait-il un tueur de neurones ?</b> .....                                    | 12 |
| <b>Glossaire</b> .....   | 15 |

## Introduction

Le principal facteur de la maladie d'Alzheimer, comme de toutes les pathologies dégénératives, c'est le **vieillessement**.

Or le vieillissement lui-même s'explique par de nombreux facteurs : le stress oxydatif, des inflammations dues à des traumatismes, des polluants, des infections chroniques, du surpoids, du diabète, des altérations vasculaires, du stress, un manque de sommeil, une alimentation pro-inflammatoire, de la sédentarité...

Par ailleurs, on constate, dans les régions cérébrales affectées :

- des excès de fer, lequel est un violent pro-oxydant et pro-inflammatoire ;

- des dépôts d'aluminosilicates, le silicium précipitant l'aluminium, qui est également pro-oxydant et neurotoxique ;
- et parfois des agents infectieux comme celui de la maladie de Lyme, *borrelia*, ou des champignons, les infections chroniques étant aussi des sources d'inflammation.

Or on sait désormais qu'indépendamment du vieillissement, tous ces facteurs augmentent les risques d'altérations cognitives et de maladie d'Alzheimer.

Difficile, dans ces conditions, de n'imputer la maladie d'Alzheimer qu'à une seule cause... Explorons donc maintenant les multiples facteurs qui peuvent expliquer le développement de la maladie.

## Des dégâts détectables quinze ans avant l'apparition des premiers symptômes !

De multiples causes peuvent détruire les synapses, endommager les systèmes internes de communication et de transport des neurones, puis mener à leur suicide :

- les agrégats amyloïdes ;
- les microtubules désorganisés ;
- l'inflammation ;
- l'intolérance au glucose ;
- des polluants ;
- des excès de fer ou de cuivre ;
- des perturbations vasculaires ;
- l'altération de la flore intestinale et peut-être même de celle des cavités nasales...

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, le cerveau subit une importante perte de volume, visible à l'imagerie médicale ou à l'autopsie. Le plus inquiétant, c'est que les études montrent que ces dégâts sont déjà bien visibles chez des personnes qui ne souffrent encore d'aucun symptôme.

On constate d'abord une réduction des volumes du cortex entorhinal et de l'hippocampe, puis l'atrophie gagne progressivement les régions corticales.

Le cortex entorhinal est l'une des voies de passage des informations olfactives. Au cours de l'évolution,



Hippocampe      Cortex entorhinal

les informations olfactives ont permis d'identifier des territoires, des partenaires et des individus du groupe, et de développer les structures cérébrales de la mémoire, de la localisation et des liens affectifs. Le cortex entorhinal est tout proche de l'hippocampe et agit en synergie avec lui. Cette découverte a valu à John O'Keefe, Maj-Britt Moser et Edvard Moser le prix Nobel de médecine en 2014.

Ces pertes organiques de plus en plus étendues entraînent, après au moins quinze ans d'évolution, des altérations de la mémoire, puis des symptômes de plus en plus invalidants.

## 80 % de la population est concernée par des facteurs de risque

Nous avons vu dans le numéro précédent que la maladie d'Alzheimer s'apparentait à une infection à prions capable d'exporter des protéines pathogènes de neurone à neurone. Si on ajoute à cela les cercles vicieux de l'inflammation, on comprend mieux pourquoi les pertes organiques s'étendent de plus en plus d'aires cérébrales et pourquoi les capacités à gérer le quotidien se détériorent.

Mais plusieurs découvertes fournissent des explications supplémentaires.

L'équipe du neurologue Dale Bredesen, de l'université de Californie à Los Angeles, a mis en évidence pour la première fois ce qu'on a appelé un *dependence receptor*, ou « récepteur à dépendance ». Depuis, vingt et un d'entre eux ont été identifiés et sont l'objet d'un grand intérêt, puisque sept congrès internationaux leur ont été consacrés ces dernières années.

De quoi s'agit-il ?

Parmi toutes les protéines « chevelues » de chaque neurone, se trouvent des antennes qui captent des messages de différentes natures. Ils peuvent être positifs : de nutrition, de réparation, de stimulation des fonctions. Ils peuvent aussi être négatifs : de répression de fonctions ou même d'autosuppression.

Par exemple, les neurones portent sur leurs membranes des récepteurs à la vitamine D ou à des hormones comme la DHEA. Ce sont des récepteurs à dépendance.

Or un étudiant travaillant dans l'équipe de Bredesen a découvert, par hasard, ceci : si ces récepteurs ne sont pas liés à ce qu'on appelle leur ligand – donc la vitamine D pour le récepteur à la vitamine D, la DHEA pour le récepteur à la DHEA –, le récepteur à vide déclenche le processus d'apoptose ou de mort cellulaire.

Autrement dit – voilà autre chose ! –, **de simples carences contribuent à la neurodégénérescence**. Et pourtant, je ne cesse de rappeler que les études montrent que :

- plus de 80 % des Français sont déficients en vitamine D l'hiver ;
- la DHEA baisse fortement avec l'âge chez l'immense majorité des personnes âgées (avec quelques exceptions notables, par exemple chez les anciens d'Okinawa).

Ces facteurs menaçants pourraient pourtant être facilement corrigés.

### Une piste prometteuse dans la compréhension des maladies neurodégénératives

Ce domaine des exosomes est en pleine expansion. En ce qui concerne les maladies neurodégénératives, les premières percées ont été faites à propos de la maladie de Parkinson.

D'éminents chercheurs<sup>1</sup> subodorent que cette dissémination pourrait aussi partir du tube digestif (hôte de centaines de millions de neurones) et remonter le nerf vague pour gagner le cerveau.

Michel Ducreux, oncologue digestif à l'Institut Gustave Roussy, a remarqué que ses patients atteints du cancer du côlon consommaient trop de viande rouge et pas assez de végétaux. Cela entraîne de l'inflammation et la présence de protéines déformées dans le tube digestif. Il a également constaté que l'inflammation du côlon – qui finit par mener au cancer – a aussi des répercussions sur le cerveau.

Une équipe de Nantes, elle, a découvert que 72 % des malades de Parkinson présentaient des corps de Lewy<sup>2</sup> au niveau du côlon et que *cette localisation précédait celle au cerveau*. Les neurones du mésentère (la membrane qui relie l'intestin aux parois abdominales) exporteraient les formes pathogènes de la protéine alpha synucléine via le nerf vague.

Or une étude toute récente réalisée à l'Institut Karolinska à Stockholm a observé que, dans une cohorte de grande ampleur (les chercheurs ont comparé le devenir de 9 430 patients ayant subi une vagotomie<sup>3</sup> à 377 200 personnes de la population générale), le risque de maladie de Parkinson était réduit de 40 % chez les patients qui avaient subi cette vagotomie.

1. Le Pr Heiko Braak, de l'université d'Ulm en Allemagne, et le Pr Anthony Schapira, de l'Institut de neurologie de University College London, l'un des spécialistes mondiaux de la maladie de Parkinson.

2. Des accumulations de protéines pathogènes caractéristiques de la maladie de Parkinson.

3. Une ablation complète du nerf vague qui relie directement les neurones du tube digestif au cerveau.

## La démence commence dans vos intestins

Deuxième découverte : les bactéries communiquent entre elles en empaquetant de l'ADN dans un bout de leur membrane lipidique. C'est notamment comme cela qu'elles se transmettent des capacités de résistance aux antibiotiques. C'est aussi comme cela qu'elles se renseignent les unes les autres sur leur nombre et deviennent virulentes lorsqu'elles ont atteint un nombre critique appelé « quorum ». Les bactéries qui reçoivent les messages peuvent les capter en fusionnant ces fragments de cellule, appelés **exosomes**<sup>\*4</sup>, avec leur propre membrane.

Or nos cellules sont toutes d'anciennes bactéries, et une équipe suédoise a démontré qu'elles étaient, elles aussi, capables d'exporter de l'une à l'autre du matériel génétique ou des protéines comme leurs ancêtres.

Les arguments s'accumulent en faveur d'une exportation par des exosomes de protéines pathogènes « prioniques », non seulement de neurones cérébraux en neurones cérébraux, mais aussi de neurones mésentériques, intestinaux, vers les neurones cérébraux.

Les sources de ces protéines pathogènes pourraient être :

- la **cuisson agressive**, qui déforme les protéines et entraîne ce qu'on appelle des *molécules de Maillard* (cela concerne surtout la cuisson des viandes) ;
- l'**inflammation** due aux déséquilibres de la flore intestinale.

Il reste encore du travail aux chercheurs pour confirmer ces pistes qui, au fil des mois, deviennent de plus en plus vraisemblables.

Il existe d'autres molécules altérées, comme la *lipofuscine* qui se dépose dans les neurones, mais aussi dans la peau (taches de vieillesse) et presque tous les tissus avec l'âge. La lipofuscine peut provenir de l'oxydation de protéines et de lipides avec du fer, mais aussi des molécules de Maillard de l'alimentation.

Quel rapport avec la maladie d'Alzheimer ?

Tout d'abord, la maladie d'Alzheimer est aussi concernée par les corps de Lewy, puisqu'on en observe chez 44 % des malades qui ont accepté que leur cerveau soit étudié par les chercheurs. Or nous venons de voir qu'on en trouvait, chez les parkinsoniens, dans les neurones du mésentère avant d'apparaître dans le cerveau.



Les taches de vieillesse sont causées par des dépôts de lipofuscine, une molécule altérée qui se dépose aussi dans les neurones.

Par ailleurs, l'équipe d'Edward Goetzl de l'université de Californie à San Francisco, a découvert que l'on pouvait doser dans le sang les exosomes.

Elle a démontré que, dix ans avant l'apparition d'une maladie d'Alzheimer, les exosomes de provenance cérébrale contenaient des quantités anormalement élevées de protéines pathogènes bêta-amyloïdes et tau.

Dans une autre étude, elle nous apprend que les exosomes des patients pré-Alzheimer souffrant d'altérations cognitives contiennent des quantités anormales de protéines que l'on a essayé de digérer sans succès. Cela signifie que le mécanisme dit d'**autophagie**, d'autodigestion et de nettoyage des protéines indésirables est altéré.

## Prenez-vous certains de ces médicaments ?

Selon l'étude de Moore, de **11 à 30 %** des troubles cognitifs des personnes âgées sont causés par des médicaments.

Les études montrent que la fréquence des altérations cognitives et de la maladie d'Alzheimer augmente chez des personnes qui ont subi :

- des anesthésies générales répétées,
- des chimiothérapies ;

ou qui ont pris sur une longue période :

- des benzodiazépines et des somnifères,
- des statines,
- des médicaments anticholinergiques : antihistaminiques de première génération, antispasmodiques, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques phénothiaziniques,
- des pansements gastriques contenant de l'aluminium.

4. Les mots suivis d'un astérisque sont définis dans le glossaire à la fin du numéro.

En 2011, dans le *Journal of the American Geriatrics Society*, Chris Fox et Carol Brayne, des universités d'East Anglia et de Cambridge, ont publié une étude menée auprès de 13 000 personnes de plus de 65 ans pendant deux ans. Environ la moitié des participants prenaient des médicaments ayant un effet anticholinergique. Ces médicaments (une centaine) ont été classés, sur l'Échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques, de 1 à 3 selon la sévérité de leur effet.

20 % des participants qui prenaient des médicaments cumulant un score de 4 ou plus sur cette échelle sont décédés durant les deux années de l'étude. Réciproquement, seuls 7 % de ceux qui n'en prenaient pas sont décédés pendant cette même période.

Plus le score était élevé, plus le déclin cognitif était important !

Les médecins devraient donc prescrire de manière beaucoup plus précautionneuse ces médicaments anticholinergiques<sup>5</sup>, *a fortiori* aux personnes âgées.

## Attention aux médicaments contenant de l'aluminium !

- Maalox ;
- Phosphalugel ;
- Polysilane ;
- Rocgel ;
- Gélusil ;
- Gelox ;
- Moxydar ;
- Marga...

Par ailleurs, dans une méta-analyse comprenant 11 891 cas de démence et 45 391 témoins, il ressort que le risque de démence augmente en moyenne de 49 % chez les utilisateurs prolongés de benzodiazépines.

Mais certaines études, comme celle de la cohorte de *Caerphilly Prospective Study* en Angleterre, font état de risques beaucoup plus élevés, ici *multipliés par 3,5*.

## Êtes-vous génétiquement prédisposé à développer la maladie d'Alzheimer ?

Il existe une forme familiale de la maladie d'Alzheimer (*Familial Alzheimer's Disease*, ou eFAD) qui peut survenir dès l'âge de 30 ans, mais elle est extrêmement rare. Elle ne représente que 0,3 % des cas.

Quelques rares mutations comme celles des gènes pré-séniline 1 (sur le chromosome 14) et 2 (sur le chromosome 1) ont été identifiées comme des causes génétiques de maladies d'Alzheimer. Ces gènes sont impliqués dans la production des sécrétases qui découpent la protéine précurseur de l'amyloïde, comme nous l'avons expliqué dans le numéro précédent.

D'autres gènes, qui n'ont rien à voir avec les protéines amyloïdes, sont aussi concernés, comme la clustérine et d'autres gènes impliqués dans l'inflammation. Cela veut dire à nouveau que la maladie est plus complexe et multifactorielle qu'on ne le pensait jusqu'à présent.

En Colombie, on a découvert quelques milliers de descendants d'un seul colon hispanique dont 50 % font une maladie d'Alzheimer à partir de 40 ans.

L'ensemble de ces formes génétiques représente au total moins de 5 % des cas, mais leur étude contribue à une meilleure compréhension de la maladie.

À l'inverse, on a découvert en Islande d'autres mutations rares qui protègent contre le risque de maladie d'Alzheimer, comme APP 673.

## Le gène qui multiplie par 12 votre risque de développer l'Alzheimer !

Connaissez-vous l'*apolipoprotéine E\** ? Il s'agit d'une protéine transporteuse de lipides.

Elle peut exister sous trois formes : ApoE2, ApoE3, ou ApoE4.

Ceux qui n'ont aucun gène ApoE4 (donc soit ApoE2, soit ApoE3) présentent un risque de maladie d'Alzheimer de 9 %.

5. La liste en est accessible sur [www.psychomedia.qc.ca/medicaments/2011-07-09/liste-medicaments-anticholinergiques-risques-pour-les-personnes-agees](http://www.psychomedia.qc.ca/medicaments/2011-07-09/liste-medicaments-anticholinergiques-risques-pour-les-personnes-agees)

## Pourquoi les trisomiques 21 sont-ils plus vulnérables à la maladie d'Alzheimer ?

Les trisomiques 21 (qui ont trois copies au lieu de deux du chromosome 21) font plus de maladies d'Alzheimer plus jeunes que les autres malades.

L'explication habituellement donnée est que le gène codant pour la PPA, la protéine précurseur de l'amyloïde<sup>6</sup>, se trouve justement sur le chromosome 21. Ils en produisent donc plus. Mais cette protéine est un récepteur en soi non pathogène. Le problème n'intervient que si le message transmis est de détruire les synapses au lieu de les construire.

Or l'inflammation et le stress oxydatif sont des causes majeures qui font pencher la balance du côté « synapsoclastique<sup>7</sup> ».

Et il s'avère que le chromosome 21 est aussi porteur du gène codant pour la SOD, ou superoxyde dismutase.

Que fait cette SOD ?

C'est l'enzyme découverte en 1971 au Colorado par le chercheur McCord, qui a donné sa première validation scientifique à l'hypothèse du vieillissement par le stress oxydatif. En effet, le rôle de la SOD consiste à neutraliser le « piéton » des radicaux libres, : l'anion superoxyde, que nous produisons en grande quantité dans nos centrales énergétiques, les mitochondries, lorsque nous brûlons les calories au feu de l'oxygène.

Vous me direz : « S'ils en font plus, c'est très bien ! Car ils neutralisent plus de radicaux libres ! » Mais le problème est que la neutralisation de l'anion superoxyde par la SOD engendre de l'eau oxygénée (ou peroxyde d'hydrogène, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), qui n'est certes plus un radical libre, mais qui reste une molécule corrosive.

Or, pour neutraliser l'eau oxygénée, il faut faire intervenir les glutathion peroxydases à sélénium. Malheureusement, le gène qui code ces glutathion peroxydases ne se trouve pas sur le chromosome 21. En somme, il y a donc une surproduction d'eau oxygénée non neutralisée. Cette surproduction apparaît aujourd'hui comme la cause principale du vieillissement accéléré que connaissent les trisomiques, et ce vieillissement accéléré contribue à l'apparition précoce de toutes les maladies dégénératives, dont l'Alzheimer.

C'est donc la conjugaison d'un excès de PPA et d'un stress oxydatif, engendrant plus tôt plus de dépôts amyloïdes, mais aussi de dégâts neuronaux, vasculaires et autres, qui peut expliquer cette fréquence de la maladie d'Alzheimer précoce chez les trisomiques. Un phénomène finalement identique (excepté la surproduction de PPA) à celui chez les non-trisomiques.

Ceux qui en ont un (un allèle – ils sont donc « hétérozygotes ») présentent un risque triplé de faire la maladie.

Ceux qui en ont deux (deux allèles – ils sont donc « homozygotes ») présentent un risque multiplié par 12.

Mais il faut aussi noter que 40 % des malades d'Alzheimer ne sont ni hétéro, ni homozygotes ; ils ne sont pas porteurs de la version ApoE4.

En revanche, on a documenté des pays, comme le Nigeria, où le fait d'être porteur des versions ApoE4 n'augmentait pas le risque de maladie d'Alzheimer.

Ces premières constatations permettent de voir qu'il s'agit d'un facteur de susceptibilité et non d'un facteur causal.

Comment donc expliquer que la forme ApoE4 ait un tel effet ?

ApoE4 n'augmente pas seulement les risques de maladie d'Alzheimer, mais aussi la gravité de :

- la maladie de Parkinson ;
- la démence à corps de Lewy – découverte *post mortem* chez l'acteur Robin Williams ;
- la sclérose en plaques ;
- la sclérose latérale amyotrophique, ou maladie de Charcot, comme celle qui a affecté l'astrophysicien Stephen Hawkins ;
- des ischémies du système nerveux central ;
- des traumatismes crâniens ;
- des accidents vasculaires cérébraux ;
- des complications après pontage aorto-coronarien ;
- des apnées du sommeil ;
- des neuropathies diabétiques.

Enfin, ApoE4 contribue très probablement à une réduction de la longévité.

6. La protéine qui peut être à l'origine de la formation de plaques amyloïdes, et que l'on retrouve dans le cerveau des patients malades d'Alzheimer.

7. *Synapsoclastique* signifie « qui détruit les synapses ». À l'inverse, *synapsoblastique* signifie « qui forme les synapses ». Pour plus de détails, référez-vous au numéro précédent (le n° 73).

## Ce mécanisme de défense qui se retourne contre nous

Selon des généticiens, la réponse se trouve dans l'évolution. La forme « 4 » est devenue importante chez nos ancêtres hominidés qui ont quitté les arbres pour adopter la bipédie. En effet, ils se sont trouvés plus vulnérables aux blessures et aux agressions, de par leur mode d'alimentation omnivore et leurs activités de chasseurs, que lorsqu'ils étaient fructivores dans les arbres.

Pour survivre dans ce nouveau contexte, ils devaient donc pouvoir se défendre par des réactions inflammatoires. Cette capacité aurait donné un avantage de survie chez les jeunes, mais se serait révélée délétère chez les plus âgés (qui devaient être très rares à cette époque).

La raison en est qu'outre sa capacité de transporteur de lipides, ApoE4 se lie à l'ADN et déclenche :

- l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation et dans l'intolérance au glucose ;
- des effets destructeurs de synapses (qui permettent naturellement d'oublier les faits les moins importants) ;
- des effets négatifs sur la vascularisation du cerveau ;
- des altérations de la barrière hémato-encéphalique qui protège le cerveau des toxiques ;
- et même la désorganisation des microtubules neuronaux (qui accélère la dégénérescence) !

Dans une étude anglaise menée chez des personnes souffrant d'un syndrome métabolique (surpoids, intolérance au glucose, hypertension, dyslipidémie), les porteurs d'ApoE4 voient leur résistance à l'insuline augmenter davantage lorsqu'ils consomment des graisses saturées, que les porteurs d'ApoE3 ou ApoE2.

ApoE2 apparaît comme protecteur et ApoE3 comme neutre.

Il existe donc des interactions qui accroissent la susceptibilité des porteurs d'ApoE4 à des facteurs de risques métaboliques multiples.

De plus, ApoE4 abaisse l'activité de la SIRT1 de 80 %. Il s'agit d'un gène coordinateur important pour la longévité, qui coordonne les effets produits par la restriction calorique, qui améliore l'autophagie, l'élimination des protéines anormales et la réparation de l'ADN.

Dans la cohorte de l'étude sur les centenaires de Tokyo (*Tokyo Centenarian Study*), 60 % des centenaires souffrent de démence. Toutefois, la démence est

quasiment inexistante chez les supercentenaires de plus de 110 ans – chez qui, par ailleurs, la fréquence de ApoE4 est proche de zéro.

La fréquence des différentes formes d'ApoE dans la population générale est de :

- ApoE2 : 7 à 8 % ;
- ApoE3 : 75-80 % ;
- ApoE4 : 15 %.

### Des prévisions effroyables

On dénombre aux États-Unis 7 millions d'homozygotes et 75 millions d'hétérozygotes.

La France compterait, elle :

- 1,5 million d'homozygotes, dont environ 90 % (1,35 million) sont susceptibles de développer la pathologie ;
- et 15,6 millions d'hétérozygotes, dont environ 30 % (4,7 millions) sont susceptibles de développer la maladie.

Cela fait au total 6,1 millions de malades potentiels. Toutefois, comme nous l'avons vu, 40 % des malades ne sont porteurs d'aucun allèle ApoE4. Cela nous amène à la perspective alarmante de pouvoir passer de 1 million de personnes touchées à ce jour à 10,3 millions de personnes dans le futur, si rien n'est fait pour faire mentir les statistiques actuelles, et que rien d'efficace n'est mis en place pour éviter aux personnes à risque de développer cette maladie cauchemardesque.

Évidemment, beaucoup de ces personnes mourront rapidement – l'espérance de vie d'un malade d'Alzheimer étant de 4 à 8 ans –, ce qui fait que ce chiffre de plus de 10 millions de personnes vivantes malades ne sera pas atteint. Néanmoins, ces 10 millions de personnes auront bien été frappées par la maladie avant de décéder, ce qui ne change rien au fardeau infligé aux systèmes de soin, à la société, aux patients et à leurs proches.

Actuellement, les spécialistes ne recommandent pas de faire rechercher la présence d'ApoE4 tant qu'on n'a pas de problème. Car ils pensent que cela pourrait engendrer de l'anxiété alors même qu'ils ne peuvent rien proposer en prévention et que les traitements s'avèrent tous inefficaces.

Mais vous allez voir que la donne a changé : *nous pouvons faire quelque chose !* Et si l'on est porteur d'une copie ou encore plus de deux copies de la version ApoE4, cela motive d'autant plus pour faire ce que l'on peut pour garder un cerveau qui fonctionne le plus longtemps possible. « *Yes, we can !* »

## Quand l'inflammation attaque le cerveau

Il ne fait aucun doute que toute forme d'inflammation est un facteur majeur, incontournable, du risque de maladie d'Alzheimer.

Voici une liste non exhaustive de toutes les situations associées à de l'inflammation :

- stress ;
- dépression ;
- insomnie ;
- surpoids ;
- sédentarité ;
- alimentation inflammatoire (riche en viandes, sucres rapides et graisses saturées ; pauvre en végétaux, en fibres et en polyphénols) ;
- déséquilibre de la flore digestive ;
- excès de fer et/ou de cuivre ;
- déficits ou carences en vitamines D, E, antioxydants, magnésium, zinc et acides gras oméga-3 ;
- tabac ;
- exposition à des polluants divers, dont la pollution aérienne, l'acroléine, le mercure, l'aluminium et les perturbateurs endocriniens ;
- diabète ;
- hypertension et pathologies cardio-vasculaires ;
- infections chroniques, dont maladie de Lyme.

Un très grand nombre d'études ont associé ces situations à une accélération du vieillissement cérébral, à une élévation des risques de déclin cognitif, de maladie d'Alzheimer et d'autres démences.

On a démontré que l'un des chefs d'orchestre de l'inflammation, *NF kappa B*, activait les bêta et gamma sécrétases. Il provoque donc une augmentation des protéines bêta-amyloïdes et contribue à la « synapsoporse ».

### Cet aliment augmente grandement votre risque de développer Alzheimer

L'aliment le plus inflammatoire, c'est la **viande**. Cela est dû à la présence de fer, mais aussi d'acide arachidonique, de leucine – qui stimule le chef d'orchestre de l'inflammation : mTOR – et d'endotoxines. Le passage des endotoxines est fortement favorisé par le fait que les carnivores ont une flore elle aussi inflammatoire.

Les végétaux, riches en fibres et en polyphénols, font l'effet inverse.

Par ailleurs, un large éventail d'études montre que plus on consomme de viande, plus le risque de maladie d'Alzheimer augmente. À l'inverse, consommer des végétaux protège.

Le suivi de cohortes japonaises, qui mangent beaucoup plus de viande qu'auparavant, suite à l'introduction du modèle étatsunien après la Deuxième Guerre mondiale, a montré qu'après un délai d'une vingtaine d'années, l'incidence de la maladie d'Alzheimer avait suivi la même ascension.

Dans la cohorte *Washington Heights-Inwood Community Aging Project* (WHICAP), les viandes roussies et noircies, riches en molécules de Maillard<sup>8</sup>, se révèlent aussi être un facteur de risque. Selon de plus en plus de chercheurs, ces protéines altérées qui s'accumulent dans le tube digestif pourraient migrer via le nerf vague jusque dans le cerveau et s'y exporter de manière « infectieuse » par des exosomes.

La dernière synthèse réalisée en 2016 par le *Nutrition and Health Research Center* de San Francisco, à partir des études réalisées dans dix pays, conclut que :

- consommer de la viande constitue *le facteur le plus puissant associé au risque de maladie d'Alzheimer* ;
- vient ensuite la consommation d'œufs, puis de produits laitiers riches en graisses ;
- consommer des céréales, légumes, fruits et poissons est protecteur ;
- un statut supérieur en vitamine D, elle aussi anti-inflammatoire, est aussi protecteur.



8. De même que les autres sources de molécules de Maillard comme les chips, les aliments frits, le café, etc.



Consommer des graisses inflammatoires (saturées et trans), à la place des mono-insaturées et oméga-3, accroît également les risques dans de nombreuses études, comme la *Chicago Health and Eating Study*.

Dans une étude australienne menée chez 249 personnes âgées de 65 à 90 ans présentant des troubles de la mémoire sans maladie d'Alzheimer, celles qui consommaient le plus de produits agro-alimentaires industriels couraient un risque de dégradation au test *Cambridge Cognitive Examination* de 155 % plus élevé que celles qui en consommaient le moins.

Ces facteurs se cumulent, par exemple chez ceux qui absorbent plus de graisses saturées et ont des apports supérieurs en cuivre, surtout lorsque celui-ci est pris en complément : plus il y a de cuivre dans les compléments, plus le risque augmente. D'autres études avaient déjà montré que la présence de cuivre dans des compléments alimentaires ou de fer augmentait fortement la mortalité de toutes causes.

Ce phénomène est aggravé par le fait que le fer et le cuivre, violemment pro-oxydants et pro-inflammatoires, sont déjà utilisés dans de nombreuses aires cérébrales.

Par exemple, il faut du cuivre pour catalyser le passage de la dopamine à la noradrénaline. À tel point que le centre de l'attention, de la concentration et de la combativité s'appelle le « locus coeruleus », « lieu bleuté » du fait de sa concentration en cuivre.

De la même façon, il faut que le fer intervienne pour produire la dopamine.

Malheureusement, la baisse des protections contre ces métaux pro-inflammatoires contribue à faire exploser les dégâts neuronaux, comme les études des anatomopathologistes l'ont montré pour les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

## Notre cerveau est l'organe le plus exposé au vieillissement !

Même sans fer ni cuivre, le cerveau est déjà particulièrement sujet au stress oxydatif. En effet, contrairement à ce que l'on pense, le cerveau est un grand consommateur d'énergie. Il ne pèse que 2 à 3 % du poids du corps, mais il consomme de 25 à 30 % de l'oxygène et du glucose total dont nous avons chaque jour besoin. De ce fait, il produit plus de radicaux libres que la plupart des autres organes. Et ce stress oxydatif engendre lui-même de l'inflammation.

Les dégâts oxydatifs qui touchent l'ADN sont les plus graves. Or les études les plus récentes montrent que non seulement les altérations de l'ADN augmentent avec l'âge dans les neurones, mais que les capacités de réparation de l'ADN sont de plus en plus réduites. On constate que les dégradations les plus nombreuses de l'ADN ont lieu dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Ces maladies apparaissent de ce fait à nouveau comme des formes plus intenses de vieillissement cérébral.

Quant aux centrales énergétiques des neurones, les mitochondries, où l'on brûle le glucose au feu de l'oxygène, elles sont aux premières loges de ces stress oxydatif et inflammatoire. De nombreux travaux ont mis en évidence que les mitochondries des neurones fonctionnaient moins bien avec l'âge. Cela réduit l'énergie disponible pour que les neurones se réparent et fonctionnent.

Par ailleurs, comme nous l'avons vu dans le numéro précédent, les protéines bêta-amyloïdes déclenchent une réaction d'inflammation : elles attirent des cellules astrocytaires et de la microglie qui cherchent à débarrasser le neurone de ces protéines. ApoE4 active, lui aussi, des mécanismes inflammatoires.

Les neurones sont entourés de plusieurs centaines de milliards de cellules. On les appelle « astrocytes » parce qu'elles sont en forme d'étoile.

Les astrocytes soutiennent physiquement le réseau tridimensionnel des neurones, recyclent les neurotransmetteurs, mais sont aussi activés par le calcium. Or le calcium en excès mène à des émissions d'agents inflammatoires comme le TNF alpha et les prostaglandines.

À toute petite dose, ces médiateurs, même s'ils sont inflammatoires, jouent des rôles utiles de neuromodulateurs. Mais dès que leur quantité augmente, qu'il existe des facteurs de risque comme une inflammation générale, une intolérance au glucose, des carences, des allèles ApoE4... l'inflammation entraîne :

- un déséquilibre de la balance synapsoblastique/synapsoclastique (les synapses se détruisent progressivement) ;
- une accumulation et une agrégation de protéines bêta-amyloïdes autour des neurones, puis de protéines tau à l'intérieur ;
- une sous-nutrition du neurone ;
- et finalement la destruction des neurones soit par suicide cellulaire (apoptose) soit par excitotoxicité, un mécanisme lié à une entrée excessive de calcium dans des récepteurs appelés **NMDA\***, sensibles au glutamate.

## Important si vous vivez des épisodes dépressifs !

Dans la dépression, le diabète, la maladie d'Alzheimer et les autres maladies neurodégénératives, on constate une baisse importante de **BDNF\*** (*brain-derived neurotrophic factor*<sup>9</sup>). Or BDNF est un facteur de différenciation des neurones ; il protège ces derniers contre différents stress en multipliant les synapses.

Cela explique en partie que la simple dépression puisse affecter les capacités de mémorisation, mais aussi que des dépressions prolongées ou répétées puissent augmenter le risque d'Alzheimer.

Les chercheurs ont fait d'autres constatations intéressantes : BDNF contribue à réduire les risques d'intolérance au glucose. Et, encore plus intéressant, les activités physiques, les acides gras oméga-3 et la vitamine B12 aident à faire remonter les niveaux de BDNF. Il est maintenant possible de faire doser ce BDNF dans le sang afin de compléter le bilan de ses fac-

teurs de risque et voir si les mesures prises sont suffisamment efficaces.

Parmi les marqueurs étudiés sur plusieurs cohortes d'individus japonais<sup>10</sup> (insulinorésistance, dyslipidémie, fonctions hépatique et rénale, longueur des télomères, inflammation), on a découvert que seuls les marqueurs de l'inflammation étaient prédicteurs des performances cognitives et exécutives ainsi que de la mortalité.

Or la majorité de nos populations conjuguent de nombreux facteurs d'inflammation : pollution aérienne, excès de viandes, manque de végétaux, déséquilibres de la flore digestive, carences en vitamine D, stress, sédentarité, sommeil insuffisamment réparateur...

Notre environnement actuel est tout simplement pathogène. Il favorise non seulement la maladie d'Alzheimer, mais aussi toutes les maladies dégénératives.

## Alzheimer, un diabète de type 3 ?

L'expression a été inventée par le Pr Suzanne de la Monte de l'université Brown à Providence aux États-Unis, qui a eu le grand mérite de mettre en avant les facteurs métaboliques derrière la maladie d'Alzheimer.

La baisse du métabolisme du glucose dans les neurones (visible à l'imagerie cérébrale), la dysfonction des mitochondries, le stress oxydatif, l'inflammation, l'altération des protéines, le déséquilibre synapsoclastique présentent tous des liens avec une intolérance au glucose et une désensibilisation à l'insuline.

Les diabétiques présentent :

- de l'inflammation ;
- des altérations de la flore digestive ;
- une glycation élevée des protéines, qui se déforment et deviennent « collantes », s'inactivent et s'oxydent plus facilement ;
- des déficits en nutriments qui retentissent sur les fonctions cognitives, comme ceux en vitamines B et en magnésium ;
- des pathologies cardio-vasculaires qui retentissent aussi sur la circulation cérébrale.

Ils connaissent un vieillissement global accéléré et font de nombreuses pathologies dégénératives plus jeunes que les non-diabétiques.

Dans les études épidémiologiques, les diabétiques connaissent une augmentation de 30 à 110 % du risque de maladie d'Alzheimer ou mixte (Alzheimer et vasculaire).

Mais même chez les non-déments, les altérations cognitives sont significatives. Trois études comparent des patients diabétiques âgés de 65 à 76 ans à des sujets contrôles. Alors que deux études excluent les patients déments, la troisième inclut tous les patients ayant un MMSE (le test d'évaluation cognitive de référence) supérieur à 10. Toutes ont constaté une altération des fonctions exécutives. La vitesse de traitement de l'information était diminuée. Même si les diabétiques ne déclarent pas de maladie d'Alzheimer, ils sont donc victimes d'un déclin cognitif précoce.

La glycation des protéines rend ces dernières plus susceptibles d'être altérées par les stress oxydatif et inflammatoire. La glycation peut donc être un facteur de déformation et d'agrégation des protéines, aussi bien bêta-amyloïdes que tau.

Une partie des protéines glyquées se transforment en molécules de Maillard, qui se fixent sur des récepteurs et provoquent encore de l'inflammation.

9. Littéralement, « facteur neurotrophique issu du cerveau ».

10. 1 554 individus très âgés, dont 684 centenaires des cohortes *Tokyo Oldest Old Survey on Total Health (TOOTH)*, *Tokyo Centenarians Study (TCS)* et *Japanese Semi-Supercentenarians Study (JSS)*.

Par ailleurs, tous les auteurs s'accordent pour affirmer que la plupart des patients d'Alzheimer ont aussi été victimes soit de problèmes vasculaires, soit d'accidents ischémiques transitoires, d'accidents vasculaires cérébraux ou de microangiopathies. Or la plupart des diabétiques sont en surpoids et présentent aussi d'autres altérations métaboliques, avant même d'être diabétiques : surpoids, hypertension, dyslipidémies... tous des facteurs de risque cardio-vasculaire (ce qu'on appelle le « syndrome métabolique »).

S'ajoute un autre mécanisme possible associant l'intolérance au glucose et la maladie d'Alzheimer. L'insensibilité à l'insuline oblige le pancréas à en sécréter plus pour faire entrer le glucose dans les cellules.

Une fois que l'insuline a effectué sa mission, elle est détruite par l'IDE, ou *insulin degrading enzyme*. Or l'IDE intervient aussi pour décomposer la protéine bêta-amyloïde !

Résultat : selon certains chercheurs, l'hyperinsulinémie surmobilise l'IDE et réduit sa capacité à éliminer la protéine bêta-amyloïde.

## Le minéral essentiel pour contrôler la glycémie

La vitamine la plus importante pour métaboliser le glucose est la vitamine B1. Elle est surutilisée dans le diabète, et les diabétiques en sont plus souvent déficitaires que les non-diabétiques. Or la vitamine B1, transformée en TPP (thiamine pyrophosphate), est un co-neurotransmetteur de l'acétylcholine, le neurotransmetteur le plus affecté dans la maladie d'Alzheimer. Cela veut dire qu'il doit être sécrété en même temps que l'acétylcholine pour que la neurotransmission soit efficace.

La transformation de la vitamine B1 en TPP s'effectue grâce à une phosphorylation qui nécessite du magnésium. Or les études mettent en évidence que le déficit magnésien concerne la majeure partie de la population, qu'il accroît l'intolérance au glucose par plusieurs mécanismes : il faut également phosphoryler le récepteur à l'insuline pour qu'il soit actif, et le magnésium est indispensable à chaque étape du passage du glucose à l'ATP. Plus on manque de magnésium, moins il en entre dans les cellules, moins on transforme le glucose en énergie, et plus la glycémie s'élève.

La plupart des autres vitamines B, qui sont également importantes pour le fonctionnement neuronal, en particulier les vitamines B9 et B12, sont aussi plus

souvent et plus profondément déficitaires chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.

Le déficit magnésien est plus profond chez les diabétiques que chez les non-diabétiques, et ce déficit est même considéré par des diabétologues comme un cofacteur pathophysiologique du diabète.



Avec 375 mg de magnésium aux 100 g, les noix du Brésil sont les noix les plus riches en magnésium, le minéral indispensable pour maîtriser son taux de sucre.

Mais la relation entre les altérations du métabolisme du glucose et la maladie d'Alzheimer ne se limite pas au diabète lui-même. Les études que nous avons évoquées, comme celle d'Edward Goetzl, montrent que l'insensibilité à l'insuline est détectable dans les exosomes provenant des neurones, même s'il n'y a pas d'intolérance au glucose dans les autres organes.

## Des effets visibles en un mois !

L'équipe de Bayer Carter a mené à Seattle une étude d'intervention d'un mois sur des personnes âgées soit saines soit souffrant d'altération de la mémoire (sans démence). Ils ont comparé les effets de la consommation de faibles ou de fortes quantités de sucres rapides et de graisses saturées.

Chez les sujets sains ayant suivi un régime riche en sucres/grasses, on a constaté *une montée importante dans le liquide céphalo-rachidien de la protéine bêta-amyloïde et des marqueurs de l'inflammation.*

Dans le groupe qui connaissait déjà un déclin cognitif associé à une agrégation de protéines bêta-amyloïdes, les marqueurs de l'inflammation ont aussi monté, mais les quantités de protéines bêta-amyloïdes solubles ont diminué dans le liquide céphalo-rachidien. Cela s'explique par le fait que, comme chez les patients d'Alzheimer, les protéines bêta-amyloïdes s'agrègent autour des neurones. Nous verrons que cette baisse est un des signes cliniques de la maladie d'Alzheimer.

Lorsque les patients dont les facultés sont altérées sont mis sous un régime pauvre en sucres/grasses, les quantités de protéines bêta-amyloïdes solubles s'élèvent de nouveau et les marqueurs inflammatoires diminuent.

Chez les personnes saines, le régime pauvre en sucres/grasses fait baisser les protéines bêta-amyloïdes, mais aussi les marqueurs inflammatoires.

Et dans les deux groupes, à l'issue du régime pauvre en sucres/grasses, les performances cognitives testées sur la mémoire visuelle augmentent de façon significative.

Tout cela, je le répète, sur la durée d'un mois seulement. Impressionnant, non ?

Cela permet de mieux concevoir ce qui se passe sur des années, voire des dizaines d'années.

Suzanne Craft, de la *Wake Forest School of Medicine*, a souscrit très tôt à la thèse de Suzanne de la Monte et a confirmé que l'intolérance au glucose jouait un rôle important.

Elle a mené une étude déjà célèbre : *Study of Nasal Insulin to Fight Forgetfulness*, ou SNIFF.

Chez 104 adultes souffrant soit d'altérations cognitives soit d'Alzheimer, son équipe a administré par un spray nasal soit 20 soit 40 UI d'insuline pendant quatre mois. Par cette voie, l'insuline passe directement dans le cerveau sans transiter par le sang et suit ensuite deux voies : l'une vers les parties antérieures du cerveau, l'autre vers les parties postérieures.

Les tests cognitifs et exécutifs avant et après le traitement ont été comparés. Dans le groupe placebo, le déclin est significatif, et on observe une stabilité et une amélioration pour certains dans le groupe traité à l'insuline.

Par ailleurs, l'imagerie médicale et les analyses des liquides céphalo-rachidiens montrent les mêmes contrastes entre détérioration dans le groupe placebo et stabilité ou amélioration dans le groupe insuline.

De ce fait, le *National Institute of Aging* et l'*Alzheimer's Disease Cooperative Study* ont diligenté une plus large étude multicentrique (30 centres), actuellement en cours, où le traitement durera un an et dont les résultats devraient être disponibles fin 2017.

La maladie d'Alzheimer est complexe, multifactorielle, et ne peut pas être décrite par une seule dimension, même si celle-ci a des conséquences multiples, protéiformes.

Nous n'aurons une chance d'être efficaces, que ce soit en prévention comme en traitement, qu'en nous efforçant de faire le tour de toutes les dimensions auxquelles nous pouvons avoir accès.

Les tentatives techno-réductionnistes pour maîtriser la maladie, que ce soit par des anticholinestérases, des médicaments anti-amyloïdes ou anti-tau, se sont toutes soldées par de retentissants – et très coûteux – échecs. Et cela laisse encore aujourd'hui de plus en plus de nos parents frappés par une fin pathétique.

## Le stress serait-il un tueur de neurones ?

Le stress est un autre de ces facteurs qui accélèrent grandement le vieillissement du cerveau.

Il est « neurotoxique » par plusieurs mécanismes :

- la noradrénaline – le neurotransmetteur de la vigilance et de la combativité qui s'élève le plus suite aux stress – fait entrer du calcium et du fer dans les cellules. Ce calcium et ce fer ont des effets pro-oxydants et inflammatoires et peuvent endommager, voire tuer les neurones ;
- les circuits noradrénergiques activent ceux dépendant des neurotransmetteurs excitateurs, porteurs de récepteurs NMDA.

Quand ils ne sont que modérément stimulés, les récepteurs NMDA jouent un rôle important dans la mémorisation et l'apprentissage.

Mais s'ils sont surstimulés, ou que des modulateurs manquent, la quantité de calcium qui entre dans les neurones est trop élevée, ce qui peut tétaniser les neurones et mener à leur mort.

Il y a toute une gradation de l'intensité de l'activation de ces récepteurs NMDA :

- modérément stimulés, ils contribuent à engranger les souvenirs ;

- très stimulés ou de manière trop rapprochée, ils rendent le cerveau irritable<sup>11</sup> ;
- hyperstimulés, ils déclenchent des épilepsies ;
- en cas de traumatisme crânien ou d'accident vasculaire cérébral, ils tuent les neurones ;
- mais ils finissent aussi par les tuer à force de petites agressions répétées de type oxydatif ou inflammatoire, associées à des stress psychologiques et des déficits en outils modulateurs.

Quels sont les outils modulateurs du récepteur NMDA ?

En dehors des outils de gestion du stress au quotidien comme la méditation, ces outils modulateurs sont :

- le *magnésium*, qui intervient comme modulateur à chaque fois que le calcium est impliqué (un effet que l'on appelle « inhibiteur calcique ») ;
- le *zinc*, ce qui explique que nous allons aussi le retrouver avec le magnésium comme protecteur des neurones ;
- les *antioxydants*.

Le problème, c'est que l'alimentation actuelle n'apporte pas suffisamment de magnésium, ni de zinc, ni de plusieurs antioxydants. Pratiquement 100 % des personnes non supplémentées en magnésium sont déficientes ; 80 % pour le zinc. Ce chiffre s'élève à 100 % après 60 ans, car le zinc est alors moins bien absorbé.

Le déficit en magnésium augmente la réactivité à tous les stress, qu'ils soient psychologiques, inflammatoires ou toxiques, sur le cerveau et sur l'ensemble des systèmes. Par ailleurs, il accélère le vieillissement de toutes les organes.

C'est l'un de mes « pères », l'endocrinologue de l'hôpital Cochin, Jean Durlach, fondateur de la Société pour le développement de la recherche sur le magnésium, qui a été le premier à attirer l'attention sur ce phénomène et a organisé un congrès sur ce sujet. Il vient malheureusement de nous quitter fin août 2017.

Un chercheur de l'université de Stanford, Robert Sapolsky, a découvert que le second messenger du stress, le *cortisol*, agressait les neurones de l'hippocampe et pouvait aussi entraîner leur mort.

Tous ces facteurs se chevauchent : le stress altère également la tolérance au glucose (dont l'utilisation requiert suffisamment de magnésium), le système cardio-vasculaire, le sommeil (qui est la période privilégiée de la réparation des synapses et neurones), etc.

## Le cercle vicieux du stress et de l'anxiété

On a montré, par plusieurs études, que les personnes stressées ou vulnérables au stress subissaient une accélération du déclin cognitif, une dégradation des tests de mémorisation et étaient plus souvent touchées, et plus tôt, par les démences, dont la maladie d'Alzheimer.

Les personnes qui ont subi des stress prolongés présentent une atrophie de l'hippocampe plus importante par rapport à d'autres structures cérébrales. L'imagerie cérébrale permet de voir aussi un rétrécissement de l'hippocampe après un stress post-traumatique et dans les dépressions sévères.

Et malheureusement, lorsqu'une personne commence à se rendre compte qu'elle ne fonctionne plus comme avant, elle est profondément et intensément stressée... ce qui accélère la dégradation. Un phénomène prouvé par les études.

L'équipe de Pietrzak de l'université de Yale, en collaboration avec des équipes australiennes, a étudié une cohorte de 333 personnes. Elle a mis en évidence que les personnes chez qui on détectait des dépôts amyloïdes et qui étaient très anxieuses voyaient leurs tests cognitifs décliner nettement plus rapidement que celles qui avaient les mêmes dépôts mais qui étaient peu anxieuses.

Le stress doit donc être sérieusement considéré comme un facteur de risque à part entière des maladies neurodégénératives, au même titre que l'inflammation, l'intolérance au glucose et les déséquilibres alimentaires. Le problème, c'est que le stress est devenu un phénomène de société au quotidien, d'où l'importance de le prendre en compte le plus tôt possible dans la gestion de la maladie.

C'est ce que nous verrons dans le prochain numéro des *Dossiers de Santé & Nutrition*. Nous passerons en revue les moyens de prévention efficaces, de détection précoce et les traitements envisageables lorsque la maladie s'est déclarée.

**BIEN À VOUS!**

**Dr Jean-Paul Curtay**

11. *Irritable brain syndrome*, qui reprend le terme employé en anglais pour la colopathie : *irritable bowel syndrome*. Mais il faut savoir qu'il y a autant de neurones dans le tube digestif que dans le cerveau.

# Principales sources et références

## Maladie d'Alzheimer et ApoE4 :

<https://blog.santelog.com/2012/05/22/maladie-dalzheimer-apoe4-le-variant-qui-sattaque-au-systeme-vasculaire-cerebral-nature/>

[www.apoe4.info](http://www.apoe4.info)

Rosalind Fallaize et al, APOE genotype influences insulin resistance, apolipoprotein CII and CIII according to plasma fatty acid profile in the Metabolic Syndrome, *Sci Rep*, 2017, 7 : 6274

Arai Y et al, The Prevalence and Risk Factors of Dementia in Centenarians, *Brain Nerve*, 2017, 69 (7) : 771-780

[www.saging.com/articles/quelle-survie-apres-le-diagnostic-initial-de-maladie-dalzheimer](http://www.saging.com/articles/quelle-survie-apres-le-diagnostic-initial-de-maladie-dalzheimer)

Larson E et al, Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease, *Ann Intern Med*, 2004, 140 : 501-509

## Maladie d'Alzheimer et inflammation :

Barrientos RM et al, Neuroinflammation in the normal aging hippocampus, *Neuroscience*, 2015 Mar 12

D M de Oliveira et al, Brain rust : recent discoveries on the role of oxidative stress in neurodegenerative diseases, *Nutr Neurosci*, 2012, 15 (3) : 94-102

Wang X et al, Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain, *Front Ag Neurosci*, 2010, 2 : 12

*Power Foods for the Brain* | Neal Barnard | TEDxBismarck : [www.youtube.com/watch?v=v\\_ONFix\\_e4k](http://www.youtube.com/watch?v=v_ONFix_e4k)

Susan J Torres et al, Dietary Patterns Are Associated with Cognition among Older People with Mild Cognitive Impairment, *Nutrients*, 2012, 4 (11) : 1542-1551

Perrone L et al, Observational and ecological studies of dietary advanced glycation end products in national diets and Alzheimer's disease incidence and prevalence, *J Alzheimers Dis*, 2015, 45 (3) : 965-79

WB Grant. Dietary links to Alzheimer's disease : 1999 Update. *J Alzheimers Dis*, 1999, 1 (4) :197 – 201.

WB Grant, Trends in diet and Alzheimer's disease during the nutrition transition in Japan and developing countries, *J Alzheimers Dis*, 2014, 38 (3) : 611 – 620.

WB Grant, Dietary links to Alzheimer's disease, *Alz Dis Rev*, 1997, 2 : 42 – 55.

L White et al, Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii : The Honolulu-Asia aging study, *JAMA*, 1996, 276 (12) : 955 – 960.

H C Hendrie et al, Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities : Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA*, 2001, 285 (6) : 739 – 747.

C P Ferri et al, Global prevalence of dementia : a Delphi consensus study. *Lancet*, 2006, 366 (9503) : 2112 – 2117.

K Y Chan et al, Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010 : a systematic review and analysis, *Lancet*, 2013, 381(9882) : 2016 – 2023.

R P Clarke, Incidence of dementia and Alzheimer disease in Nigeria and the United States, *JAMA*, 2001, 285 (19) : 2448 – 2449.

M A Smith et al, Diet and oxidative stress : a novel synthesis of epidemiological data on Alzheimer's disease, *J Alzheimers Dis*, 1999, 1(4 - 5) : 203 – 206.

Giem P et al, The incidence of dementia and intake of animal products : preliminary findings from the Adventist Health Study. *Neuroepidemiology*, 1993, 12 (1) : 28-36.

**Retrouvez l'intégralité des références scientifiques de ce dossier à l'adresse suivante :**

<https://sni.media/1Tve>

# Glossaire

**Apolipoprotéine E** : une protéine transporteuse de lipides, mais qui interagit aussi avec de nombreux gènes et a de puissants effets inflammatoires.

**BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*)** : un facteur qui est sécrété pour stimuler la croissance des neurones, la production de synapses, la survie des neurones. Dans le cerveau, il est actif dans l'hippocampe, dans le cortex, le prosencéphale basal. Ce sont des aires vitales pour l'apprentissage, la mémoire et d'autres fonctions cognitives. Le BDNF lui-même est important pour la mémoire à long terme.

**Exosome** : petite vésicule composée de membrane cellulaire qui sert à emballer des protéines ou de l'ARN, et de les exporter vers d'autres cellules.

**NMDA** : un récepteur au glutamate qui contribue à l'apprentissage. En cas de surstimulation, en revanche, il conduit à l'épilepsie et à la mort neuronale. Sa stimulation fait entrer du calcium dans les neurones. Magnésium et zinc peuvent moduler cette entrée de calcium et protéger les neurones.

## Formulaire d'abonnement aux dossiers de Santé & Nutrition

**Les Dossiers de Santé & Nutrition** sont la première publication de *Santé Nature Innovation*, créée à la demande des lecteurs. Car bien sûr la nutrition est au cœur des médecines naturelles. Il s'agit d'une revue éditée une fois par mois. Vous recevez des dossiers complets, à chaque fois sur une maladie en particulier, avec la liste de tous les traitements naturels efficaces, les noms des produits, les dosages, où les trouver. Les maladies graves et invalidantes sont abordées, y compris l'arthrose, le diabète, la sclérose en plaque, les maladies cardiovasculaires, etc. Jean-Paul Curtay, notre spécialiste qui assure la rédaction des *Dossiers de Santé & Nutrition*, est lui-même un des experts de nutrition et de biologie du vieillissement les plus connus du public francophone.

Votre abonnement d'un an aux *Dossiers de Santé & Nutrition* comprend **12 numéros + un numéro GRATUIT** et inclut une **garantie satisfait ou remboursé** pendant 3 mois pour 49 € + 10 € (pour les frais d'impression et d'envoi) en France, soit 59 €, ou 49 € en version électronique (n'oubliez pas de renseigner votre adresse email !)  
Pour vous abonner, merci de compléter ce formulaire.

Pour souscrire directement en ligne ou hors de France métropolitaine, rendez-vous sur :

 [santenatureinnovation.com](http://santenatureinnovation.com)

Informatique et Liberté : vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant. Ce service est assuré par nos soins. Si vous ne souhaitez pas que vos données soient communiquées, merci de cocher la case suivante



Le Dr Jean-Paul Curtay a créé la première consultation de nutrithérapie en France et, à partir de 1989, enseigné ses techniques aux médecins dans une dizaine de pays européens, au Moyen-Orient, aux États-Unis, etc. Il est à l'origine de plusieurs des protocoles utilisés dans cette discipline. Il a enseigné des

formations complètes de nutrithérapie au Collège Sutherland, à la Faculté de Pharmacie (Paris), à la Faculté de Médecine de Lisbonne, à l'Université Libre de Bruxelles, à Physioenergetik Institut (Vienne), en Guadeloupe, en Guyane, une formation qui se déroule actuellement en 24 week-ends.

Étape 1 : Votre format

Papier (59 €)

Electronique (49 €)

Étape 2 : Vos coordonnées

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Ville : \_\_\_\_\_ Code postal : \_\_\_\_\_

Email : \_\_\_\_\_ Téléphone : \_\_\_\_\_

Étape 3 : Votre règlement

Merci de joindre à ce formulaire un chèque du montant de votre abonnement (49 € ou 59 €) à l'ordre de SNI Editions et de les renvoyer à :

SNI Éditions, CS 70074, 59963 Croix Cedex, FRANCE

Une question ? Joignez-nous au : **+33 (0)1 58 83 50 73**

Il est l'auteur de nombreux ouvrages sur la nutrithérapie, d'une Encyclopédie pratique des vitamines et minéraux, également co-auteur des célèbres 6 Ordonnances anti-stress. Il a également conçu Le Parcours Okinawa, un outil d'accompagnement quotidien composé pour intégrer en 9 mois les habitudes principales qui ont contribué à la longévité en bonne santé des anciens d'Okinawa. Jean-Paul Curtay a écrit plusieurs livres dans d'autres domaines : poésie, éducation, composé de la musique. Ses peintures, vidéos et autres œuvres figurent dans les collections de musées comme le Centre Pompidou, le Musée d'Art moderne de Montréal, le Getty Museum de Los Angeles.

Les sites pour accéder aux différentes formations:

[www.iempa.com](http://www.iempa.com), [www.cfna.be](http://www.cfna.be), [www.parcours-okinawa.com](http://www.parcours-okinawa.com)

Les notes et nombreuses références de ce dossier sont consultables à l'adresse suivante

<https://sni.media/1Tve>

Mise en garde: les informations de cette lettre d'information sont publiées à titre purement informatif et ne peuvent être considérées comme des conseils médicaux personnalisés. Ceci n'est pas une ordonnance. Il existe des contre-indications possibles pour les produits cités. Aucun traitement ne devrait être entrepris en se basant uniquement sur le contenu de cette lettre, et il est fortement recommandé au lecteur de consulter des professionnels de santé dûment accrédités auprès des autorités sanitaires pour toute question relative à leur santé et leur bien-être. L'éditeur n'est pas un fournisseur de soins médicaux homologués. L'éditeur de cette lettre d'information s'interdit formellement d'entrer dans une relation de praticien de santé vis-à-vis de malades avec ses lecteurs.

Crédits photos:

© YaBars – © Désigna – © asurobson – © Timolina – © Africa Studio / Shutterstock.com

## Les dossiers de Santé & Nutrition

Le guide complet du petit-déjeuner

Dossier N° 74, Novembre 2017

**Auteur:** Jean-Paul Curtay

**Éditeur:** Samira Leroux

**Maquette:** Rebecca Luppi

Santé Nature Innovation – SNI Editions

**Adresse:** Am Bach 3, 6 072 Sachseln – Suisse

Registre journalier N° 4835 du 16 octobre 2013

CH-217.3 553 876-1

**Capital:** 100 000 CHF

**Abonnements:** pour toute question concernant votre abonnement, contactez le service client:

par téléphone au +33 (0)1 58 83 50 73

par mail à [www.santenatureinnovation.com/contact](http://www.santenatureinnovation.com/contact)

par courrier à SNI Éditions, CS 70074, 59963 Croix Cedex – France

**Courrier:** pour contacter nos experts et recevoir leur conseil, écrire à

[www.santenatureinnovation.com/contact](http://www.santenatureinnovation.com/contact)

ISSN 2296-7729