

Éditorial

L'aluminium: la cause fumante de la maladie d'Alzheimer?

Il est de plus en plus évident qu'une population vieillissante se traduit par une incidence plus élevée de déficience mentale. Les certificats de décès de personnes âgées de plus de 75 ans révèlent que le nombre officiel de cas de démence a connu une hausse d'un facteur de 20 au cours des 15 dernières années (Forbes, Lessard, & Gentleman, 1995, ce numéro). En toute probabilité, cette augmentation résulte surtout d'une meilleure capacité clinique de diagnostiquer la démence, bien que le vieillissement de la population y contribuent peut-être également. L'importance de déceler les liens possibles entre la déficience cognitive et l'exposition à des toxines putatives dans l'environnement représente une question capitale chez les personnes âgées, car l'efficacité des mécanismes de défense normale contre la toxicité diminue au fil des ans.

Nos collègues en épidémiologie, dont la tâche consiste à exploiter des bases de données en vue d'établir des corrélations, avancent à grands pas. Dans le cadre d'une série d'articles publiés dans cette revue, Forbes et al. étudient la relation entre les fonctions mentales et certains aspects géochimiques, notamment la présence d'aluminium dans l'eau potable. La principale hypothèse soulevée est que l'aluminium dans l'eau potable constitue un facteur causal déclenchant la maladie d'Alzheimer (MA). Ces chercheurs se servent d'une méthode fondée sur les données tirées de l'étude longitudinale sur le vieillissement en Ontario (ELV) (Ontario Longitudinal Study on Aging), et établissent une corrélation avec les niveaux d'aluminium et d'autres facteurs pertinents présents dans l'eau potable auxquels étaient exposées les personnes participant à l'étude. Les quatre premiers articles n'évaluent pas directement la maladie d'Alzheimer chez les sujets, mais plutôt la présence ou l'absence de fonctions cognitives normales chez les sujets et ce, au moyen de questionnaires. Cette façon de procéder est raisonnable, car la maladie d'Alzheimer n'était à peine reconnue pendant presque toute la durée de l'étude, qui a débuté en 1959 et comptait un groupe de 2000 hommes de 45 ans. Dans le cinquième article, les données de l'ELV sont comparées aux certificats de décès des personnes dont la cause antécédente de décès était la maladie d'Alzheimer ou la démence présénile. Les données concernant la qualité de l'eau potable ont été tirées d'un programme de surveillance de l'eau potable mené par le ministère de l'Environnement de l'Ontario, qui a commencé en 1986. Les variables de la qualité de l'eau étudiées comprenaient les niveaux dans l'eau potable d'aluminium (Al), de fluorure (F), de silice, de turbidité, de contenu organique dissous (COD) et du coefficient d'acidité (pH).

La maladie d'Alzheimer a été décrite pour la première fois en 1907 par le

neurologue Alois Alzheimer. Depuis quelques années, le public est mieux renseigné sur la maladie d'Alzheimer, aujourd'hui reconnue comme un problème de santé majeur ayant des effets dévastateurs pour les personnes atteintes et les membres de leur famille. Historiquement, on ne compte que trois facteurs de risque établis pour la maladie d'Alzheimer (Berg, 1994), soit le vieil âge, les antécédents familiaux et le syndrome de Down (pratiquement toutes les personnes ayant le syndrome de Down sont atteintes de la maladie d'Alzheimer à l'âge de 40 ans) (Jorm, 1990). La maladie d'Alzheimer se définit comme une démence clinique progressive présentant des vices particuliers dans le tissu cérébral. La démence causée par la maladie d'Alzheimer se déclare subtilement par une perte de mémoire graduelle qui s'accroît, puis par une détérioration d'aptitudes motrices spécifiques, et est accompagnée parfois de troubles de comportement et d'humeur. Les changements au niveau du tissu se manifestent par la présence de plaques séniles dans le cortex cérébral du cerveau et un enchevêtrement de neurofibrilles dans les neurones atteints (Berg, 1994). Un lien a été établi entre la protéine bêta-amyloïde et les plaques séniles; et la récente découverte d'un gène associé avec la production de la protéine bêta-amyloïde a suscité beaucoup d'enthousiasme dans le milieu (Sherrington et al., 1995; Levy-Lahad et al., 1995). Cette percée a permis de confirmer une hypothèse de longue date selon laquelle certains cas de la maladie d'Alzheimer comportaient une composante génétique. En dépit de l'identification de ces éléments génétiques fondamentaux expliquant le début précoce de la maladie d'Alzheimer familiale, ce facteur ne forme probablement qu'une partie du tableau. Nous devons établir quelles sont l'identité et la fonction de la protéine que les gènes pertinents codent, quel est leur rôle dans le développement de la maladie et, particulièrement, quels sont les facteurs intrinsèques qui sont également concernés.

L'intérêt face au lien entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer découle du fait que des dépôts d'aluminium importants (4–19%) ont été trouvés dans le code de plaques séniles (Edwardson et al., 1986), et que ceux-ci s'accumulent également dans les neurones comptant des enchevêtrements neurofibrillaires (Perl, 1983). Cette constatation soulève la question suivante: l'aluminium est-il un facteur de causalité de la maladie d'Alzheimer, ou est-il une conséquence accidentelle de la progression de la maladie d'Alzheimer? L'aluminium est le métal le plus abondant sur terre; il forme environ 8 pour cent de la croûte terrestre, et on le trouve sous diverses formes dans l'environnement auquel nous sommes exposés. Par exemple, les aliments, l'eau potable, les ustensiles de cuisine, les désodorisants et les antiacides en contiennent. La théorie de toxicité de l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer demeure une controverse, et il existe plusieurs études qui n'arrivent pas à démontrer une hausse d'incidences de la maladie d'Alzheimer chez les personnes exposées à diverses sources d'aluminium (Jorm, 1990; Halliwell & Gutteridge, 1989).

Le premier article de la série (Forbes, Hayward, & Agwani, 1992) compare les fonctions cognitives aux niveaux d'aluminium et de fluorure dans

l'eau municipale traitée et les sources d'eau naturelles auxquelles les personnes étaient exposées. Considérées isolément, les fortes concentrations d'aluminium dans l'eau traitée n'avaient aucun effet statistique appréciable sur le risque de déficience cognitive, bien que les fortes concentrations de fluorure en réduisaient le risque. Toutefois, les échantillons d'eau traitée contenant de faibles concentrations de fluorure ont été associés à une déficience cognitive importante s'ils contenaient de fortes concentrations d'aluminium, et ce risque accru découlant d'un taux élevé d'aluminium disparaissait lorsque les concentrations de fluorure étaient également élevées. Ces risques relatifs n'étaient pas présents lorsque l'eau était de source naturelle plutôt que traitée. Dans la deuxième étude (Forbes, McAiney, Hayward, & Agwani, 1994), les chercheurs ont étudié le rôle que joue le pH, ainsi que les niveaux d'aluminium et de fluorure dans la déficience cognitive. Bien que certaines tendances indiquaient que la présence d'aluminium comportait moins de risques de déficience cognitive avec un pH neutre, les différences accordées au pH n'étaient pas suffisamment importantes au plan statistique. Le troisième article (Forbes & Agwani, 1994) étudie de nouvelles variables, soit les degrés de turbidité et de COD dans l'eau municipale traitée. Ces variables sont importantes, car elles peuvent représenter des formes de recharge d'aluminium non soluble possédant une toxicité différente de l'aluminium soluble: de l'eau turbide peut contenir de l'aluminium élément et colloïde, et une portion du contenu d'aluminium des échantillons d'eau comptant une forte teneur en COD peut être liée à des matières organiques. Une analyse multifactorielle a révélé que dans le cas de déficience cognitive, le risque est quelque peu plus élevé avec des échantillons d'eau turbide, et moins élevé avec de l'eau ayant une teneur élevée en COD. Ces tendances étaient modérées, présentant à peine une valeur statistique significative, et leur importance est très relative en raison d'un manque d'information quant au contenu réel des composantes organiques et turbides des échantillons d'eau. Bien que la quantité totale d'aluminium dans un échantillon d'eau donné peut se trouver sous une forme chimique modifiée, contribuant ainsi à la turbidité ou au COD, aucune donnée quantitative ne soutient cette théorie, et il semble que le même argument pourrait servir dans le cas du fluorure et d'autres ions.

La quatrième partie de cette série d'articles (Forbes, Agwani, & Lachmaniuk, 1995), publiée dans ce numéro, étudie le rôle de la silice au niveau du lien entre l'aluminium et la déficience cognitive. En accord avec les autres articles, les auteurs soulignent que les données démontrent un accroissement important du risque de déficience avec la présence d'aluminium dans l'eau et une diminution du risque avec des niveaux de fluorure plus élevés. Toutefois, il est moins clairement démontré comment le contenu de silice dissoute modifie ces risques. Considérés isolément, les niveaux «modérés» de silice offrent en toute apparence une forme de protection, par opposition aux niveaux de silice peu élevés ou élevés. Le risque augmente lorsque les échantillons d'eau ayant une faible teneur en aluminium comptent un taux élevé de silice, par opposition à de faibles concentrations de silice. Ce fait

suggère que la forte teneur en silice constitue une forme de protection contre les niveaux élevés d'aluminium, mais cette hypothèse n'est pas statistiquement fondée. Les auteurs discutent des mécanismes physiologiques d'interaction possibles entre l'aluminium, le fluorure, la silice et les «groupes de phosphate» dans les membranes biologiques; ces hypothèses sont toutefois très conjecturales.

La cinquième étude compare les certificats de décès (de 1984 à 1991) où la maladie d'Alzheimer et la démence présénile constituaient une des causes antécédentes du décès des participants à l'ELV, et chez qui la présence ou l'absence d'une déficience cognitive a été évaluée au moyen d'un questionnaire. Cette comparaison se révèle utile, car les certificats de décès fournissent une plus vaste série de données: l'établissement du nombre de cas de maladie d'Alzheimer en utilisant les certificats de décès est plus précis que les résultats du questionnaire rempli par les participants à l'ELV, et les données de l'ELV peuvent être moins concluantes si certains répondants atteints de la maladie d'Alzheimer ou de démence décident de ne plus participer à l'étude. En général, les données des certificats de décès et les résultats du questionnaire de l'ELV concordent, et ce fait mérite d'être souligné, car il valide l'utilisation de questionnaires sur l'état mental en vue d'étudier les liens d'intérêt.

En somme, les données présentées dans cet ouvrage démontrent un lien important au plan statistique entre la déficience cognitive et la maladie d'Alzheimer lorsque les taux d'aluminium dans l'eau potable sont élevés. Un fait intéressant à noter est qu'une forte concentration de fluorure semble offrir un effet de protection. Toutefois, nous avons certaines réserves quant aux données sur la qualité de l'eau, car les niveaux d'aluminium dans l'eau potable des participants à l'ELV étaient inconnus jusqu'à il y a quelques années. Le programme de surveillance de la qualité de l'eau a commencé en 1986, et comptait 35 lieux d'échantillonnage. Aujourd'hui, il est présent dans la majorité des municipalités de l'Ontario. Les auteurs ne soulignent pas le degré d'exactitude, ni la variabilité d'une année à l'autre des variables mesurées au cours de la période de prélèvement. De plus, dans quelle mesure ces données peuvent-elles être extrapolées dans le temps, étant donné que l'ELV a commencé en 1959? Ces préoccupations semblent également s'appliquer particulièrement aux estimations du taux de pH, de la turbidité et du COD. En Europe, par exemple, les pluies acides ont fait augmenter au cours des dernières années le niveau d'aluminium dans l'eau potable (Pearce, 1985), ce qui illustre comment les paramètres peuvent changer au fil des ans. Forbes et al. auraient pu également discuter de ce que devient l'aluminium une fois ingéré: le milieu acide de l'estomac ne neutraliserait-il pas les caractéristiques de l'eau potable comme le pH, les formes chimiques de l'aluminium, la turbidité et le COD? Dans quelle mesure peut-on démontrer que les personnes buvant de l'eau à forte teneur en aluminium ont une concentration élevée d'aluminium dans le sang? Bien que nous soyons conscients que ces enquêtes, étant de nature épidémiologique, n'ont pas été conçues pour traiter directement cette facette du problème, ces ques-

tions font obstacle aux commentaires des auteurs touchant la solubilité et la biodisponibilité de l'aluminium. Comme les auteurs le suggèrent dans le dernier article, l'aluminium exacerbe-t-il la situation des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer précoce plutôt que d'en être un facteur de causalité?

Bien que Forbes et al. aient démontré des liens importants entre les taux d'aluminium et la déficience cognitive, nous sommes d'avis qu'il existe certaines limites dans les séries de données, ainsi que des indications dans d'autres études qui n'établissent pas de corrélation entre l'aluminium et la maladie d'Alzheimer. En raison de ces préoccupations, nous sommes incertains quant à la relation entre la présence d'aluminium dans l'eau potable et la maladie d'Alzheimer. Par conséquent, nous appuyons avec de grandes réserves les recommandations de politiques régissant la qualité de l'eau potable énumérées dans le dernier article.

Références

- Berg, L. (1994). Alzheimer's Disease. Dans John C. Morris (Éd.), *Handbook of Dementing Illnesses* (pp. 229–242). New York: Marcel Dekker, Inc.
- Edwardson, J.A. et al. (1986). Aluminosilicates and the aging brain: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. Dans *Silicon Biochemistry* (Ciba Foundation Symposium 121). Chichester: John Wiley.
- Forbes, W.F., & Agwani, N. (1994). Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA) III. The effects of different aluminum-containing compounds. *La Revue canadienne du vieillissement*, 13(4), 489–498.
- Forbes, W.F., Hayward, L.M., & Agwani, N. (1992). Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA) I. Results from a preliminary investigation. *La Revue canadienne du vieillissement*, 11(3), 269–280.
- Forbes, W.F., McAiney, C.A., Hayward, L.M., & Agwani, N. (1994). Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA) II. The role of pH. *La Revue canadienne du vieillissement*, 13(2), 249–267.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J.M.C. (1989). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford: Clarendon Press.
- Jorm, A.F. (1990). *The Epidemiology of Alzheimer's Disease and Related Disorders*. New York: Chapman and Hall.
- Levy-Lahad, E. et al. (1995). A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science*, 269, 970–973.
- Pearce, F. (1985). Acid rain may cause senile dementia. *New Science*, 106, 7.
- Perl, D.P. (1983). Aluminum and Alzheimer's disease: intraneuronal X-ray spectrometry studies (pp. 425–442). Dans Robert Katzman (Éd.), *Biological Aspects of Alzheimer's Disease*. Cold Spring Harbor Laboratory.
- Sherrington, R. et al. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375, 754–760.

John C.M. Riley et John C. Carlson