

Barcelone, Mai 2015

## Effet de la combinaison de l'épigallocatechine gallate et d'un protocole standardisé de stimulation sur les fonctions cognitives et les compétences de la vie courante chez de jeunes adultes atteints de trisomie 21

### Antécédents

L'épigallocatechine gallate (EGCG) est un polyphénol du thé vert, appartenant au groupe des flavonols. Les études décrites ci-dessous ont été menées sur cette molécule en particulier, car elle est capable d'inhiber l'action de la protéine Dyrk1A produite en excès en cas de trisomie 21, du fait de la triple présence du gène *DYRK1A*. Cet excès porte atteinte à la fonction cérébrale.

Les études menées sur des modèles animaux, puis celles postérieures menées chez l'humain, ont été réalisées au sein de nos centres de recherche (Le Centre de recherche génomique de Barcelone et l'Institut de Recherche Médicale de l'Hôpital del Mar à Barcelone), en administrant un extrait de thé vert contenant une quantité standardisée d'EGCG. Le thé vert est un aliment contenant naturellement un mélange complexe de molécules tels que les polyphénols, les vitamines, etc. Au cours de ces études, seule la quantité d'EGCG administrée était standardisée. Les autres substances du thé vert furent donc consommées en quantités variables et non standardisées.

Lors des études précliniques menées sur des modèles animaux comparables à la trisomie 21, l'administration d'EGCG était couplée à une stimulation de l'environnement des animaux. Les résultats de ces études ont révélé que cette double approche provoquait des changements au niveau cérébral (anatomiques, neuronaux et fonctionnels), se traduisant par une amélioration du rendement cognitif des animaux.

Sur la base de ces études précliniques, nous avons réalisé pendant 3 mois une étude pilote auprès de 30 personnes atteintes de trisomie 21 âgées de 18 à 30 ans (étude de phase I, première administration à des personnes atteintes de trisomie 21). La moitié des personnes fut traitée avec un extrait de thé vert contenant une quantité standardisée d'EGCG (9 mg/kg/jour), et l'autre moitié fut traitée avec un placebo, selon le principe du double aveugle (ni les patients ni les chercheurs ne savaient à quel groupe ils appartenaient), l'attribution des traitements étant aléatoire. Cette étude a permis de vérifier la sécurité et la tolérance à l'EGCG et de recueillir de premières données sur l'efficacité du traitement.

Lors d'une seconde étude menée en double aveugle, à laquelle ont participé 87 personnes atteintes de trisomie 21 âgées de 16 à 34 ans (étude de phase II), nous avons testé l'efficacité du traitement durant 12 mois, suivi d'une période de washout de 6 mois durant laquelle aucun traitement n'a été administré. Durant les 12 mois d'intervention, l'administration d'EGCG (entre 600 et 800 mg/jour selon le poids) était combinée à un protocole standardisé de stimulation cognitive. Ce traitement a été comparé à l'administration d'un placebo, combiné au même protocole de stimulation cognitive. Les résultats obtenus dans le cadre de ces différentes études sont exposés ci-dessous.

### **Effets de la combinaison de l'EGCG et de la stimulation cognitive**

La combinaison de l'EGCG et de la stimulation cognitive engendre des changements significatifs de différentes composantes de la mémoire, des fonctions exécutives, et des compétences dans la vie courante des participants à l'étude. Les résultats suggèrent que les changements observés persistent pendant au moins six mois après l'interruption du traitement. L'ampleur des changements suite à l'intervention de 12 mois est quantitativement faible, mais cliniquement significative. Cette amélioration clinique s'accompagne de changements dans la communication de certaines aires corticales des lobes frontaux du cerveau ainsi que d'une normalisation de l'hyperexcitabilité corticale.

Les résultats des études cliniques et précliniques permettent de conclure que d'une manière générale, l'EGCG couplée à la stimulation cognitive améliore la plasticité synaptique au niveau du cerveau des personnes atteintes de trisomie 21. Cela se traduit par une amélioration modérée mais cliniquement significative de certaines formes de mémoire, des fonctions exécutives et des compétences de la vie courante.

Il convient de mettre l'accent sur le fait que la variabilité biologique des patients influence les effets du traitement qui leur est administré. En d'autres termes, il n'existe pas de traitement efficace pour l'ensemble de la population traitée. Certains individus y répondent mieux que d'autres.

### **Aspects relatifs à la sécurité du traitement**

À l'heure actuelle, nous disposons de données sur 58 personnes atteintes de trisomie 21 traitées avec l'EGCG aux mêmes doses (15 participants à l'étude pilote et 43 à l'étude de phase II)

Nous pouvons affirmer que l'EGCG est sûre et bien tolérée aux doses administrées. Les effets indésirables observés au cours des l'étude furent identiques à ceux observés lorsque l'EGCG n'était pas administrée (groupe placebo non traité).

Comme toute molécule active, l'EGCG peut engendrer l'apparition d'effets secondaires. Il est donc recommandé de consulter son médecin en cas d'apparition d'effets secondaires, afin d'évaluer s'ils sont dus au traitement et, le cas échéant, s'il convient de l'interrompre.

Deux aspects liés aux fonctions thyroïdienne et hépatique doivent être pris en compte avant d'initier le traitement à base d'EGCG.

#### Fonction thyroïdienne

Lors de la seconde étude réalisée chez l'humain, certains sujets ont présenté une légère augmentation du taux de TSH au cours des premiers mois de traitement. Cette augmentation ne fut que transitoire, dans la mesure où les taux sont revenus à leur niveau d'origine après six mois de traitement. Pour cette raison, et étant donné que l'hypothyroïdie est très fréquente chez les personnes atteintes de trisomie 21, il est recommandé d'effectuer des analyses trois mois après le début du traitement ainsi qu'un suivi annuel.

#### Fonction hépatique

Son suivi est assuré via la mesure de divers paramètres tels que les enzymes hépatiques (alanine aminotransférase ou ALT, aspartate aminotransférase ou AST, gamma-glutamyltranspeptidase ou GGT) et d'autres paramètres biochimiques comme le taux de prothrombine et la bilirubine sérique. Aucun changement de la fonction hépatique n'a été observé lors des études réalisées, toutefois à titre préventif il est recommandé d'effectuer des analyses trois mois après le début du traitement ainsi qu'un suivi annuel de ces paramètres.

#### **Aspects relatifs à la biodisponibilité et au dosage de l'EGCG**

Il est préférable de toujours administrer l'EGCG juste avant les repas. Il est déconseillé d'administrer l'EGCG à jeun car les concentrations d'EGCG dans l'organisme sont alors largement supérieures à celles observées lorsqu'une dose identique est consommée avant un repas. Il s'agit donc d'une précaution permettant d'éviter d'éventuels effets indésirables.

La dose recommandée d'EGCG est de 600 mg/jour entre 50 et 75 kg, et de 800 mg/jour entre 75 et 100 kg. Ces doses journalières ont été administrées à de jeunes adultes âgés de plus de 16 ans. La dose recommandée n'a pas encore été évaluée pour les enfants et les adolescents.

Les études, comme cela a été souligné précédemment, ont été réalisées avec un extrait de thé

vert dont le contenu en EGCG était standardisé. De manière générale, la qualité des préparations à base d'extrait de thé vert est très variable. Il est donc recommandé d'utiliser des extraits de thé vert dont la teneur en EGCG est clairement définie, ou encore des préparations ne contenant que de l'EGCG.

### **Aspects relatifs à la stimulation cognitive dans le traitement combiné avec l'EGCG**

Le traitement proposé consiste à combiner l'administration d'EGCG à un protocole de stimulation cognitive. À l'heure actuelle, nos données suggèrent que la synergie entre ces deux traitements constitue une bonne option thérapeutique permettant d'améliorer la fonction cognitive des personnes atteintes de trisomie 21.

Dans le cadre de nos études réalisées avec l'EGCG, le protocole de stimulation cognitive utilisé était celui de FesKits ([www.feskits.com/](http://www.feskits.com/)), un logiciel informatique de stimulation cognitive intégrale. Il existe également d'autres options de stimulation cognitive proposées par les différentes institutions spécialisées en matière de trisomie 21 et qui, selon nous, peuvent être adaptées si elles s'appliquent de manière systématique. Cet aspect devra être évalué au cas par cas par chaque institution proposant un programme de stimulation cognitive. Nous recommandons ce qui suit :

- La stimulation cognitive doit se centrer sur la stimulation de la mémoire, de l'attention, du langage et des fonctions exécutives.
- En tenant compte de la variabilité du rendement cognitif, le protocole de stimulation doit s'adapter à chaque individu en fonction de ses capacités de base d'exécution pour chaque aptitude, en augmentant le niveau de difficulté à mesure que les exercices sont effectués correctement, et en assurant une progression indépendante dans chacun des domaines.
- Afin que la stimulation cognitive soit efficace, elle doit être effectuée régulièrement. Au cours de nos études, par exemple, 3 séances hebdomadaires, chacune d'une durée moyenne d'environ 40 minutes, ont été effectuées.

### **Aspects relatifs à la prescription et au suivi de l'efficacité et de la tolérance au traitement**

Si vous souhaitez entamer un traitement à base d'EGCG, nous vous recommandons de consulter votre médecin généraliste. Si vous constatez l'apparition d'un effet indésirable que vous attribuez au traitement, veuillez en faire part à votre médecin.

Concernant la durée du traitement, il est conseillé de le suivre tant que des effets thérapeutiques sont observés.

Étant donné que le traitement vise à améliorer le rendement cognitif et la fonction comportementale, nous recommandons que son efficacité soit évaluée par des neuropsychologues cliniques.

Jusqu'à maintenant, le traitement a été administré à des personnes de 16 à 34 ans. Il n'est donc conseillé que chez les adultes à partir de 16 ans. Il est nécessaire de réaliser des études sur les enfants et les préadolescents avant de pouvoir recommander le traitement chez les moins de 16 ans. Le traitement n'est donc pas recommandé en dessous de 16 ans.

En résumé :

- Si vous souhaitez entamer un traitement à base d'EGCG, nous vous recommandons de consulter votre médecin généraliste.
- Si à tout moment vous observez un effet indésirable que vous attribuez au traitement, veuillez en informer votre médecin.
- Il est recommandé de suivre le traitement tant que sont observés des effets thérapeutiques.
- Combinez le traitement à base d'EGCG avec un protocole de stimulation cognitive.
- Dans la mesure où le traitement vise à améliorer le rendement cognitif et la capacité fonctionnelle, son efficacité doit être évaluée par des neuropsychologues cliniques.
- Jusqu'à maintenant, le traitement a été évalué au sein d'une population âgée de 16 à 34 ans. Il n'est donc conseillé que pour des personnes âgées de 16 ans ou plus.