

c'est-à-dire la population de neurones qui encode ce souvenir (en l'occurrence une expérience désagréable – une décharge électrique – suscitant la peur). L'équipe avait repéré la zone du cerveau qui s'activait lors de l'expérience initiale. Elle a donc modifié génétiquement les neurones de cette zone chez des souris avant qu'elles ne subissent cette expérience, puis, une fois ce souvenir créé, elle a stimulé la population de neurones à l'aide de lumière. Elle a ainsi montré que cette stimulation était suffisante pour susciter la peur chez les souris.

Ce n'est pas tout. Cette année, Chao Wang, de l'université de médecine du Zhejiang, à Hangzhou, en Chine, et ses collègues ont réalisé une autre avancée majeure. Ils ont découvert que les cellules microgliales jouent probablement un rôle dans l'oubli des engrammes. On savait qu'une de leurs fonctions est d'éliminer les synapses en trop dans le cerveau en développement et de réguler la dynamique des connexions synaptiques entre neurones tout au long de la vie, mais on ignorait si l'oubli était lié à cette activité. Chao Wang et ses collègues ont montré chez des souris adultes que les cellules microgliales éliminent des synapses dans l'hippocampe, une région clé pour la mémoire, et qu'en bloquant cette activité, ils empêchaient les souris d'oublier des souvenirs.

Par ailleurs, on sait que les protéines anormales en jeu dans la maladie d'Alzheimer perturbent les neurones de différentes façons. Par exemple, les protéines tau s'accumulent plus spécifiquement dans les neurones qui utilisent le glutamate comme neurotransmetteur et produisent des signaux d'excitation, et beaucoup moins dans ceux qui inhibent les signaux en libérant un autre neurotransmetteur, GABA. Il est important de mieux comprendre les fondements de cette sélectivité cellulaire et ses conséquences, encore mal connus. En 2014, l'équipe de David Holtzman, de l'université Washington de Saint Louis, a aussi observé que l'activité neuronale augmente la dispersion de la protéine tau hors des neurones. L'équilibre entre libération de ces protéines dans le milieu extracellulaire et nettoyage de ce milieu pourrait donc être une autre pièce importante du puzzle, puisque certaines formes de protéines tau extracellulaires semblent contribuer à la propagation des agrégats de tau à d'autres neurones.

Non seulement la maladie touche différemment les cellules selon leur fonction excitatrice ou inhibitrice, mais ses effets varient aussi selon les zones du cerveau. Par exemple, les régions liées à la mémoire, aux émotions et au sommeil sont gravement affectées, tandis que celles des fonctions motrices et sensorielles primaires sont relativement épargnées. Par ailleurs, ses effets pourraient dépendre aussi de l'activité cérébrale. Même quand notre cerveau est au

La privation de sommeil augmente la production de protéines amyloïdes

repos, il reste actif (il vagabonde toujours plus ou moins). En 2017, Lorenzo Pasquini, de l'université de Californie à San Francisco, et ses collègues ont montré que, dans cet état appelé «état de repos» ou «mode par défaut», les zones actives sont celles où, lorsque l'on développe la maladie d'Alzheimer, les agrégats amyloïdes se déposent en premier. Ce qui ne signifie pas pour autant qu'avoir un esprit vagabond favorise les dépôts amyloïdes.

Le sommeil est un autre état électrique du cerveau dont le rôle dans la maladie d'Alzheimer est de plus en plus reconnu. Les concentrations en protéines bêta-amyloïdes et tau varient au cours du cycle normal veille-sommeil. La privation de sommeil augmente drastiquement la production de protéines bêta-amyloïdes et diminue leur élimination. En revanche, le sommeil profond est caractérisé par des oscillations lentes de grande amplitude dans le liquide céphalorachidien (le fluide qui baigne le cerveau et la moelle épinière) qui interviendraient dans l'élimination des toxines comme les peptides amyloïdes. Cette activité rythmique oscillatoire induirait en effet des changements d'état des cellules, des flux d'ions et de liquide qui pourraient favoriser l'élimination des toxines. Malheureusement, la durée du sommeil profond tend à diminuer avec l'âge. Ce constat pourrait stimuler des recherches sur des approches pharmacologiques pour rétablir le sommeil profond.

Il existe certainement de nombreuses autres pistes. Mais ces cinq voies sont toutes si liées qu'elles peuvent déjà être explorées de façon croisée et féconde. Souhaitons que cela incite les chercheurs des différents domaines à travailler ensemble! Un de mes espoirs est qu'à mesure que les lacunes seront comblées, des théoriciens interviendront pour modéliser les effets de la maladie d'Alzheimer sur les circuits cérébraux et les voies de signalisation cellulaire. C'est en partageant nos idées que nous réussirons à faire reculer cette terrible maladie. ■

BIBLIOGRAPHIE

S. A. Josselyn et S. Tonegawa, **Memory engrams : Recalling the past and imagining the future**, *Science*, vol. 367, article eaaw4325, 2020.

C. Wang et al., **Microglia mediate forgetting via complement-dependent synaptic elimination**, *Science*, vol. 367, pp. 688-694, 2020.

B. R. Sabari et al., **Coactivator condensation at super-enhancers links phase separation and gene control**, *Science*, vol. 361, article eaar3958, 2018.

A. W. P. Fitzpatrick et al., **Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease**, *Nature*, vol. 547, pp. 185-190, 2017.

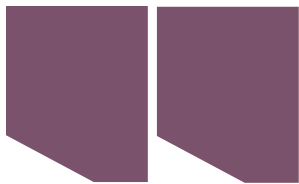
M. Michaud et al., **Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases**, *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 14(12), pp. 877-882, 2013.

BRUNO DUBOIS

est professeur de neurologie à Sorbonne Université, et chef du service des maladies cognitives et comportementales à l'hôpital de la Salpêtrière, à Paris, au sein duquel il dirige aussi l'unité de recherche Inserm « Cognition, neuro-imagerie et maladies du cerveau », à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière. En 2019, il a publié chez Grasset un ouvrage intitulé *Alzheimer. La vérité sur la maladie du siècle*.




Tous les porteurs de lésions n'auront pas Alzheimer



Dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer, un défi de taille consiste à diagnostiquer la maladie plus tôt. Des facteurs de risque commencent à émerger d'études épidémiologiques et offrent ainsi des pistes pour mieux cibler les personnes susceptibles de développer la maladie. Le point avec Bruno Dubois, qui coordonne l'une de ces études, nommée Insight.

En 2013, vous avez lancé Insight, une vaste étude sur les conditions de survenue de la maladie d'Alzheimer, dont la première phase vient de s'achever. En quoi consiste cette étude ?

L'objectif était de recruter quelques centaines d'individus âgés sans aucun trouble cognitif qui accepteraient d'être suivis sur plusieurs années, avec des examens réguliers. L'idée était de repérer, parmi toutes les caractéristiques mesurées, des indices susceptibles d'indiquer à un stade préclinique, c'est-à-dire avant que des symptômes cognitifs n'apparaissent, si l'on a un risque plus élevé de

développer la maladie, afin d'agir tôt pour réduire ce risque.

Une question en particulier nous intéressait : la présence de marqueurs lésionnels de la maladie d'Alzheimer – des agrégats de la protéine bêta-amyloïde ou de la protéine tau dans le cortex – signifie-t-elle systématiquement que l'on va développer la maladie ? Pour répondre à cette question de façon statistiquement satisfaisante, nous devons avoir, parmi les participants, au moins 88 personnes présentant des lésions amyloïdes (à l'époque, on ne savait détecter les dépôts de tau avec certitude que *post mortem*) et au moins autant de personnes sans lésions.

Comment détecte-t-on ces marqueurs lésionnels ?

Il existe actuellement deux méthodes pour en repérer des signes chez une personne en vie. La première, indirecte, consiste à mesurer les concentrations des protéines bêta-amyloïde et tau dans le liquide céphalorachidien prélevé par ponction lombaire. En effet, lorsque ces protéines s'accumulent dans le cerveau, leurs concentrations changent dans le liquide céphalorachidien : en général, celle de la protéine bêta-amyloïde diminue d'environ 50%, tandis que celle de la protéine tau augmente jusqu'à 200 ou 300%. On obtient donc un indice d'une présence possible des lésions.

La seconde méthode consiste à rechercher les lésions amyloïdes dans le cerveau au moyen d'un examen de tomographie par émission de positrons (TEP-amyloïde). On injecte au patient un traceur radioactif ayant une forte affinité pour les dépôts amyloïdes, et sa détection *via* sa radioactivité signale les zones touchées du cerveau. Des traceurs de la protéine tau commencent à émerger, mais ils n'étaient pas encore disponibles au début de l'étude Insight.

Quel est le profil des personnes intégrées à l'étude Insight ?

Finalement, l'étude a débuté en 2014 avec 318 sujets de la région parisienne âgés de 76 ans en moyenne (ils avaient tous entre 70 et 85 ans au début de l'étude) et normaux sur le plan cognitif. Un examen par TEP-amyloïde a révélé des dépôts amyloïdes chez 88 d'entre eux, sans qu'aucun ne présente de symptômes de la maladie. L'étude a ensuite été menée en double aveugle : ni les personnes concernées ni les auteurs de l'étude ne savaient qui présentait des lésions amyloïdes.

Concrètement, comment avez-vous procédé ?

Tous les six mois, les 318 participants ont passé des tests cognitifs. Tous les ans, ils ont par ailleurs eu des prélèvements sanguins, un encéphalogramme et une mesure de leur activité motrice à l'aide d'un accéléromètre fixé au poignet ; et tous les deux ans, un examen complet d'imagerie par résonance magnétique, une mesure de l'activité métabolique du cerveau par tomographie par émission de positrons (TEP-FDG, une technique qui suit le métabolisme d'une molécule de glucose rendue radioactive) et une TEP-amyloïde pour évaluer l'évolution des lésions amyloïdes.

Quels résultats avez-vous obtenus au bout de cinq ans de suivi ?

Nous avons eu l'agréable surprise de constater que sur les 88 personnes présentant des lésions amyloïdes (de 82 ans en moyenne au bout de cinq ans), seules 12 ont progressé vers une

maladie d'Alzheimer, identifiée par la présence conjointe de ces biomarqueurs et d'un syndrome clinique compatible avec ce diagnostic.

C'est un élément fort : ces 12 personnes nous ont permis de définir un troisième groupe dans notre étude, qui jusqu'alors n'en comptait que deux : les 88 « amyloïdes positifs » (présentant des lésions amyloïdes) et les 230 « amyloïdes négatifs » (n'en présentant pas). Ce nouveau groupe, nommé les « amyloïdes positifs convertisseurs », rassemble les participants qui présentaient des lésions et qui ont évolué vers la maladie. Il est défini sur une base extrêmement rigoureuse par un comité indépendant : il fallait qu'à deux reprises, soit à six mois d'intervalle, les personnes aient une diminution de leurs performances cognitives, évaluées à l'aide de trois marqueurs – un test d'intelligence globale, un test de mémoire et un test de comportement.

Le point intéressant est que c'est l'examen clinique, et non biologique, qui signalait un cas possible de déclenchement de la maladie. Pour ne pas être orienté par la présence de lésions amyloïdes, le statut amyloïde des sujets était gardé secret. Nous avons ensuite constaté que tous ceux dont le profil clinique suggérait un déclenchement de la maladie avaient des lésions amyloïdes dans leurs cerveaux au début de l'étude.

À l'inverse, d'autres personnes ayant des lésions amyloïdes n'ont donc pas déclenché la maladie ?

Tout est là. Sur les 88 sujets présentant des lésions au début de l'étude, 86% sont restés stables après cinq ans. En d'autres termes, avoir des lésions amyloïdes ne suffit pas pour déterminer si une personne a la maladie d'Alzheimer.

Mais peut-être la maladie survient-elle si l'on a les deux types de lésions, amyloïdes et tau ?

Dans notre étude, sur les quelques patients pour lesquels nous disposions de liquide céphalorachidien, nous avons recherché des traces de lésions tau. Leur présence n'augmentait pas le risque de développer la maladie, mais nous n'avons pas encore assez de données pour conclure. En revanche, les données de la littérature sont claires : quand il y a détection de lésions tau, ou de lésions amyloïdes et tau, il n'y a pas plus de risque de développer la maladie que ce que nous avons obtenu avec la détection des lésions amyloïdes. En fait, on observe que les lésions amyloïdes s'accompagnent souvent de lésions tau. En résumé, les lésions sont nécessaires, mais pas suffisantes. D'autres facteurs interviennent.

Quels sont ces facteurs ?

Le premier est l'âge : les convertisseurs sont en moyenne plus âgés que les amyloïdes négatifs >

> (77,5 ans versus 76 ans au début de l'étude). Les personnes les plus âgées sont donc les plus à risque. Le deuxième est génétique : les convertisseurs portaient beaucoup plus souvent le variant $\epsilon 4$ du gène *APOE* que les amyloïdes négatifs (75% des convertisseurs contre 13% des amyloïdes négatifs). Ce gène code une protéine impliquée dans le métabolisme des graisses. C'est un facteur de risque connu de la maladie d'Alzheimer, mais nous l'avons trouvé ici très fortement associé à la survenue de la maladie.

Par ailleurs, même si les 12 convertisseurs avaient des performances normales aux tests cognitifs, ces dernières étaient un peu diminuées dès le début de l'étude dans les tests de mémoire par rapport aux amyloïdes négatifs. Notamment, dans le test FCSRT (pour *free and cued selective reminding test*, « test de mémoire sélective libre et avec indice »), considéré comme un signe clinique fort de la présence ou de l'absence de la maladie, les amyloïdes négatifs avaient des scores plus élevés au départ que ceux qui ont évolué vers la maladie.

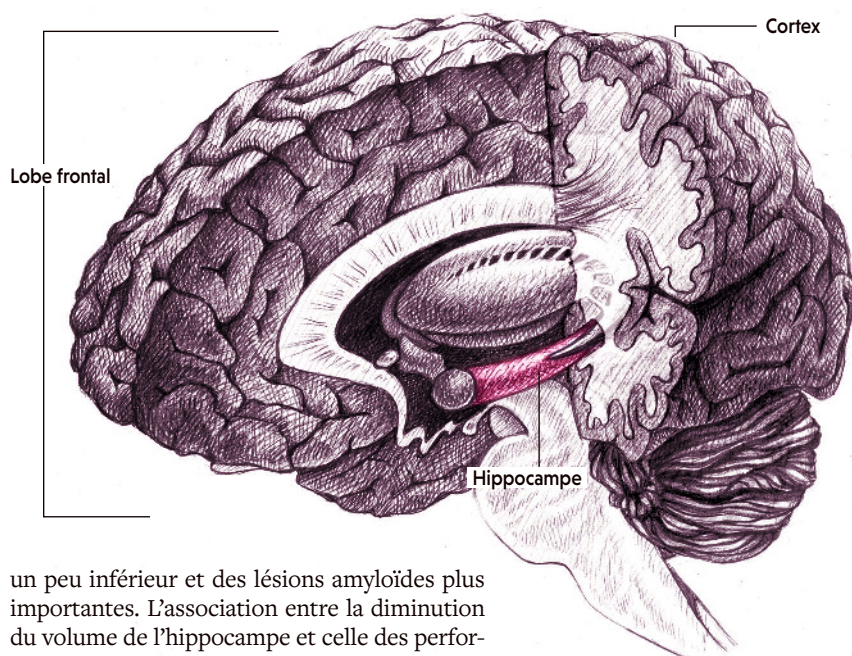
Le dernier facteur que nous avons repéré est la taille de l'hippocampe, une structure située sous le cortex, impliquée dans la mémorisation et la navigation spatiale, qui est par ailleurs l'une des premières régions atteintes dans la maladie d'Alzheimer. Au début de l'étude, son volume était de 2,43 centimètres cubes en moyenne chez les convertisseurs contre 2,72 chez les amyloïdes négatifs.

À l'inverse, nous n'avons observé aucune différence liée au sexe, au niveau d'éducation, à la fluidité lexicale et sémantique ou au métabolisme du glucose dans le cortex lors de l'inclusion dans l'étude, ni même aux fonctions cognitives telles que mesurées par le test MMSE (pour *mini-mental state examination*), un questionnaire qui évalue les capacités d'orientation, d'apprentissage, d'attention, de praxie et de rappel d'information.

Et par rapport aux « amyloïdes positifs stables », c'est-à-dire aux personnes qui ont des lésions amyloïdes mais n'ont pas développé la maladie ?

De nouveau, les convertisseurs avaient des performances un peu moins bonnes au test de mémoire et un hippocampe plus petit à l'inclusion. Ils présentaient aussi des lésions amyloïdes plus importantes. Le seul point nouveau concernait le variant $\epsilon 4$ du gène *APOE* : les convertisseurs n'étaient pas plus nombreux à présenter ce variant que les amyloïdes positifs stables. En d'autres termes, ce variant est plus associé à la formation de lésions amyloïdes qu'au développement de la maladie.

Ainsi, entre ces deux groupes, les caractéristiques qui prédisent le déclin sont au départ des performances un peu moins bonnes au test de mémoire FCSRT, un volume de l'hippocampe



un peu inférieur et des lésions amyloïdes plus importantes. L'association entre la diminution du volume de l'hippocampe et celle des performances au test FCSRT n'est d'ailleurs pas étonnante, car une équipe américaine vient de montrer que ce test est un marqueur de l'état de l'hippocampe et du stade de lésion de la maladie d'Alzheimer. En effet, elle a observé que chez des sujets atteints de troubles de la mémoire, le FCSRT est le meilleur test de mémoire pour prédire la présence de biomarqueurs des lésions amyloïdes dans le liquide céphalorachidien, voire leur concentration.

Quel genre de questions pose-t-on dans ce test pour qu'il soit si particulier ?

Il y a trois étapes dans la mémoire. La première est l'entrée de l'information, qui repose sur l'attention et la vigilance : ainsi, la performance sera moins bonne si l'on est dépressif ou si l'on prend un médicament qui diminue les ressources attentionnelles. Une fois que l'information est bien perçue par le système attentionnel, elle est envoyée vers l'hippocampe, qui est le péage de l'autoroute des souvenirs : pour qu'une information arrive dans le système de mise en mémoire, elle doit entrer dans l'hippocampe. C'est la deuxième étape. Quand cette région est endommagée, l'information n'entre pas ou partiellement, ce qui entraîne un trouble du stockage. La troisième étape est la récupération, qui nécessite l'activation de stratégies de récupération. Quand on vieillit, on a plus de mal à récupérer l'information, car cela met en jeu des stratégies du cerveau qui dépendent du lobe frontal. Or le vieillissement est justement associé à un fonctionnement diminué du lobe frontal.

Pour déterminer si un trouble de la mémoire est dû à un hippocampe endommagé, c'est-à-dire à un trouble du stockage, il s'agit donc de contrôler que les deux autres étapes, l'attention et la récupération, ne sont pas perturbées. C'est ce que fait le test FCSRT en utilisant des indices sémantiques. Par exemple, on dit à la personne des mots issus

L'hippocampe, une structure impliquée dans la mémorisation et la navigation spatiale, est l'une des premières régions atteintes dans la maladie d'Alzheimer.

de champs sémantiques différents, puis on lui demande de les citer en fonction du champ sémantique: quel était le nom de l'insecte, du lieu, de la boisson, etc. On lui demande ensuite quels étaient les mots présentés. En général, il en manque un ou deux. On fournit alors l'indice sémantique associé, ce qui facilite la récupération et permet de contrôler que l'attention et le stockage ont fonctionné.

Il s'agit alors de vérifier que les mots ont bien été stockés. Donc dix minutes plus tard, on redemande la liste. S'il en manque lors du rappel spontané, on peut alors aider le sujet en fournissant les indices sémantiques. Par ces indices, on facilite la récupération pour savoir si le sujet a bien stocké la bonne information. Si avec l'indice «ustensile de cuisine», il répond «casse-roule» au lieu de «passoire», par exemple, cela signifie qu'il n'a pas enregistré le bon item et a produit le prototype de la catégorie. Il a donc peut-être un problème d'hippocampe, et donc potentiellement la maladie d'Alzheimer.

Comment utilisez-vous ce test pour suivre l'évolution de la maladie ?

Le test compte trois listes de 16 mots, soit 48 items. Nous avons fixé une norme: se

rappeler plus de 42 mots est considéré comme normal. Tous nos sujets se rappelaient plus de 42 mots au départ, mais ceux qui ont évolué vers la maladie étaient plutôt à 43-45 mots lors de l'inclusion, tandis que les meilleurs étaient à 47-48. Il y avait donc probablement déjà au départ des traces d'une petite souffrance hippocampique en train de s'installer. On a refait le test tous les six mois et, à un moment, on a observé un décrochage. Les 12 sujets ont plongé sur le plan de la mémoire, signe qu'une atteinte hippocampique s'installait. Ce décrochage constitue la première étape de l'entrée dans la maladie.

Avez-vous repéré d'autres facteurs de risque ?

Il y a probablement des facteurs de comorbidité. Par rapport aux sujets amyloïdes négatifs, les convertisseurs ont en effet plus souvent des anomalies soit de la glycorégulation (principalement du diabète), des facteurs de risque vasculaire ou des troubles des lipides. L'inflammation fait aussi partie des hypothèses. Ce qu'il faut retenir, c'est que si les lésions sont un marqueur essentiel de la maladie, on ne peut résumer celle-ci à leur présence. ➤

D'AUTRES COHORTES DANS LE MONDE

Ces quinze dernières années, d'autres équipes se sont également lancées dans la traque des marqueurs précoces de la maladie d'Alzheimer. Les principales sont l'étude australienne AIBL, lancée en 2006 sur plus de 1 000 personnes de plus de 60 ans, dont 768 sans aucun trouble cognitif ; l'étude néerlandaise SCIENCE, qui analyse les caractéristiques de 151 participants de plus de 45 ans sans déficit aux tests neuropsychologiques, mais ayant remarqué un déclin de leurs capacités cognitives ; l'étude espagnole ALFA, qui depuis 2013 suit 2 700 personnes âgées alors de 45 à 74 ans, sans déclin cognitif, et dont la plupart sont

des descendants de personnes qui ont eu la maladie ; l'étude suédoise BioFINDER, commencée en 2010 sur près de 1 000 personnes, dont 550 présentant des troubles cognitifs légers ou un déclin subjectif ; ainsi que plusieurs études américaines (HABS, à l'université Harvard, MCSA, à la Mayo Clinic, BIOCARD, à l'université Johns-Hopkins, ou encore la cohorte multicentrique ADNI).

En 2018, une méta-analyse des résultats préliminaires issus de ces diverses cohortes estimait que parmi les sujets sans trouble cognitif, mais chez qui on observait des lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer grâce à l'imagerie cérébrale ou à l'analyse du liquide céphalo-rachidien, la proportion des sujets qui verront apparaître par la suite des troubles cognitifs caractéristiques d'une démence durant leur vie variait de 5 à 42 % selon l'âge, le sexe et le degré de sévérité des lésions cérébrales de type Alzheimer. À l'inverse, parmi les sujets sans trouble cognitif et sans lésion cérébrale de la maladie d'Alzheimer, le risque

d'apparition de troubles cognitifs caractérisés était plus faible, sans être nul cependant puisqu'il s'échelonnait entre 2 et 20 %.

Ces résultats sont très importants car, comme ceux de l'étude Insight, ils remettent en question la façon de penser des chercheurs et médecins : ce n'est donc pas parce qu'une personne a des lésions cérébrales de type Alzheimer que cela la mènera de façon certaine à l'apparition d'une démence durant sa vie. De plus, ils rappellent de façon éloquent que d'autres causes que la maladie d'Alzheimer peuvent aussi mener à l'apparition de troubles cognitifs, de façon non négligeable.

Ces résultats sont confirmés par d'autres, plus récents, issus des cohortes SCIENCE, ADNI et BIOCARD, où, suivant l'étude, le risque statistique d'apparition de troubles cognitifs était estimé augmenté d'un facteur 2 à 7 chez les sujets sans trouble cognitif mais avec mise en évidence de lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer, par comparaison avec les sujets sans lésion.

De nombreux facteurs semblent donc influencer le lien qui existe entre ces lésions et l'apparition des troubles cognitifs. C'est tout l'enjeu des travaux en cours au sein de ces diverses cohortes internationales, lesquels permettront de mieux préciser le risque individuel et d'expliquer la variabilité importante qui reste observée entre les études. En effet, plusieurs facteurs sont susceptibles d'induire des différences d'une étude à l'autre. Les plus importants sont des éléments démographiques (âge, sexe, niveau d'éducation), mais aussi la fragilité globale de l'individu ou le variant du gène APOE qu'il porte. Or, d'une étude à l'autre, l'ajustement des résultats obtenus en fonction de ces paramètres n'est pas toujours possible par manque de puissance statistique...

NICOLAS VILLAIN
neurologue, docteur
en neurosciences, hôpital
de la Pitié-Salpêtrière, Paris

R. Brookmeyer et N. Abdalla,
Alzheimer's & Dementia,
vol. 14, pp. 981-988, 2018.

> D'où l'importance des termes employés: il vaut mieux dire à une personne avec lésions mais sans symptômes que c'est un sujet à risque et non un sujet atteint de la maladie, car on change alors complètement d'attitude. On laisse un espoir à la personne et on cible plus les traitements sur les patients qui en ont vraiment besoin, ceux qui présentent un niveau de risque élevé, ce qui évite d'infliger inutilement aux autres des éventuels effets secondaires indésirables.

Le mode et l'hygiène de vie ont-ils une influence ?

Difficile de le dire, c'est un aspect sur lequel on travaille. Et dans les autres études, il faut rester prudent, car, souvent, elles examinent le lien avec la démence et non avec la maladie d'Alzheimer, qui n'est qu'une de ses formes. Ce qui est démontré formellement en revanche, c'est le rôle du niveau culturel. Il est établi que le fait d'avoir développé jeune un réseau synaptique substantiel par son niveau culturel éloigne la survenue de la maladie (c'est d'ailleurs un biais de l'étude Insight). Un niveau culturel élevé ne diminue pas le nombre de lésions, mais contrebalance leur effet par un réseau synaptique très développé (on considère que chaque neurone peut établir jusqu'à 10 000 connexions avec ses voisins).

C'est l'une des raisons pour lesquelles la maladie est plus fréquente chez les femmes aujourd'hui. Celles en âge d'avoir la maladie font partie d'une génération qui n'a pas été très poussée en classe. Des études épidémiologiques faites à vingt ans d'intervalle montrent que cette fréquence diminue. La maladie est par ailleurs plus fréquente dans les pays où le niveau culturel est plus bas. C'est l'un des facteurs qui conduisent à dire que la maladie a tendance à être moins fréquente aujourd'hui.

Sait-on mieux quand débute la maladie, par exemple grâce à d'autres études sur des personnes plus jeunes ?

Oui, grâce à l'étude américaine DIAN, qui s'intéresse aux patients atteints d'une forme familiale de la maladie d'Alzheimer, héritée par une mutation génétique qui s'exprime de façon dominante. Ces personnes portent des mutations sur l'un des trois gènes APP, PSEN1, PSEN2 et ont une probabilité de 50% de développer la maladie si l'un des deux parents porte aussi la mutation. Au sein d'une même famille, de nombreuses personnes sont donc susceptibles d'être touchées tôt et d'en mourir vers 50 ans. Randall Bateman, à l'université Washington de Saint-Louis, qui coordonne l'étude DIAN, a constitué en 2013 un réseau mondial de 194 patients atteints de toutes ces formes de la maladie, d'une part pour en étudier les caractéristiques et, d'autre part, pour



Un niveau culturel élevé contrebalance l'effet des lésions



leur proposer des traitements. Il a ainsi notamment montré que des changements survenaient dans les paramètres biologiques de ces sujets quinze ans avant l'apparition des premiers symptômes.

Ce faisant, il nous apprend beaucoup sur la progression de la maladie, et notamment sur la cascade biologique des événements qui surviennent avant les symptômes. L'étude est aussi une façon de tester l'hypothèse selon laquelle si les médicaments utilisés donnent peu de résultats, c'est peut-être parce qu'ils sont prescrits trop tard.

Essaye-t-on de donner des médicaments plus tôt ?

C'est ce que fait Reisa Sperling dans l'étude américaine A4, qu'elle a lancée en 2014 : elle teste l'effet d'une molécule anti-amyloïde sur 1150 personnes qui ont des lésions amyloïdes mais pas de symptômes de la maladie. Toutefois, au bout de cinq ans d'étude, elle s'est rendu compte que très peu de sujets développaient la maladie, comme dans l'étude Insight, ce qui complique l'analyse. D'où l'intérêt de cibler les personnes à risque !

Quelle est la suite du programme pour l'étude Insight ?

Nous allons poursuivre les examens sur les mêmes sujets (moins les 12 convertisseurs qui sont sortis de l'étude pour suivre un protocole thérapeutique) en ajoutant un examen de tomographie par émission de positrons de la protéine tau. Il faut qu'on sache : tous les amyloïdes positifs vont-ils évoluer vers la maladie ?

Finalement, quelle est la définition de la maladie d'Alzheimer ?

Je dirais qu'il y en a deux. Pour la recherche, on peut la définir par la présence de lésions amyloïdes et tau, car cela a le mérite de fournir un modèle de la maladie qui permet une approche rationnelle. Pour la clinique, en revanche, ce sont définitivement les symptômes cognitifs qui importent. ■

Propos recueillis
par Marie-Neige Cordonnier

BIBLIOGRAPHIE

B. Dubois et al., **Low rate of progression of preclinical Alzheimer's disease : A 5-year follow-up of Insight study**, article soumis pour publication.

B. Dubois et al., **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : recommendations of the International Working Group (IWG)**, *The Lancet*, à paraître.

B. Dubois et al., **Cognitive and neuroimaging features and brain β -amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (Insight-preAD) : a longitudinal observational study**, *The Lancet*, vol. 17(4), pp. 335-346, 2018.

B. Dubois et al., **Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease : the IWG-2 criteria**, *The Lancet*, vol. 13, pp. 614-629, 2014.



AcademiaNet offre un service unique aux instituts de recherche, aux journalistes et aux organisateurs de conférences qui recherchent des femmes d'exception dont l'expérience et les capacités de management complètent les compétences et la culture scientifique.

AcademiaNet, base de données regroupant toutes les femmes scientifiques d'exception, offre:

- Le profil de plus des 2.300 femmes scientifiques les plus qualifiées dans chaque discipline – et distinguées par des organisations de scientifiques ou des associations d'industriels renommées
- Des moteurs de recherche adaptés à des requêtes par discipline ou par domaine d'expertise
- Des reportages réguliers sur le thème »Women in Science«

Partenaires

Robert Bosch **Stiftung**

Spektrum
der Wissenschaft

nature

SCIENCE
POUR LA

1 AN

Groupe Pour la Science - Siège social : 170 bis, boulevard du Montparnasse, CS20012, 75680 Paris CEDEX 14 - Sarl au capital de 32 000€ - RCS Paris B 311 797 393 - Siret : 311 797 393 000 23 - APE 58.14 Z