

inaperçu, car il recoupe la valeur spectaculairement précise obtenue en 2010 à l'institut Paul Scherrer, en Suisse, par la collaboration internationale Crema: $0,84087 \pm 0,00039$ femtomètre. Menée par Randolph Pohl, de l'institut Max-Planck de Garching, en Allemagne, avec notamment la participation de l'équipe de François Nez, du laboratoire Kastler-Brossel, à Paris, cette vaste collaboration avait mesuré la transition 2S-2P en utilisant des atomes d'hydrogène où l'électron avait été remplacé par un muon, une particule similaire mais 207 fois plus lourde. Cette substitution a pour effet d'augmenter l'influence de la taille du proton dans l'énergie mesurée, d'où l'extrême précision atteinte. Ainsi, le résultat canadien montre que le «petit rayon» obtenu en 2010 se confirme lorsqu'on applique les techniques d'aujourd'hui à la mesure de la transition 2S-2P dans l'atome d'hydrogène ordinaire.

Cependant, une série d'autres mesures conduisent à un «grand rayon» du proton. Ce fut le cas en 2018 du rayon déduit de la mesure, par le laboratoire Kastler-Brossel, de la transition notée 1S-3S: $0,877 \pm 0,01$ femtomètre. Ce résultat était en accord avec ceux déjà obtenus ailleurs en mesurant les transitions 2S-4S et 2S-8S. À toutes ces mesures s'ajoute une mesure non spectroscopique effectuée par l'équipe de Jan Bernauer, de l'université de Mayence, en Allemagne, qui a étudié la diffusion d'électrons sur des protons: $0,875 \pm 0,06$ femtomètre. Étant donné la confusion due à la multiplication des mesures, le Comité de données pour la science et la technologie a résumé par une moyenne l'ensemble des mesures aboutissant à un «grand rayon»: sa valeur est de $0,879 \pm 0,005$ femtomètre.

En résumé, deux groupes de résultats s'opposent, l'un autour de 0,84 femtomètre et l'autre autour de 0,88 femtomètre. Étant donné l'extrême précision de la mesure portant sur l'hydrogène muonique, peut-on conclure que le petit rayon est le bon? En 2017, la mesure à Garching de la transition 2S-4P a produit un petit rayon et l'on attend du même institut les résultats de mesures portant sur les transitions 2S-6P et 1S-3S. Le bruit court qu'une mesure non spectroscopique (par diffusion d'électrons) non encore publiée a donné un petit rayon. L'énigme reste entière, et l'affaire est à suivre. ■

FRANÇOIS SAVATIER

N. Bezginov et al., *Science*, vol. 365, n° 6457, pp. 1007-1012, 2019

Maladie d'Alzheimer : un diagnostic plus précoce ?

Aujourd'hui, le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer n'est pas fiable à 100 %. Récemment, cependant, l'équipe de Maxime Bertoux, de l'université de Lille, a proposé une nouvelle méthode fondée sur l'analyse des sillons du cerveau. Qu'en attendre ? Le point avec Bruno Dubois, directeur de l'IM2A, à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris.



Propos recueillis par MARIE-NEIGE CORDONNIER

BRUNO DUBOIS
directeur de l'Institut
de la mémoire et de
la maladie d'Alzheimer
(IM2A), à Paris

Comment fonctionne cette nouvelle méthode de diagnostic ?

Ces travaux sont de grande qualité. Chez 51 patients atteints de la maladie, les chercheurs ont analysé l'anatomie des sillons du cerveau – les circonvolutions du cortex – à l'aide d'un logiciel développé au CEA, qui permet de générer une sorte de moule numérique du cerveau à partir d'une imagerie par résonance magnétique (IRM). En étudiant la largeur des sillons et l'épaisseur du cortex alentour, ils ont ainsi remarqué un lien entre la largeur d'un groupe de sillons et la maladie. Ils ont ainsi pu retrouver l'état de santé des participants dans 91 % des cas et, d'un point de vue fondamental, montrer qu'il existe une relation entre le siège de l'atrophie cérébrale et les symptômes, ce qui est très intéressant en soi. Toutefois, la vraie question est : comment se situe cet outil dans les problématiques cliniques et de recherche actuelles ?

L'approche est alors moins concluante ?

Les chercheurs le disent eux-mêmes : la sensibilité de leur outil est d'autant plus grande que les patients sont à un stade avancé de la maladie. Et ce n'est pas surprenant : la largeur des sillons et l'épaisseur du cortex sont directement liées à la mort des neurones. Leur outil fournit donc une mesure indirecte de l'atrophie. Ainsi, plus le stade est précoce et plus le diagnostic est incertain. Or on cherche aujourd'hui à développer des outils sensibles à des stades très précoces. Et pour cela, on ne peut s'appuyer uniquement sur des marqueurs morphologiques, car ils ne sont plus assez spécifiques. Ce n'est pas parce que l'on détecte une atrophie que l'on est certain qu'elle est liée à la maladie d'Alzheimer. Elle pourrait être due à un accident vasculaire cérébral, par exemple.

De quels autres marqueurs dispose-t-on ?

On a recours à des marqueurs dits « physiopathologiques » : les concentrations de peptide bêta-amyloïde et de protéine tau. Durant la maladie, ces deux protéines s'accumulent et s'agrègent dans les neurones jusqu'à les détruire. Elles constituent des signatures formelles de la maladie – les seules à ma connaissance, malgré tout ce qu'on peut lire dans les médias. Leur détection reste un enjeu. On sait très bien les repérer par ponction lombaire, mais la méthode est invasive. Et dans le sang, leur détection reste d'une efficacité relative. Toutefois, même si l'on parvenait à des tests sanguins fiables à 100 %, ils ne suffiraient pas non plus à diagnostiquer la maladie.

Le fait d'avoir une signature biologique de la présence des lésions, même chez des sujets qui n'ont pas de troubles cognitifs, ne signifie pas qu'ils vont développer la maladie. C'est ce que suggère l'étude Insight, que nous menons depuis 5 ans. Sur les 318 personnes suivies, toutes normales, sans troubles cognitifs, âgées de 77 ans en moyenne au début de l'étude, 88 se sont révélées porteuses de lésions amyloïdes dans le cerveau. Mais aujourd'hui, 5 ans plus tard, seulement 10 d'entre elles ont développé la maladie. Cela signifie que 78 personnes âgées de 82 ans en moyenne n'ont pas développé la maladie malgré leurs lésions. Tout le monde s'excite sur la recherche de biomarqueurs sanguins, mais je pense qu'il ne s'agit que de la première marche d'un escalier et qu'il en existe d'autres à découvrir pour le gravir.

Avez-vous des pistes ?

D'autres caractéristiques semblent se dégager chez les personnes de l'étude Insight qui ont développé la maladie, mais il est encore trop tôt pour en parler. Dix personnes, ce n'est pas assez pour confirmer nos hypothèses. Nous devons élargir notre étude et espérons que les institutions d'État entendront notre appel à l'aide pour la financer. Cette question est fondamentale pour l'avenir.

M. Bertoux et al., *Neurobiology of Aging*, vol. 84, pp. 41-49, 2019