

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 >