

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.

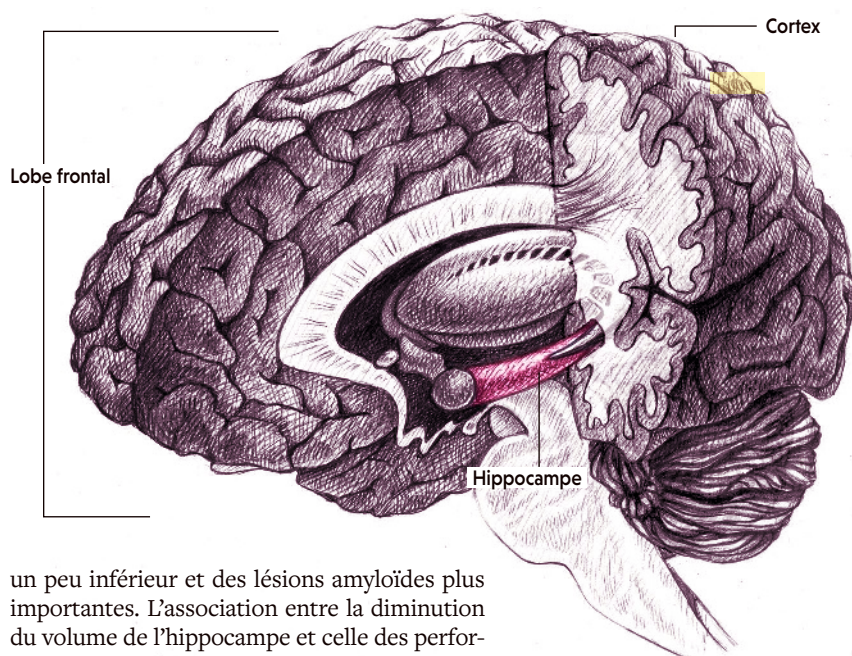
Le dernier facteur que nous avons repéré est la taille de l'hippocampe, une structure située sous le cortex, impliquée dans la mémorisation et la navigation spatiale, qui est par ailleurs l'une des premières régions atteintes dans la maladie d'Alzheimer. Au début de l'étude, son volume était de 2,43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