

> (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.

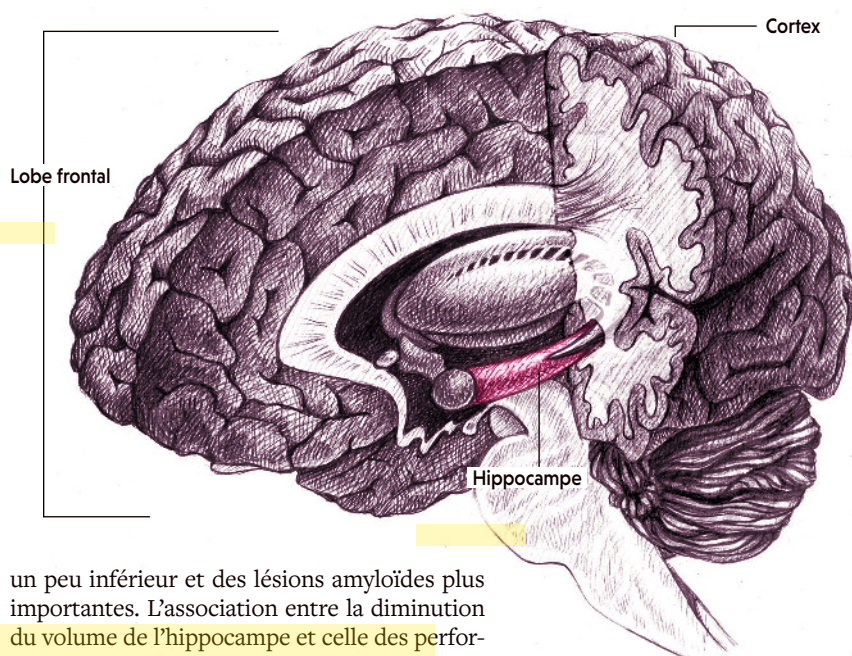
Le dernier facteur que nous avons repéré est la taille de l'hippocampe, une structure située sous le cortex, impliquée dans la mémorisation et la navigation spatiale, qui est par ailleurs l'une des premières régions atteintes dans la maladie d'Alzheimer. Au début de l'étude, son volume était de 2,43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