

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.