

> 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

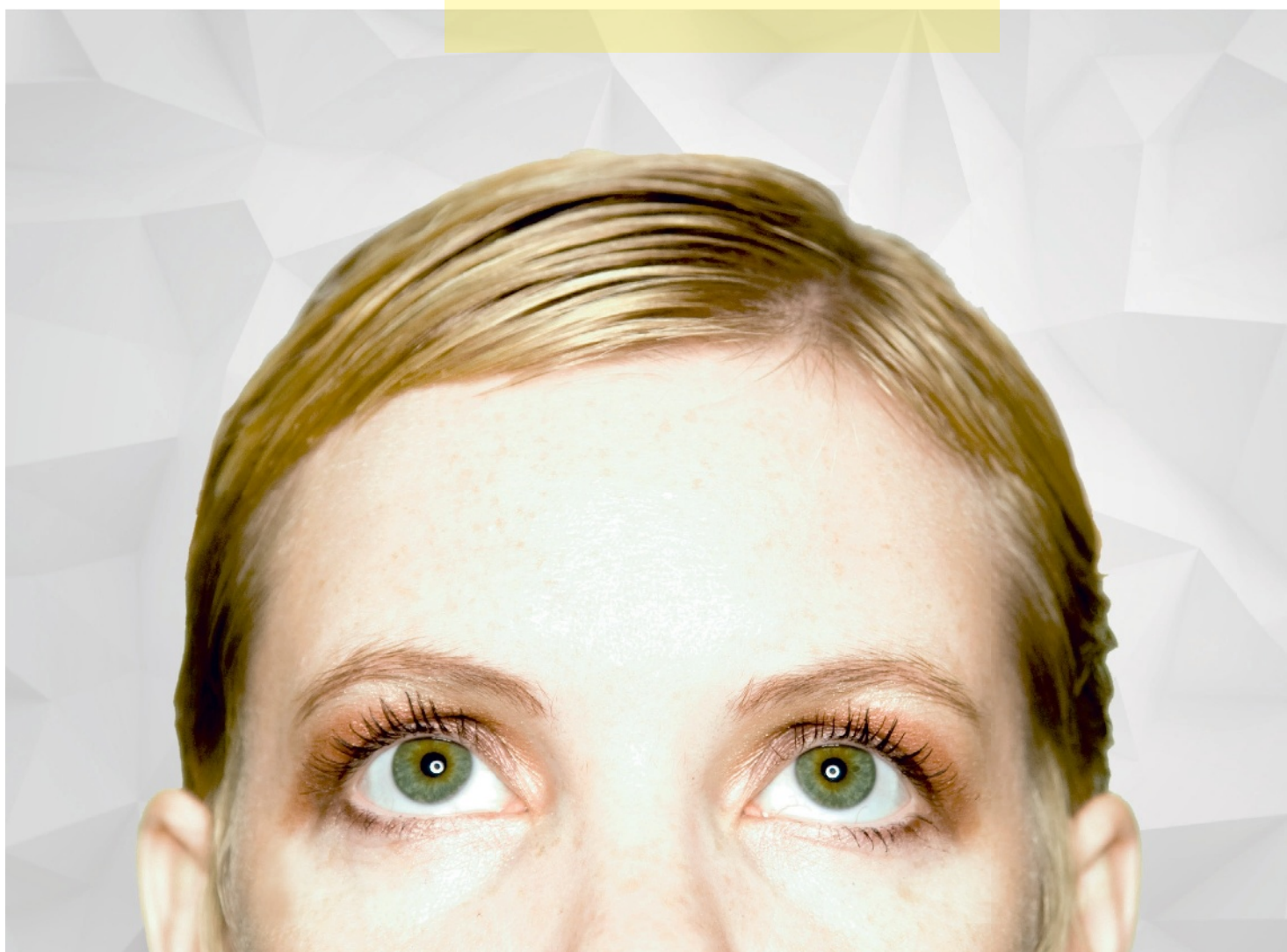
BIBLIOGRAPHIE

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.



AcademiaNet offre un service unique aux instituts de recherche, aux journalistes et aux organisateurs de conférences qui recherchent des femmes d'exception dont l'expérience et les capacités de management complètent les compétences et la culture scientifique.

AcademiaNet, base de données regroupant toutes les femmes scientifiques d'exception, offre:

- Le profil de plus des 2.300 femmes scientifiques les plus qualifiées dans chaque discipline – et distinguées par des organisations de scientifiques ou des associations d'industriels renommées
- Des moteurs de recherche adaptés à des requêtes par discipline ou par domaine d'expertise
- Des reportages réguliers sur le thème »Women in Science«

Partenaires

Robert Bosch **Stiftung**

Spektrum
der Wissenschaft

nature

SCIENCE
POUR LA