



**Prof. Dr méd.
Christophe Büla**



**Prof. Dr méd.
Gabriel Gold**



**Dr méd.
Jérôme Morisod**

Détecter la vulnérabilité précoce

Un nouveau chemin vers le traitement de la maladie d'Alzheimer

Dans le domaine de la recherche de marqueurs de vulnérabilité individuelle et du traitement des formes prodromiques, la maladie d'Alzheimer possède une avance temporelle importante comparativement aux autres affections psychiatriques. La deuxième moitié du 20^{ème} siècle a été marquée par une augmentation massive des crédits alloués à la recherche dans le domaine des affections neurodégénératives. Cet investissement a permis des progrès considérables dans la compréhension des mécanismes biologiques à l'origine des lésions caractéristiques de cette maladie. Cependant, la mise en pratique thérapeutique de ces avancées est restée très mince. Parmi les hypothèses étiologiques de la maladie d'Alzheimer, celle de la cascade amyloïde, basée sur l'effet délétère présumé d'un sous dérivé peptidique de la protéine précurseur de l'amyloïde, a donné lieu à des espoirs d'un traitement curatif qui ont culminé au milieu des années 2000 avec les études de vaccination anti-amyloïde chez l'homme. Les résultats sont pour le moment très modestes voire négatifs dans les cas de maladie d'Alzheimer sévère suggérant la nécessité d'une administration aux stades initiaux de cette affection. Suivant cette logique d'une détection la plus précoce possible et parallèlement aux recherches visant à identifier la cause de la maladie d'Alzheimer, un effort particulier a porté sur l'identification des cas précoces. Le terme „mild cognitive impairment“ (troubles cognitifs isolés, MCI) a été introduit pour décrire le champ très hétérogène des situations cliniques avec troubles cognitifs précédant le développement d'une démence. Ces cas présentent déjà des altérations structurales et fonc-

tionnelles majeures au niveau des aires cérébrales, la manifestation des premiers symptômes étant en décalage de nombreuses années par rapport à l'atteinte biologique. Pendant cette période prodromique, le cerveau active ses capacités de compensation à travers l'utilisation de circuits cérébraux habituellement en veille. Ainsi les traitements de substitution neurochimique (donnant de bons résultats dans les cas avérés) restent inefficaces dans les cas précoces puisque l'organisme se charge lui-même de cette substitution. Parallèlement, on possède aujourd'hui une palette de biomarqueurs allant de l'imagerie structurale, à la visualisation des dépôts amyloïdes par tomographie par émission de positrons (une première en neurosciences psychiatriques), et aux altérations moléculaires subtiles dans le liquide céphalorachidien. Bien qu'on n'y soit pas encore au niveau d'une identification de la vulnérabilité individuelle au sein du groupe MCI, on se rapproche à grand pas. Il est raisonnable d'imaginer que d'ici une dizaine d'années, on sera en position d'identifier avec une sensibilité et une spécificité proche de 1, les sujets avec troubles cognitifs isolés qui développeront une démence dans les 5–10 ans. La tâche s'annonce nettement plus ardue (mais non insurmontable) pour les sujets cognitivement sains qui représentent le vrai groupe cible pour une intervention curative lorsque celle-ci verra le jour.

Prof. Dr Panteleimon Giannakopoulos, Genève