



Pr Christophe Büla



Pr Gabriel Gold



Dr Markus Hug



Dr Jérôme Morisod

Ecart entre avancées diagnostiques et progrès thérapeutiques

## Médecine de précision et démences

La médecine entre progressivement dans une nouvelle ère où les traitements devraient être (mieux!) individualisés, notamment en tenant mieux compte de la variabilité des gènes, de l'environnement, et des habitudes personnelles. Une ère où une meilleure compréhension et une mesure plus précise des mécanismes moléculaires, environnementaux et comportementaux qui favorisent santé ou maladie devraient déboucher sur des diagnostics plus précis, des stratégies préventives plus rationnelles, et des traitements mieux adaptés. C'est notamment le sens donné par le Président Obama à son initiative pour la médecine de précision (1).

Un exemple récent issu de la recherche sur les pathologies démentielles illustre cette évolution. Dans la lutte contre ces pathologies, les biomarqueurs occupent une place grandissante aux plans diagnostique et, probablement dans un futur proche, thérapeutique.

Une étude récente s'est justement intéressée à identifier la constellation de biomarqueurs du LCR (protéines amyloïde A $\beta$ 1-42, tau totale et tau phosphorylée) associée à un déclin cognitif parmi des individus sans aucun trouble cognitif, mais dont la plupart (75%!) avaient un proche de premier degré atteint d'une maladie d'Alzheimer (2). Les participants ont été groupés en fonction de leurs taux de biomarqueurs du LCR au début de l'étude: stade 0 (A $\beta$ 1-42 élevée, tau totale basse), stade 1 (A $\beta$ 1-42 et tau basses), stade 2 (A $\beta$ 1-42 basse et tau élevée), et autres (A $\beta$ 1-42 et tau élevées, faisant suspecter une atteinte autre que la maladie d'Alzheimer). Après un suivi moyen de 11 ans, seuls les individus du stade 2 avaient un déclin cognitif significatif par rapport à ceux du stade 0, suggérant que la constellation A $\beta$ 1-42 basse et tau élevée dans le LCR pourrait bien permettre d'identifier un groupe d'individus particulièrement à risque de déclin cognitif. Au-delà de ces implications pronostiques, ce sont bien sûr les implications de recherche et

thérapeutiques qui intéressent: ces personnes (qui ne sont pas encore des «patients»!) sont bien celles qui devraient prioritairement être recrutées dans les essais de thérapies anti-amyloïdes.

Il faut bien sûr se réjouir de ces résultats qui illustrent la meilleure précision diagnostique et pronostique que peuvent apporter ces biomarqueurs du LCR dans la perspective de traitements mieux ciblés de la maladie d'Alzheimer. Au passage, on peut aussi se réjouir que cette recherche ait été rendue possible par la participation (même si elle n'est pas à proprement parler «citoyenne») de proches parents de malades. Mais si la perspective de stopper la maladie avant sa période symptomatique semble se profiler à l'horizon, nous devons aussi rester vigilants face à l'écart qui persiste (se creuse?) actuellement entre avancées diagnostiques et progrès thérapeutiques dans le domaine des démences. Cet écart soulève des questions éthiques majeures vis-à-vis de personnes asymptomatiques chez lesquelles un diagnostic préclinique pourrait être établi en l'absence d'une offre thérapeutique actuellement susceptible d'altérer le cours de leur maladie. L'enthousiasme que l'on peut ressentir face aux perspectives de la médecine de précision ne doit donc pas servir de justification pour occulter ces questions.

Pr Christophe Büla

Christophe.Bula@chuv.ch

### Références:

1. <https://www.whitehouse.gov/precisionmedicine>
2. Soldan A et al. Hypothetical preclinical Alzheimer disease groups and longitudinal cognitive change. *JAMA Neurol* 2016;73:698-705