

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 23 août 2022

***Le modèle probabiliste de la maladie d'Alzheimer : l'hypothèse amyloïde révisée***

Prof. G. Frisoni

Un groupe de chercheurs européens, dont fait partie l'orateur, ont revu de façon [critique](#) une théorie centrale du développement de la maladie d'Alzheimer: la cascade amyloïde.

L'orateur annonce d'ailleurs qu'il est consultant pour plusieurs entreprises qui vendent des médicaments anti-amyloïdes...

Le modèle de la cascade amyloïde a été observée avec de nombreuses preuves chez les patients touchés par la forme autosomique dominante. C'est la forme qui apparaît entre 30 et 50 ans, et celle-ci est plutôt rare (1/100 à 1000).

Selon ce modèle déterministe, lorsque les gènes APP Ps1 et Ps2 sont touchés, il y a 100% de probabilité de développer une amyloïdose cérébrale, qui donne 100% de probabilité de développer des dépôts tau, qui donnent 99% de probabilité de développer une neurodégénérescence.

Le risque sur toute la vie est proche de 100%, ce qui ne laisse que très peu de marge aux facteurs environnementaux, mise à part sur l'âge d'apparition des premiers symptômes.

Il est théorisé que cette cascade s'applique également dans les formes sporadiques. Étant la forme la plus fréquente, de nombreux laboratoires ont cherché à développer un traitement.

Ceux-ci sont testés sur des patients qui ont déjà un déficit cognitif et comparés à un placebo. L'idée étant que, en arrêtant le développement des dépôts amyloïdes, toute la cascade est stoppée et le déficit cognitif atteint un plateau, comparé au placebo.

Malheureusement, il semble que ce ne soit pas le cas. Les anticorps monoclonaux les plus fructueux (aducanumab, lecanemab, donanemab) ne montrent qu'une réduction de progression de 20%. On est loin du plateau que le modèle de la cascade annonce...

Il existe d'autres lignes de preuve allant à l'encontre de la cascade amyloïde dans la forme sporadique, pour lesquelles il manque du temps...

Le modèle probabiliste présenté dans l'article mentionne deux formes sporadiques, celle liée à l'APOE $\epsilon$ 4 et celle non-liée à l'APOE $\epsilon$ 4.

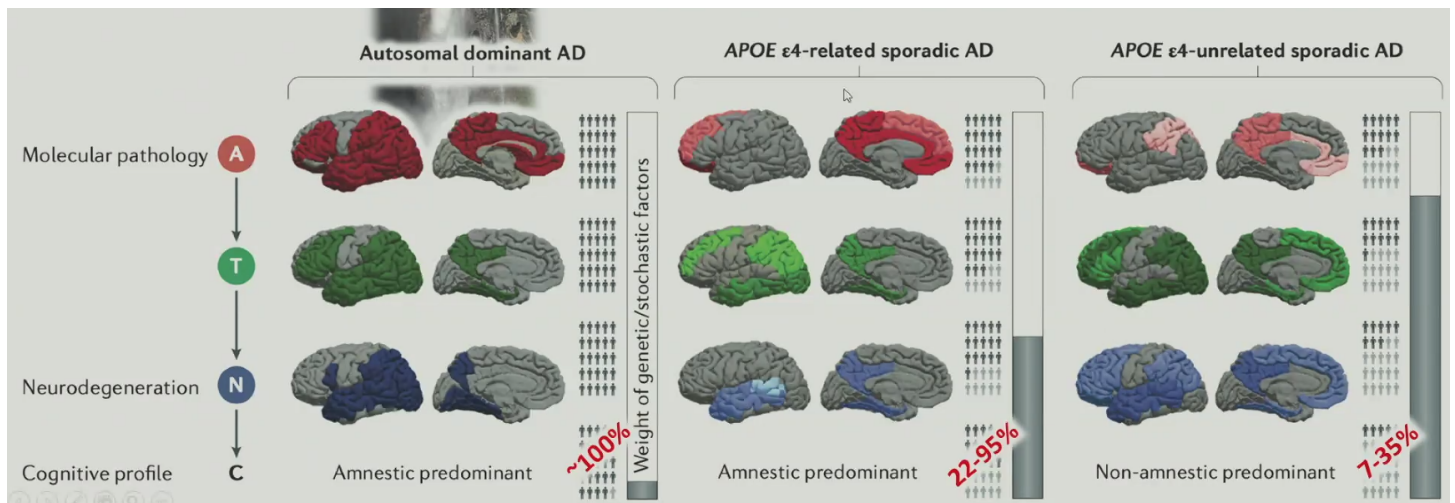
Cet allèle, APOE $\epsilon$ 4, est le facteur de risque le plus puissant dans le développement de la maladie d'Alzheimer sporadique.

La topographie du dépôt d'amyloïde, de tau et du phénotype varie selon ces catégories.

Dans la forme sporadique liée à l'APOE $\epsilon$ 4, pas tous les patients avec l'allèle développent une amyloïdose cérébrale; de ceux-ci, pas tous développent une tauopathie; et de ceux-là, pas tous développent une atteinte cognitive...le risque sur toute une vie passe à ~60%.

Pour la forme non-liée à APOEε4, c'est la même idée, avec un risque de ~20%.

là, ça ira p-e mieux en image: **Amyloïde**, **Tau**, **neurodégénérescence**



Le groupe pense qu'il y a des facteurs de résilience (stochastiques): exposition environnementale et gènes non-APOE qui sont impliqués dans la résilience contre le développement des dépôts amyloïdes, tau et contre la neurodégénérescence..

Ce modèle-ci ressemble plutôt à une loterie qu'à une cascade...

#### Implication pratique (forme sporadique)

- L'impact du traitement des patients qui ont déjà des déficits cognitifs est mineur. Il faut plutôt traiter les patients asymptomatiques qui sont à risque (porteurs APOEε4).
- Si les dépôts amyloïdes et les dépôts tau représentent chacun un facteur de risque, il faut traiter les deux chez les patients à risques (porteurs APOEε4) asymptomatiques.
- Lors de formes asymptomatiques non liées à APOEε4, il faut chercher à renforcer les mécanisme de résilience contre les dépôts et la neurodégénérescence.

Pistes pour la résilience du cerveau:

- réduire les facteurs de risque: stress, solitude, dépression, diabète, cholestérol....
- Intervention multidisciplinaires: activité physique, supplémentation nutritionnelle, réhabilitation cérébrale..



© Geluck - Casterman - 2014