

**Zeitschrift:** Horizons : le magazine suisse de la recherche scientifique  
**Herausgeber:** Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique  
**Band:** - (2004)  
**Heft:** 61

**Artikel:** Le risque d'Alzheimer  
**Autor:** Heuss, Christian  
**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-551694>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 01.04.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**



# Le risque d'Alzheimer

Andreas Papassotiropoulos de l'Université de Zurich recherche les facteurs génétiques de risque à l'origine de la maladie d'Alzheimer.

PAR CHRISTIAN HEUSS  
PHOTOS DOMINIQUE MEIENBERG

**A**lzheimer n'est pas seulement l'affection neurodégénérative la plus fréquente mais également la démence sénile la plus aiguë. Oublier ses clés dans le frigo ou se perdre dans un supermarché peuvent être les premiers symptômes de la maladie qui, après quelques années, aboutit à la perte complète de la personnalité et à une coupure avec le monde environnant.

## Génétique et environnement

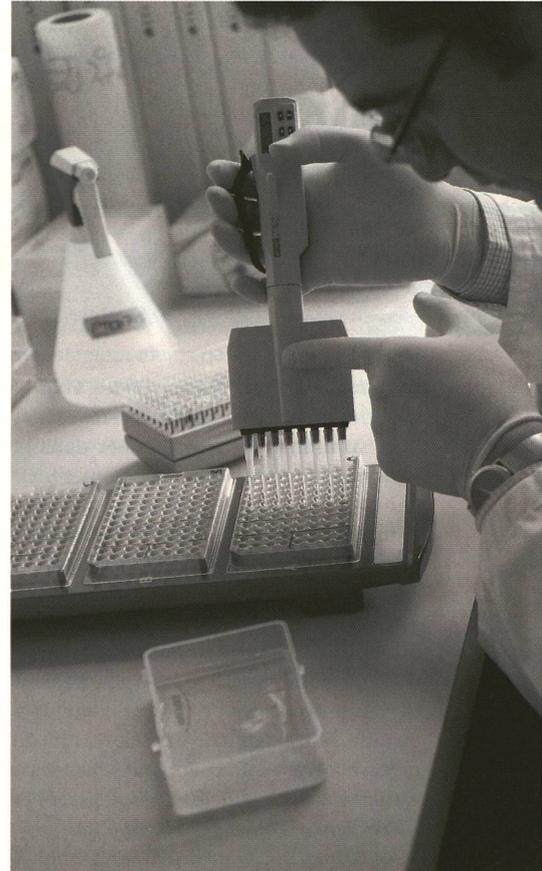
«La forme sporadique de la maladie d'Alzheimer, soit la plus courante, est due à une combinaison de facteurs génétiques de risque et d'influences de l'environnement», explique Andreas Papassotiropoulos, chercheur à la clinique universitaire psychiatrique de Zurich et professeur boursier du FNS. Il étudie précisément l'un de ces facteurs de risque.

Le projet du génome humain n'a pas seulement identifié près de 30 000 gènes qui sont formés de quelques centaines à plusieurs centaines de milliers d'éléments constitutifs. Ce qui est peut-être encore bien plus significatif, c'est que l'on a découvert que deux êtres humains se différencient en moyenne au niveau de chaque millième d'élément. Les spécialistes de la biologie moléculaire donnent le nom de SNP (pour polymorphismes de nucléotides simples) à ces variantes naturelles.

De telles variantes génétiques peuvent également devenir des facteurs de risque pour des maladies. Car les mutations génétiques peuvent entraver la fonction de la protéine, encodée par la structure génétique, et ainsi augmenter la fragilité par rapport à une maladie, peut-être aussi par rapport à Alzheimer.

C'est du moins ce que pensait Andreas Papassotiropoulos. Il y a trois ans, il a donc commencé à s'intéresser aux SNP qui pourraient être associés à la maladie d'Alzheimer, ainsi qu'à un gène: le CYP46 qui

joue un rôle décisif dans le métabolisme du cholestérol dans le cerveau. L'idée de mettre le cholestérol en lien avec la maladie d'Alzheimer n'est pas tombée du ciel: «Les médicaments pour abaisser le taux de cholestérol peuvent diminuer le risque



Andreas Papassotiropoulos traque les facteurs génétiques de risque à l'origine de la maladie d'Alzheimer.

restreint des participants à l'étude. Au lieu des 240 couples prévus, le Service médical n'a pu en recruter que 128. «La réticence à participer à une formation est aujourd'hui encore très élevée», souligne-t-il. Selon lui, la génération actuelle n'est pas habituée à une telle démarche. Mais pour les personnes qui ont aujourd'hui la quarantaine, il sera normal, face à un cas de démence dans la famille, de se former et de devenir actif.

Pour obtenir des informations sur l'organisation des séminaires de formation: Association Alzheimer Suisse, 8, rue des Pêcheurs, 1400 Yverdon-les-Bains, Tél. 024 426 20 00, e-mail: alz@bluewin.ch, www.alz.ch ■



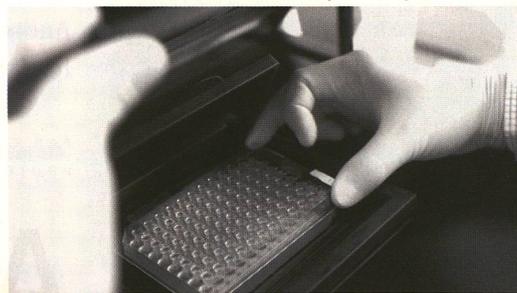
«Avec mes figurines, je veux dire que je soutiens mon mari depuis longtemps. Il a l'air perdu. J'ai besoin d'un long bras pour l'aimer à nouveau et pour le soutenir».

Propos d'une femme participant à un cours de formation du Service médical de la ville de Zurich.

d'Alzheimer», explique le chercheur. De même, des altérations génétiques du gène ApoE – le plan de construction d'une protéine responsable du transport du cholestérol dans le cerveau – sont un facteur de risque connu pour Alzheimer. Les chercheurs savent en outre qu'un faible taux de cholestérol dans le cerveau prévient



Des tests génétiques mettant en évidence une prédisposition à Alzheimer pourraient permettre de modifier précocement d'autres facteurs de risque comme l'alimentation, note Andreas Papassotiropoulos.



## La maladie d'Alzheimer

L'âge est le facteur de risque le plus important de la maladie d'Alzheimer. Après 65 ans, les risques doublent tous les cinq ans. Aujourd'hui, 20 pour cent des octogénaires souffrent de cette affection. Pour environ 10 pour cent des personnes atteintes, la maladie est déjà survenue dans la famille, bien qu'elle ne soit en principe pas héréditaire (dans sa forme sporadique). Les modifications les plus frappantes dans le cerveau des personnes atteintes sont les dépôts de protéine, appelés plaques amy-

loïdes, que l'on considère comme responsables de la maladie. Ils se forment par le morcellement et l'effritement de la protéine beta-amyloïde du patient. A proximité des plaques amyloïdes se trouvent de nombreuses cellules mortes, raison de la progressive déchéance mentale. Les futurs médicaments pour combattre Alzheimer qui sont actuellement développés par l'industrie pharmaceutique cherchent à empêcher la formation de plaques amyloïdes.

l'apparition de plaques amyloïdes. Pour le chercheur d'origine grecque, cette raison était suffisante pour rechercher dans la banque de données des génomes des SNP dans le gène CYP46. Et il en a effectivement trouvé à sept endroits. Une variante était alors particulièrement fréquente: la rs754203. C'est sur la base de ces indices qu'Andreas Papassotiropoulos s'est mis en chasse. Il a voulu savoir si les patients d'Alzheimer étaient plus fréquemment porteurs de cette variante de gène. Il a ensuite fait examiner, dans le cadre de deux recherches indépendantes menées à Zurich et dans le sud de l'Europe (Grèce et Italie), la variabilité génétique d'une centaine de patients souffrant d'Alzheimer. A titre de contrôle, il a comparé ces patients à leurs conjoints en bonne santé. Grâce à ce procédé élégant, il a été possible de minimiser l'influence de facteurs environnementaux comme l'alimentation, la classe sociale ou la formation. Les deux études ont confirmé ce qu'il supposait: comparativement à leurs partenaires, les patients Alzheimer présentaient très souvent la variante rs754203.

Mais le professeur ne sait pas encore comment cette mutation du gène agit sur

la maladie. Avec d'autres chercheurs, il étudie maintenant les effets de ces variantes à partir de modèles animaux. Un gros travail en perspective.

Il a cependant déjà trouvé quelques indications sur le mécanisme: chez les patients ayant la variante CYP46, il y a plus de protéine beta-amyloïde, typique de la maladie d'Alzheimer (voir encadré) dans le liquide céphalo-rachidien. En outre, les cerveaux de personnes décédées n'ayant pas souffert de démence mais ayant porté la variante CYP46 contiennent plus de dépôts d'amyloïde. Vu que ce gène CYP46 joue un rôle important sur le métabolisme du cholestérol dans le cerveau, ces résultats signifient qu'un métabolisme modifié du cholestérol a pour effet une production accrue d'amyloïdes se déposant dans le cerveau.

### Thèses confirmées

Andreas Papassotiropoulos éprouve un sentiment de soulagement depuis quelques semaines. En effet, ses thèses ont été confirmées récemment par un groupe suédois de recherche de l'Institut Karolinska de Stockholm. Tout devient clair pour le chercheur: la variante CYP46 est

effectivement un facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer. Mais attention, il relève que ce n'est qu'un facteur parmi d'autres pouvant provoquer la maladie. «Une telle variante de gène n'a donc rien de déterminant», tempère-t-il.

### Cibler les médicaments

Mais il croit tout de même à l'utilité future des profils de risque. Selon le profil génétique de risque, d'autres facteurs comme l'alimentation ou la charge pondérale pourraient être modifiés précocement. Mais on pourrait avant tout concevoir des médicaments mieux ciblés pour les patients et diminuer leurs effets secondaires. Le chercheur souligne encore un élément important. Si de tels profils de risque venaient à être établis dans les centres spécialisés, il faudrait absolument tenir compte de la protection de la personnalité et des données du patient, par rapport notamment aux assurances. Pour le chercheur, l'accès aux données de tests génétiques doit être clairement réglementé. C'est précisément l'un des enjeux de la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine sur laquelle se penche actuellement le Parlement. ■