

## Rédacteurs en chef



Pr Christophe Büla



Dr Hans Kaspar Schulthess

## Éditeurs



Pr Gabriel Gold



Dr Jérôme Morisod



Dr Michel Dafflon



Dr Markus Hug

## Alzheimer: une nouvelle piste?

Bien que l'origine infectieuse de la maladie d'Alzheimer ait souvent été évoquée ces dernières décennies, peu d'avancées ont été faites dans cette direction. Pourtant, ces derniers mois, plusieurs papiers ont été publiés concernant l'implication du virus de l'herpès dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer à début tardif.

En juin 2018, un travail paru dans *Neuron* (1) relance cette idée: grâce à des analyses des génomes de l'ADN et de l'ARN dans des échantillons de cerveaux de malades Alzheimer, les auteurs ont mis en évidence la présence plus fréquente de séquences de matériel génétique viral, notamment d'Herpes virus de type 6A et 7, que dans les cerveaux de non-malades. Ces auteurs ont aussi démontré que, chez des souris génétiquement modifiées pour développer des plaques amyloïdes, l'infection par le virus de l'herpès pouvait entraîner une augmentation de la densité de celles-ci.

Selon la Pr Ruth Itzhaki, de l'université de Manchester, qui s'intéresse à ce sujet depuis des décennies, le virus de l'herpès de type 1 (HSV1) serait responsable d'une augmentation de la production de protéine amyloïde (l'une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer), en réaction à l'infection virale. En enveloppant le germe, la protéine neutraliserait l'infection et limiterait son développement.

Pour confirmer son hypothèse, elle fait référence à une étude taiwanaise (2), qui a suivi 846 patients ayant souffert d'un zona ophtalmique pendant 5 ans : ceux-ci auraient un risque trois fois plus élevé (HR 2,97) de développer une démence dans ce laps de temps, par rapport à un groupe témoin. Dans une autre étude ayant suivi durant 6 ans 40000 patients après un zona (non-ophtalmique), le risque est aussi significativement plus élevé mais nettement moins marqué (HR 1,1) par rapport au groupe non-malade (3). La chercheuse évoque la proximité du cerveau pour expliquer les résultats plus nets dans le cas du

zona ophtalmique. Dans cette dernière étude, à la fin des 6 ans, les cas d'Alzheimer étaient 2 fois plus nombreux chez les patients non traités que chez ceux traités par un anti-viral (valaciclovir et autres) (HR 0,55). Dans une 3<sup>ème</sup> étude, elle aussi taiwanaise (4), portant sur 8362 patients de plus de 50 ans infectés par HSV1, 28% des patients non traités ont développé une maladie d'Alzheimer, contre 5,8% des patients traités (suivi de 10 ans).

Forte de ces observations, la Pr Itzhaki souhaite désormais lancer une vaste étude pour chercher à vérifier si un traitement anti-viral pourrait ralentir le déclin des fonctions cognitives chez des patients avec une forme légère de la maladie (CDR-1).

Dans la communauté savante, l'enthousiasme de la scientifique britannique n'est pas unanimement partagé, car si l'association semble bien présente, plusieurs experts rappellent que le lien de causalité n'est pas prouvé (5)....

Qu'importe, l'histoire est passionnante. Nous nous réjouissons du prochain épisode de cette série !

Dr Jérôme Morisod

jerome.morisod@hopitalvs.ch

## Références:

1. Readhead B et al. Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron* 2018;99(1):64-82.e7
2. Tsai MC et al. Increased risk of dementia following herpes zoster ophthalmicus. *PLoS One* 2017;12(11):e0188490
3. Chen VC et al. Herpes Zoster and Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Clin Psychiatry* 2018; 79(1). pii: 16m11312
4. Tzeng NS et al. Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections — a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Neurotherapeutics* 2018;15(2):417-29
5. Balin BJ, Hudson AP. Herpes viruses and Alzheimer's disease: new evidence in the debate. *Lancet Neurol* 2018;17(10):839-41