

MALADIE D'ALZHEIMER

LA RECHERCHE MÉDICALE AVANCE ET AVEC ELLE, L'ESPOIR D'UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE ET PLUS FIABLE DE LA MALADIE !

La Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) lance sa 5^e campagne nationale d'appel aux dons et fait le point avec ses experts, sur les avancées majeures de la recherche.

La maladie d'Alzheimer touche environ 900 000 personnes en France. A l'occasion de la Journée mondiale de lutte contre la maladie d'Alzheimer, le 21 septembre prochain, la FRM fait le bilan des avancées de la recherche qui donnent l'espoir d'enrayer un jour cette maladie incurable. En effet, les chercheurs avancent, notamment sur la compréhension des mécanismes d'apparition et d'évolution de la maladie et avec eux, l'espoir de prévenir la maladie avant qu'elle ne se manifeste. Parmi les premiers financeurs caritatifs de la recherche biomédicale française sur la maladie d'Alzheimer, la FRM a fait de ce combat une priorité absolue : 33 projets ont déjà été financés à hauteur de 9 millions d'euros depuis 5 ans. Du 16 au 21 septembre 2022, la 5^e campagne de mobilisation nationale permettra de sélectionner de nouveaux projets d'excellence et d'agir ensemble grâce au soutien des donateurs et des plus grandes chaînes de télévision françaises.



france•tv



Alzheimer – les chiffres clés en France

900 000
personnes atteintes
par la maladie
d'Alzheimer¹

2 à 3 millions
de personnes sont
directement concernées
par la maladie
si on inclut les aidants²

Elle serait à l'origine de
**60 à 70 % des cas
de démence**³.

2,1 millions
de personnes pourraient être atteintes
d'ici 2040, chez les plus de 65 ans⁴

225 000
personnes diagnostiquées par an⁵

**1^{ère} cause
de dépendance
lourde**
du sujet âgé⁶

**15 %
de la population
à 80 ans**¹

Sources :

¹ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>

² https://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/atoms/files/conseil_de_lage_saisine_personnes_agees_2030_tome_1vf.pdf

³ <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

⁴ https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2006/04/medsci2006223p288/T4.html

⁵ <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i2454.asp>

⁶ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf

1 QUATRE AVANCÉES MAJEURES SOUTENUES PAR LA FRM

La maladie d'Alzheimer évolue silencieusement pendant des dizaines d'années dans le cerveau et lorsque les premiers symptômes se manifestent, on pense que la moitié des neurones a déjà disparu dans la zone du cerveau où apparaissent les premières lésions (l'hippocampe). Ainsi, l'un des grands défis face à la maladie d'Alzheimer c'est d'en comprendre l'origine, les mécanismes très en amont. Car agir tôt pour prévenir la maladie et être en mesure d'en déterminer les premiers signes avant qu'elle ne cause des lésions irréversibles, sont des enjeux majeurs pour la prise en charge des patients. Dans ce contexte, la recherche fondamentale est essentielle. Parmi les travaux majeurs soutenus par la FRM, quatre d'entre eux donnent l'espoir d'envisager demain de mieux la prévenir et mieux la traiter.



GÉNÉTIQUE

Mieux caractériser la composante génétique de la maladie d'Alzheimer, pour la diagnostiquer plus précocement et ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques.

Par **Jean-Charles Lambert**, directeur de recherche à l'Inserm, responsable de l'équipe « Déterminants moléculaires de la maladie d'Alzheimer et des troubles cognitifs » à l'Institut Pasteur de Lille.



On estime que 60 à 80 % du risque de développer la maladie d'Alzheimer est attribuable à des facteurs de susceptibilité génétique, ce qui est assez exceptionnel pour une maladie associée au vieillissement. Notre dernière avancée concerne l'un des variants du gène ApoE, ApoE4, qui est le facteur de risque majeur de la maladie d'Alzheimer. Ce variant est présent chez 40 % des patients, et augmente de 3 ou 4 fois le risque de développer la maladie. Dans le cadre d'un consortium international, nous avons découvert deux nouvelles mutations rares dans le gène de l'APOE qui au contraire diminuent le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Concrètement, si vous avez le variant ApoE4, qui est très délétère, et en même temps une de ces nouvelles mutations, vous « gomez » complètement l'effet d'ApoE4.

Outre cet effet vraiment impressionnant au niveau génétique, cela ouvre de nouvelles pistes de recherches pour développer un moyen de « mimer » cette modification d'ApoE4 afin de réduire son impact sur la maladie.

*Nous nous sommes également penchés sur une région chromosomique : la région « HLA », impliquée dans le système immunitaire. Nous avons montré qu'une association particulière de gènes, de variants, dans cette région est protectrice. Nous pensons qu'elle provoque une réponse immunitaire contre Tau, la protéine dont l'accumulation est responsable de la mort des neurones dans la maladie, et qu'elle empêche l'extension de la pathologie d'un neurone à l'autre. **Ceci suggère qu'il existe naturellement une forme de vaccination contre la protéine Tau au niveau du cerveau, si vous êtes porteur de cette composante génétique HLA.** Si cela fonctionne naturellement, on comprend que cela pourrait vraiment fonctionner comme une approche thérapeutique.*

La bonne connaissance actuelle de la manière dont les gènes s'expriment suivant les stades de la maladie est en train de transformer la façon dont on perçoit la progression de la pathologie. Cette vision sera très utile pour les recherches futures.



QUATRE AVANCÉES MAJEURES SOUTENUES PAR LA FRM



ENVIRONNEMENT

Explorer l'exposition aux pesticides, pour identifier les personnes à risque de développer la maladie d'Alzheimer et mettre en place des mesures de prévention et des moyens thérapeutiques.

Par **Sylvain Lehmann**, professeur de biochimie à la faculté de médecine de Montpellier, responsable d'une équipe de recherche Inserm et responsable d'une unité clinique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) chargée du diagnostic biologique des maladies neurodégénératives.



Avec mon équipe, nous essayons de répondre à la question de l'origine de la maladie d'Alzheimer, afin de mieux comprendre son développement. Pour ce faire, nous nous intéressons aux facteurs de risque pouvant intervenir lors du neurodéveloppement, le développement du cerveau, et plus particulièrement à l'exposition aux pesticides.

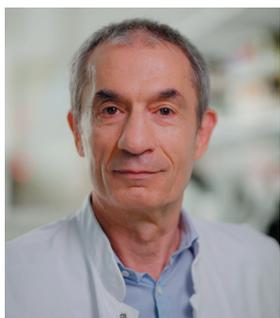
Nous cherchons à reproduire les étapes du neurodéveloppement à la fois sur des cellules en culture et dans des modèles animaux, que nous mettons en contact avec des pesticides, seuls ou en combinaison. Nous voulons savoir s'ils ont un impact sur le développement de la maladie d'Alzheimer.

Nous nous penchons également sur l'impact des pesticides sur l'agrégation de molécules, les peptides amyloïdes, que nous savons impliqués dans la pathologie. Nous voulons voir si, quand nous rajoutons des pesticides, les agrégats se forment différemment ou encore plus rapidement.

*Nos travaux préliminaires montrent que lorsque l'on soumet des modèles animaux de la maladie d'Alzheimer gestants à trois types de pesticides couramment utilisés dans la viticulture, **les descendances présentent plus rapidement les plaques cérébrales associées à la pathologie.** Attention, il faut temporer : c'est un ensemble de facteurs individuels associés à l'exposition à des facteurs de l'environnement qui influencent le développement de la maladie d'Alzheimer. Aujourd'hui, il est capital d'identifier les personnes à risque de développer la maladie d'Alzheimer le plus rapidement possible afin de vite mettre en place des mesures de prévention et des moyens thérapeutiques. Si on veut évaluer le risque, il faut le faire au niveau génétique, environnemental, métabolique... et ce pour chaque personne.*



QUATRE AVANCÉES MAJEURES SOUTENUES PAR LA FRM



MÉMOIRE A LONG TERME

Comprendre les liens entre la mémoire et le métabolisme énergétique, pour trouver des biomarqueurs précoces de la maladie d'Alzheimer qui prédisent l'apparition des symptômes.

Par **Thomas Preat**, directeur de recherche au CNRS, directeur de l'unité « Plasticité du cerveau » à l'ESPCI, à Paris.



Cela fait maintenant une trentaine d'années que nous cherchons à comprendre les mécanismes de la mémoire à long terme, et une quinzaine d'années que nous nous intéressons à l'origine de la maladie d'Alzheimer. Et ce, grâce à la drosophile, une petite mouche qui constitue un modèle de choix : 70 % des gènes impliqués dans une maladie chez l'homme ont un homologue chez la drosophile et ses 100 000 neurones sont pratiquement tous identifiés. S'ajoutent à cela la facilité de son élevage et de l'étude de la fonction de ses gènes.

Nous avons récemment orienté nos travaux vers un domaine très peu exploré : les liens entre le métabolisme énergétique et la mémoire à long terme. Nous avons montré pour la première fois que, lors de la formation de la mémoire à long terme, certaines cellules du cerveau, les cellules gliales, donnent aux neurones du glucose qui sert à combattre le stress oxydatif, une réaction moléculaire agressive pour les cellules. Par ailleurs, nous avons montré que chez les drosophiles à jeun, la mémoire à long terme était inhibée afin de préserver l'énergie pour la survie.

*Chez l'homme, de nombreuses données suggèrent un lien entre métabolisme énergétique et maladie d'Alzheimer. En effet, on observe chez les personnes qui vont plus tard développer la pathologie un hypométabolisme énergétique dans certaines régions du cerveau, en particulier dans l'hippocampe, une région impliquée dans la mémoire. **Cet hypométabolisme énergétique peut se produire plus de 10 ans avant les premiers troubles de mémoire.** Par ailleurs, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par une forte augmentation du stress oxydatif dans le cerveau.*

Avec l'idée que la maladie d'Alzheimer est liée à un dérèglement du métabolisme énergétique, mais à une étape très précoce, qui correspond à une phase présymptomatique de la maladie, j'ai bon espoir que nos travaux puissent aboutir dans les toutes prochaines années à une découverte majeure sur l'origine de la maladie d'Alzheimer. Cela permettra de mettre en évidence des biomarqueurs fiables capables de prédire qui développera la maladie, mais très tôt, bien avant l'apparition des symptômes.



Découvrez son témoignage sur frm.org/alzheimer



QUATRE AVANCÉES MAJEURES SOUTENUES PAR LA FRM



IMMUNITÉ

Comprendre si des infections communes chez l'humain peuvent avoir un impact sur la maladie d'Alzheimer, pour identifier des biomarqueurs prédictifs et mettre en place des mesures de prévention.

Par **Elsa Suberbielle**, chargée de recherche au CNRS - Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires (Infinity).



Je travaille sur le lien entre les infections et la maladie d'Alzheimer. Nous essayons de comprendre plus particulièrement si des infections communes chez l'humain et persistantes dans l'organisme peuvent avoir un impact sur le cours et la sévérité de la maladie d'Alzheimer, via leur action sur le système immunitaire.

Une récente étude menée par d'autres chercheurs a montré une corrélation négative entre l'indice de cognition de patients atteints de la maladie d'Alzheimer et la présence d'un certain type de globules blancs, des lymphocytes T spécifiquement dirigés contre le virus de la mononucléose dans leur cerveau. Ces lymphocytes étaient absents chez les personnes non malades. C'est une découverte qui va dans le sens d'un rôle potentiel des agents infectieux, qui a été jusque-là ignoré dans la maladie.

Avec mon équipe, nous explorons, via l'analyse de prélèvements sanguins, la possibilité que les malades d'Alzheimer présentent une plus forte association avec une infection par des pathogènes ou une réponse immunitaire dirigée contre des microbes.

*Nous souhaitons aussi déterminer, à l'aide d'un modèle préclinique de la maladie d'Alzheimer, si l'infection déclenchée par le parasite à l'origine de la toxoplasmose, *Toxoplasma gondii*, pourrait entraîner une aggravation ou une augmentation de la vitesse d'apparition des symptômes.*

D'autres chercheurs ont déjà mis en lumière des données intéressantes.

L'idée derrière ce projet, c'est, d'une part, d'identifier des biomarqueurs de la maladie. D'autre part, si nous montrons que des pathogènes ont une action sur le cours de la maladie, cela pourrait permettre de mettre en place des mesures en amont pour éviter que les personnes s'infectent.



2 LE REGARD DES CHERCHEURS SUR LES GRANDES AVANCÉES RÉCENTES QUI DONNENT À ESPÉRER



DIAGNOSTIC PRÉCOCE

Concernant les études menées sur l'évolution de la maladie d'Alzheimer, **Luc Buée**, directeur du Centre de Recherche « Lille Neurosciences & Cognition », indique aujourd'hui qu'il leur

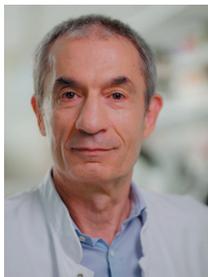
« est possible de voir en imagerie, par tomographie par émission de positons (TEP), les neurones du patient en dégénérescence. Nous avons de plus en plus de marqueurs qui reconnaissent la protéine Tau, une protéine dont l'accumulation entraîne la mort des neurones chez les patients atteints d'Alzheimer. On peut reconnaître, dans des protocoles de recherche clinique, les patients participant à l'étude qui ont des lésions cérébrales liées à l'accumulation de Tau. Nous pourrions donc suivre la pathologie au cours du temps. » Il ajoute que « cette technique arrivera un jour en clinique » et que « malgré les questions éthiques soulevées, cela constitue un espoir de mieux évaluer la maladie pour administrer les traitements de manière plus précoce ».



DIAGNOSTIC PRÉCOCE

Sylvain Lehmann souligne que « l'arrivée future d'un diagnostic sanguin et précoce sera un événement majeur. Aujourd'hui, la recherche de marqueurs de la maladie est réalisée dans le liquide céphalorachidien via une

ponction lombaire. Nous avons aujourd'hui de plus en plus d'arguments pour montrer que la recherche de marqueurs dans le sang est aussi pertinente. Cela devrait rapidement être utilisé en routine, mais il reste à définir comment cette approche peut être intégrée dans le parcours de soin ». Une avancée qui permettra un diagnostic plus fiable et plus simple à réaliser.



TRAITEMENTS

L'administration très tôt de molécules thérapeutiques, permettra également un diagnostic précoce. Malgré l'intensité des recherches sur la maladie d'Alzheimer, la grande majorité des études

cliniques sur des molécules thérapeutiques par des acteurs de l'industrie pharmaceutique ont été abandonnées. **Thomas Preat** ajoute que « certaines études constituent sans doute des pistes valables, mais les molécules sont probablement administrées trop tard aux patients. Donc si une cause initiatrice de la maladie d'Alzheimer était identifiée, des traitements pourront être administrés précocement à des personnes avec une forte probabilité de la développer. Et il est probable, qu'administrés tôt, certains de ces traitements, ou des nouveaux, soient efficaces ».



GÉNÉTIQUE

Les avancées en génétique sont primordiales. On sait aujourd'hui qu'il est possible grâce à l'apport des technologies d'édition des gènes « de corriger des gènes ou leur expression, c'est le futur de la médecine », révèle **Ronald Melki**,

responsable d'équipe à l'Institut François Jacob du CEA de Fontenay-aux-Roses, avant d'ajouter « on l'envisage aujourd'hui pour les maladies neurodégénératives ».



GÉNÉTIQUE

En attendant, la cartographie des facteurs de risque génétique de la maladie d'Alzheimer avance à grands pas, comme l'indique **Jean-Charles Lambert**, « nous avons récemment caractérisé 75 déterminants génétiques

de la maladie d'Alzheimer, dont 42 nouveaux ».

3 LE POINT DE VUE DU MÉDECIN, EXPERT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER



Neurologue spécialiste de la maladie d'Alzheimer, le Pr Marie Sarazin dirige le service de « Neurologie de la mémoire et du langage », spécialisé dans la prise en charge des maladies neurodégénératives à l'hôpital Sainte-Anne, à Paris.



Aujourd'hui, la précision du diagnostic a été nettement augmentée grâce à la recherche et une prise en charge est possible même si elle n'est pas curative. Nous sommes capables d'expliquer les symptômes, d'accompagner les patients, d'éviter les complications. Nous pouvons proposer différents types de médicaments qui agissent sur les symptômes de la maladie, évitent les complications et permettent d'apaiser le patient. C'est essentiel !

Pour nous médecins, un des objectifs de la recherche est de réussir à rentrer dans les mécanismes biologiques responsables de la maladie pour réussir à mieux identifier les patients susceptibles de bénéficier de nouvelles pistes thérapeutiques. Actuellement on essaie de traiter tout le monde de la même façon et ce n'est peut-être pas la meilleure stratégie. En étudiant les composantes génétiques, biologiques, inflammatoires, l'imagerie cérébrale... il sera un jour possible d'identifier des profils de patients et tenter d'adapter les traitements à chacun. Prenons l'exemple du cancer. C'est par l'analyse des biopsies, en identifiant les composantes intrinsèques biologiques, que des progrès sont arrivés.

Il y a eu de nombreuses avancées récentes qui nous donnent de l'espoir. A commencer par l'imagerie cérébrale, pour visualiser les protéines pathologiques, ce qui permet aussi d'étudier la réaction neuro-inflammatoire, dont on pense qu'elle influence la rapidité de progression des symptômes. La recherche avance aussi sur la compréhension des maladies apparentées à Alzheimer, comme la dégénérescence lobaire fronto-temporale et les formes atypiques d'Alzheimer, celles qui ne sont pas associées à des problèmes de mémoire mais à des troubles de langage ou neuro-visuels. Et nous avons aussi l'espoir d'utiliser des tests sanguins en aide au diagnostic clinique.

Mais je suis avant tout médecin et l'idéal pour moi serait, lorsque j'accueille un patient, de pouvoir lui proposer un traitement qui stoppe la maladie, et ce quelle que soit sa situation propre. La recherche tente aussi de développer une médecine préventive, c'est-à-dire une médecine capable d'identifier des sujets à très haut risque de développer la maladie pour les traiter avant que n'apparaissent les symptômes. La recherche doit marcher de pair avec la médecine : faire face aux patients pour leur apporter des traitements curatifs efficaces et développer un dépistage pour un traitement ultra-précoce.



▶▶▶ Découvrez son témoignage sur frm.org/alzheimer ◀◀◀

4 AGIR ENSEMBLE #CONTRELOUBLI : UNE 5^e CAMPAGNE NATIONALE D'APPEL AUX DONNS

Du 16 au 21 septembre 2022, la Fondation pour la Recherche Médicale (la FRM) organise la 5^e édition de sa campagne nationale de mobilisation, au profit de la recherche sur la maladie d'Alzheimer. Grâce au soutien des plus grands groupes de télévision français (TF1, France Télévisions, M6 et Canal+), le nouveau spot de cette campagne bénéficiera d'une diffusion gracieuse et multicanale et permettra ainsi de sensibiliser en seulement quelques jours leurs téléspectateurs à l'urgence de soutenir la recherche médicale.



france•tv



CANAL+
GROUPE

De plus, lors des émissions et grands rendez-vous d'information, des présentateurs et des journalistes des chaînes expliqueront l'importance de soutenir la recherche et ses avancées récentes. Ils souligneront ainsi la nécessité de faire un don à la FRM, pour accélérer la recherche et stimuler le progrès médical qui a le potentiel demain d'améliorer et de sauver des vies. En 2021, la campagne avait permis de collecter 1,4 million d'euros.

Cette année, **trois parrains** se sont engagés auprès de la FRM pour mobiliser les Français sur ce combat contre la maladie : **le nouveau spot de cette campagne** s'appuie sur leur témoignage fort et puissant car tous ont été confrontés à la maladie au travers d'un proche dans leur famille : Elie Semoun – Laury Thilleman - Matt Pokora.

Sur internet et les réseaux sociaux, de nombreuses vidéos mettront en avant le rôle et l'impact de chacun pour faire reculer la maladie d'Alzheimer : Chercheurs et médecins (Marie Sarazin, Thomas Preat, Vincent Valinducq) - Aidants (Lydie) - Partenaires (TF1) - Parrains (Marc Levy, Matt Pokora, Elie Semoun, Laury Thilleman, Tom Villa).

POUR FAIRE RECULER
LA MALADIE D'ALZHEIMER,
ON A TOUS
UN RÔLE À JOUER.

AGIR ENSEMBLE
#CONTRELOUBLI

Fondation
Recherche
Médicale
Innové pour sauver



Découvrez le spot et les vidéos de notre campagne de sensibilisation
autour de la maladie d'Alzheimer sur frm.org/alzheimer





Valérie Lemarchandel
Directrice scientifique
de la FRM



Dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer, la FRM a fait le choix de s'engager durablement et d'amplifier considérablement le budget dédié à ce champ de la recherche, sous financé en France. Notre ambition est double. D'une part, pour faire avancer la recherche sur la maladie et découvrir de nouvelles pistes, il est indispensable de croiser les points de vue, les approches et les méthodes. C'est pourquoi nous encourageons des approches interdisciplinaires portées par des équipes de recherche travaillant dans le domaine des neurosciences et de la neurologie avec des équipes expertes dans d'autres domaines comme l'immunologie, la chimie, la biologie structurale, la biologie des systèmes, l'épidémiologie, l'imagerie... D'autre part, il est indispensable de soutenir une recherche amont destinée à comprendre les mécanismes fondamentaux d'apparition et d'évolution de la maladie pour trouver de nouvelles pistes de causalité au-delà des pistes évoquées jusqu'ici comme les agrégats toxiques de protéines anormales. Il est indispensable de faire émerger de nouveaux concepts. C'est un objectif ambitieux, qui demande des investissements forts dès à présent pour être en mesure demain, de lutter contre l'un des plus importants fléaux que connaîtra notre siècle.



ILS SE MOBILISENT AUSSI À NOS CÔTÉS POUR LUTTER CONTRE LA MALADIE D'ALZHEIMER



Marina Carrère d'Encausse



Thierry Lhermitte



Nagui



Marc Levy

Merci à nos partenaires :
CNP Assurances,
Fondation Korian pour le Bien-Vieillir,
les enseignes du Groupe Casino.



**SOUTENEZ DES PROJETS DE RECHERCHE
PROMETTEURS CONTRE LA MALADIE D'ALZHEIMER
FAITES UN DON SUR [FRM.ORG](https://www.frm.org)**

OU ENVOYEZ **AGIR PAR SMS AU 92300
POUR FAIRE UN DON DE 10 €***

* Service disponible pour les clients de Bouygues Telecom, FREE, Orange, SFR et Euro-Information Telecom (Crédit Mutuel Mobile, CIC Mobile, NRJ Mobile, Auchan Télécom, CDiscount Mobile) en France métropolitaine. Don prélevé sur facture mobile ou déduit de votre compte prépayé mobile. Plus d'informations sur [frm.org](https://www.frm.org)

A PROPOS DE LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE

Au service de la recherche et de la santé depuis 75 ans, la FRM est le 1er financeur caritatif de la recherche biomédicale française dans son ensemble. En adoptant une démarche pluridisciplinaire, la FRM encourage, sélectionne et finance des projets de recherche prometteurs sur toutes les maladies. Elle finance chaque année plus de 400 nouvelles recherches.

Avec une ambition constante d'ouvrir au plus grand nombre les connaissances liées à la recherche médicale, la FRM développe et déploie des supports variés d'information scientifique.

Plus d'informations : [FRM.ORG](https://www.frm.org) [f](#) [v](#) [t](#) [i](#) [n](#) [@](#) [#FRM](#)

Crédits photos : @Beardidas @Titus Lacoste @Julie Bourges, Thomas Leaud, Droits Réservés.

CONTACTS PRESSE

FRM

Valérie Riedinger
06 88 22 98 90
valerie.riedinger@frm.org

Yellow PR

Sandrine Trichard
06 15 45 75 47
sandrine.trichard@yellow-pr.fr

Les Marinières

Caroline Choay
06 73 44 80 38
caroline@lesmarinieres.com

Eléonore Kaba
06 81 39 04 65

eleonore@lesmarinieres.com