

MALADIE D'ALZHEIMER

CES PROJETS DE RECHERCHE INNOVANTS QUI PRÉFIGURENT DE FUTURS TRAITEMENTS

La Fondation pour la Recherche Médicale lance sa 7^e campagne de mobilisation pour lutter contre la maladie d'Alzheimer et présente 3 projets de recherche originaux.



En France, on estime toujours le nombre de patients atteints d'Alzheimer à 900 000, et plus de 225 000 nouveaux cas sont dépistés chaque année. Cette maladie touche 2 % des personnes avant 65 ans, et 15 % de la population au-delà de 80 ans⁽¹⁾. Et en incluant les aidants, plus de 3 millions de personnes sont ainsi concernées par la maladie sur l'ensemble du territoire. Cette pathologie sans traitement curatif pèse considérablement sur les patients et leurs proches.

L'arrivée sur le marché américain de plusieurs immunothérapies l'an dernier est un immense espoir, car elles ont démontré leur capacité à ralentir la progression de la maladie. Et si l'Agence européenne des médicaments n'a pas récemment autorisé la mise sur le marché d'un traitement comme le lecanemab, c'est parce qu'elle a estimé encore insuffisant le rapport bénéfices-risques. La recherche avance indéniablement et doit continuer à investiguer les origines de la maladie et les mécanismes en action, afin de trouver des solutions sûres et efficaces, pour un jour, enrayer définitivement la maladie.

À l'occasion de la Journée Mondiale de lutte contre la maladie d'Alzheimer, la Fondation pour la Recherche Médicale lance ainsi sa 7^e campagne de mobilisation, du lundi 16 au samedi 21 septembre 2024 et présente trois projets de recherche originaux, qui suscitent l'espoir de nouveaux traitements innovants, agissant sur les causes de la maladie.

Cette année, Laury Thilleman, Matt Pokora, Elie Semoun, Tom Villa ou encore Roman Doduik s'engagent aux côtés de la Fondation pour la Recherche Médicale en mémoire de leurs proches ou pour les patients et aidants.

Avec **181 projets de recherche** financés depuis 2018 sur les maladies neurodégénératives dont **43 ciblant uniquement la maladie d'Alzheimer** (11,9 millions d'euros investis), la Fondation pour la Recherche Médicale figure aujourd'hui comme **l'un des 1^{ers} financeurs caritatifs** de la recherche biomédicale sur cette maladie



SOUTENEZ DES PROJETS DE RECHERCHE
PROMETTEURS CONTRE LA MALADIE D'ALZHEIMER
FAITES UN DON SUR **FRM.ORG**

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

1 TROIS RECHERCHES INNOVANTES

Les scientifiques ont rapidement compris que la présence des deux protéines anormales dans le cerveau, combinée à une dérégulation de la neurotransmission, ne pouvaient suffire à expliquer l'apparition et la progression de la maladie d'Alzheimer. Cela les conduits à émettre de nouvelles hypothèses et à explorer d'autres pistes pour expliquer les mécanismes sous-jacents qui amènent au développement de la pathologie. Les travaux de recherche financés par la Fondation pour la Recherche Médicale ont pour spécificité de couvrir toutes les pistes à la pointe actuellement. En voici trois particulièrement prometteurs et novateurs.



RECHERCHE 1

RÉTABLIR LES ONDES CÉRÉBRALES

Rétablir le rythme du cerveau dans la maladie d'Alzheimer en couplant médicament et lumière

Laurent Givalois est chargé de recherche CNRS et responsable de l'équipe « Impact Environnemental dans la Maladie d'Alzheimer » dans le laboratoire « Mécanismes Moléculaires dans les Démences Neurodégénératives », à Montpellier.

Les neurones communiquent entre eux en générant une activité électrique rythmique. Dans la maladie d'Alzheimer, le rythme des ondes électriques gamma qui parcourent le cerveau est altéré. Un véritable problème car les ondes gamma sont notamment nécessaires à la mémorisation. L'équipe menée par Laurent Givalois a souhaité rétablir ces ondes dans l'hippocampe, une région cérébrale atteinte en priorité lors de la pathologie. Les chercheurs ont ciblé la protéine MGLU5R impliquée dans leur génération. Ils ont pour cela développé une molécule capable de s'y fixer et activable par la lumière. Injectée dans l'hippocampe de souris modèles de la maladie d'Alzheimer, puis soumise à une lumière intracérébrale, cette molécule a rétabli les ondes gamma, ce qui a corrigé les symptômes de la maladie.

Aujourd'hui, Laurent Givalois et son équipe poursuivent cette voie prometteuse, et développent une molécule injectable en périphérie du cerveau et activable par une lumière pouvant franchir l'épaisseur du crâne. Elle pourrait à terme constituer une solution non invasive pour bloquer les mécanismes neurodégénératifs associés à la maladie d'Alzheimer.



RECHERCHE 2

L'HYPOTHÈSE MÉTABOLIQUE

Maladie d'Alzheimer : comprendre les liens entre le développement de la pathologie et des anomalies du métabolisme

Erika Cecon est chargée de recherche CNRS dans l'équipe « Pharmacologie fonctionnelle et physiopathologie des récepteurs membranaires » dirigée par Ralf Jockers à l'Institut Cochin, à Paris.

Malgré des avancées importantes avec le développement de nouveaux biomarqueurs diagnostiques et des perspectives thérapeutiques nouvelles, les mécanismes biologiques qui aboutissent à la survenue de la maladie d'Alzheimer restent mal compris. L'accumulation de deux protéines anormales, formant des plaques entre les neurones et des enchevêtrements de fibres à l'intérieur de ces cellules, débutent des dizaines d'années avant l'apparition des symptômes. Ils conduisent progressivement à la mort des neurones. Cependant, de nombreux arguments laissent penser que la maladie d'Alzheimer n'est pas seulement caractérisée par un dysfonctionnement neurologique, mais qu'elle met en jeu également des anomalies métaboliques. Un déclin du métabolisme cérébral du glucose est en effet observé dans les stades précédant l'apparition des symptômes de la maladie d'Alzheimer. Et l'évaluation de l'utilisation de médicaments antidiabétiques dans des modèles animaux de la maladie d'Alzheimer ont montré des effets bénéfiques prometteurs sur le fonctionnement cognitif. Ces résultats suggèrent que l'amélioration des dysfonctionnements métaboliques chez les patients pourrait constituer une nouvelle voie thérapeutique.

Ce projet vise à explorer cette hypothèse. Le consortium va caractériser l'état métabolique des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (niveaux hormonaux, réactivité aux hormones impliquées dans le métabolisme énergétique). En parallèle, chez des modèles de souris mimant la maladie d'Alzheimer, elle va évaluer l'impact des protéines anormales associées à la maladie sur la fonction des hormones clés du métabolisme énergétique, et, dans le sens inverse, l'impact d'un dysfonctionnement métabolique sur les mécanismes moléculaires responsables de la neurodégénérescence, avec l'espoir de mieux comprendre les mécanismes pour découvrir de nouvelles pistes pour prévenir ou ralentir le déclin cognitif.



RECHERCHE 3

L'IMPACT DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

Quelle activité physique pour régénérer la gaine protectrice des neurones ?

Maria-Cecilia Angulo Jaramillo est directrice de recherche CNRS et dirige l'équipe « Interactions entre neurones et oligodendroglies dans la myélinisation et la réparation de la myéline » à l'Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris.

Ce projet vise à déterminer quelle activité physique est susceptible de restaurer la gaine de myéline qui entoure les prolongements des neurones (les cellules nerveuses). Celle-ci est en effet détruite dans certaines maladies neurodégénératives, ce qui contribue à leur progression.

Les oligodendrocytes sont des cellules situées autour des neurones et qui forment la myéline, une substance entourant les prolongements des neurones où circulent les signaux nerveux. Cette gaine de myéline, nourricière, protectrice et isolante, permet la conduction très rapide de ces signaux. Or, plusieurs maladies neurodégénératives comme la sclérose en plaques, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson ou la sclérose latérale amyotrophique se caractérisent par un dysfonctionnement de ces oligodendrocytes. La diminution des gaines de myéline qui s'ensuit est en partie responsable de la dégénérescence et de la mort des neurones. Il existe cependant naturellement une certaine capacité de réparation de la gaine de myéline et il est prouvé que cette remyélinisation protège les neurones et contribue à éviter le handicap. Fait intéressant, l'activité physique a un effet bénéfique sur de nombreux symptômes de ces maladies ou réduit le risque de les développer. Elle améliore aussi la remyélinisation dans des modèles animaux ayant subi une perte de myéline.

L'équipe projette d'utiliser cette propriété. Son objectif est d'identifier l'activité physique optimale pour stimuler la myélinisation et moduler l'activité des neurones chez la souris et chez l'homme.

À l'aide de techniques de pointe, les scientifiques analyseront l'activité des neurones et des oligodendrocytes pendant différents types d'activité physique chez des souris démyélinisées. Ils étudieront également les effets de la stimulation neuronale sur la régénération de la myéline. Enfin, les chercheurs s'attacheront à établir si différents types d'activité physique chez l'homme induisent une augmentation de la myéline comme dans le modèle de rongeur. Pour cela, ils utiliseront des techniques d'imagerie cérébrale spécifiques pour quantifier la myéline et les connexions cérébrales.

Ce projet pourrait ainsi ouvrir la voie à des thérapies innovantes basées sur l'activité physique et potentiellement applicables dans de nombreuses maladies neurodégénératives.



© Franck Beloncle

“ Contre la maladie d'Alzheimer, chaque don fait avancer la recherche pour faire naître l'espoir ! ”

Valérie Lemarchandel, Directrice scientifique de la FRM.

La recherche médicale est essentielle pour trouver des solutions à la maladie d'Alzheimer. Et la recherche avance : émergence de nouvelles approches thérapeutiques, perfectionnement des techniques de diagnostic, amélioration de la compréhension des mécanismes... La FRM contribue activement à ces progrès. Depuis 2019, elle a fait des maladies neurodégénératives l'une de ses priorités. Après trois appels à projets réussis, la FRM poursuit en 2024 son action dans ce domaine en lançant un nouvel appel à projets pour soutenir des approches interdisciplinaires destinées à comprendre les mécanismes fondamentaux des maladies neurodégénératives.

Ces appels à projets rencontrent un vrai succès, avec l'engagement de nouveaux consortia de chercheurs.

Les projets de recherche soutenus par la Fondation pour la Recherche Médicale ont un impact majeur car ils explorent de nombreuses pistes de recherche innovantes.

L'ambition de la FRM est de continuer à attirer de nouveaux acteurs dans le domaine de la recherche sur les maladies neurodégénératives, de promouvoir les travaux interdisciplinaires pour explorer de nouvelles hypothèses et faire émerger de nouveaux concepts.

2 LES AVANCÉES MAJEURES DE LA RECHERCHE SUR ALZHEIMER

Depuis 2018, **90 articles scientifiques portant sur la maladie d'Alzheimer** ont été publiés par des équipes soutenues par la Fondation pour la Recherche Médicale. Les espoirs de faire reculer la maladie, voire, de la vaincre un jour, sont bien réels. Seules les avancées de la recherche pourront les concrétiser, grâce à la générosité de tous !



LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE D'ALZHEIMER GRÂCE À UNE PRISE DE SANG

DIAGNOSTIQUER TÔT LE DÉVELOPPEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER SERA BIENTÔT POSSIBLE !

Pr Sylvain Lehmann, Responsable du laboratoire de biochimieprotéomique clinique au CHU de Montpellier, directeur de l'Institut des neurosciences de Montpellier, responsable du groupe « Neuroprotéomique et biomarqueurs ».

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer repose sur l'examen clinique, les tests neuropsychologiques, éventuellement l'imagerie cérébrale et l'analyse du liquide cébrospinal, ce dernier examen étant invasif et pas toujours réalisable. C'est pourquoi le Pr Sylvain Lehmann et son équipe ont développé une technique non invasive pour diagnostiquer la maladie à partir d'une prise de sang. La méthode est basée sur la détection fine de deux marqueurs sanguins, le peptide bêta-amyloïde et la protéine Tau phosphorylée, connus pour s'accumuler dans le cerveau des patients. Ils ont validé ces marqueurs en pratique clinique sur de grands groupes de patients. Leur détection pourrait ainsi contribuer au diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer.

« Ces marqueurs peuvent montrer des variations anormales de leur taux dans le sang jusqu'à 10 ans avant l'apparition des symptômes. Nous espérons que d'ici à 2025, ils seront utilisés pour, notamment, aider les médecins à détecter les patients susceptibles de bénéficier de futurs traitements, et ainsi améliorer la prise en charge. »

Sylvain Lehmann, et al. Clinical value of plasma ALZpath pTau217 immunoassay for assessing mild cognitive impairment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024 Apr 24;jnnp-2024-333467. doi: 10.1136/jnnp-2024-333467



TÉMOIGNAGE

MARIE-PAULE BÉNÉFICIE D'UN TRAITEMENT DANS LE CADRE D'UN ESSAI CLINIQUE.

Marie-Paule participe à un essai clinique depuis 2020. Deux fois par mois, elle reçoit par voie intraveineuse un anticorps monoclonal qui vise à freiner la progression de la maladie. Cette molécule ralentit légèrement le déclin cognitif et a été approuvée aux Etats Unis et au Royaume-Uni, mais vient d'être refusée en Europe par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

<https://youtu.be/xCGawRIKOU4>



POINT DE VUE EXPERT

LES DERNIÈRES AVANCÉES DE LA RECHERCHE, SELON LE PR DAVID WALLON.

La recherche contre la maladie d'Alzheimer avance. L'émergence de nouvelles approches thérapeutiques prometteuses le prouve avec des médicaments comme le lecanemab et le donanemab qui ont montré des résultats encourageants en ralentissant le déclin cognitif chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce. Que s'est-il passé dans la recherche et dans les traitements de la maladie d'Alzheimer cette année ? Voici le point de vue du Pr David Wallon, neurologue et Directeur du Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, CHU de Rouen.

<https://www.youtube.com/watch?v=Gg4VNonHWdW>

3 LA 7^E CAMPAGNE DE MOBILISATION DE LA FRM

Pour poursuivre ses investissements dans ces connaissances fondamentales visant à lutter contre la maladie d'Alzheimer, la Fondation pour la Recherche Médicale lance sa 7^e campagne de mobilisation.

Du lundi 16 au samedi 21 septembre 2024, les plus grands groupes de télévision français (TF1, France Télévisions, Canal+ et M6), ses ambassadeurs, partenaires et bénévoles se mobilisent aux côtés de la FRM, pour sensibiliser le plus grand nombre à la maladie d'Alzheimer et faire avancer la recherche médicale.



france.tv



MOI, JE LE FAIS POUR... ET VOUS ? POUR QUI LE FEREZ-VOUS ?

Ces mots portés par les ambassadeurs Laury Thilleman, Matt Pokora, Elie Semoun et Tom Villa restent au cœur de la nouvelle campagne, événement national médiatique organisé par la Fondation pour la Recherche Médicale tout le mois de septembre.

Du 16 au 21 septembre 2024, grâce au soutien des plus grands groupes de télévision français (TF1, France Télévisions, Canal+ et M6), le spot de sensibilisation et d'appel à dons de cette campagne bénéficiera d'une diffusion gracieuse et multicanale auprès des chaînes partenaires.

Le 21 septembre, partout en France, des événements seront orchestrés par les bénévoles des Comités régionaux de la Fondation pour la Recherche Médicale, afin de mobiliser et de collecter au plus près des territoires. Comme à Bordeaux, Marseille ou Montpellier, ils occuperont des places ou des lieux publics importants de leur ville pour aller à la rencontre du public. Une animation participative sera proposée avec la création d'une œuvre collaborative.

Avec le soutien de Roman Doduik, tout le mois de septembre, sur Internet et les réseaux sociaux, de nombreuses vidéos mettront en avant le rôle et l'impact de chacun pour faire reculer la maladie : Chercheurs – Parrains – Patients.

L'année dernière **1,3 million d'euros** avaient été récoltés grâce à la mobilisation des Français.

Les fonds rassemblés dans le cadre de cette nouvelle campagne permettront de **soutenir des projets de recherche toujours plus innovants** et d'accompagner les meilleurs chercheurs dans l'exploration de nouvelles pistes de traitement.

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



DÉCOUVREZ CETTE GRANDE CAMPAGNE DE MOBILISATION CONTRE LA MALADIE D'ALZHEIMER ORGANISÉE PAR LA FRM SUR ALZHEIMER.FRM.ORG

Et pour suivre la mobilisation des Comités régionaux de la FRM le 21 septembre, rendez-vous sur www.frm.org.

LES MÉCÈNES ENGAGÉS AUX CÔTÉS DE LA FRM



Entité du Groupe AXA, AXA France protège 7 millions de clients, particuliers, entreprises et professionnels, grâce à l'expertise et à la proximité de ses réseaux commerciaux et près de 14 000 collaborateurs. Être un assureur engagé pour un monde durable et inclusif, c'est ainsi que nous voyons notre métier, en lien avec notre ancrage territorial et notre raison d'être « Agir pour le progrès humain en protégeant ce qui compte ». Le programme santé du Mécénat des Mutuelles AXA, doté de 90 millions d'euros sur 6 ans, soutient des projets de recherche innovants en France dont trois projets de la Fondation pour la Recherche Médicale, notamment sur le rôle des facteurs environnementaux dans la survenue des maladies cérébrales liées à l'âge comme la maladie d'Alzheimer.



Assureur de biens et de personnes, le groupe CNP Assurances compte plus de 7 000 collaborateurs. Filiale de La Banque Postale, le Groupe est N° 1 de l'assurance emprunteur immobilier et n° 2 de l'assurance-vie en France. CNP Assurances est un assureur et investisseur responsable qui agit pour une société inclusive et durable, protégeant et facilitant tous les parcours de vie. Après un premier soutien apporté à la Fondation pour la Recherche Médicale dans le cadre de projets consacrés à la recherche sur le virus Covid-19, CNP Assurances poursuit son engagement depuis 2021 auprès de la FRM, en participant au financement de programmes innovants sur les maladies neurodégénératives et plus précisément la maladie d'Alzheimer. Le projet soutenu actuellement est porté par une équipe de l'Institut Cochin et vise à mieux comprendre les liens entre le développement de la pathologie et des anomalies du métabolisme.

LA FRM BÉNÉFICIE ÉGALEMENT DU SOUTIEN DE :



À PROPOS DE LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE

Au service de la recherche et de la santé depuis plus de 75 ans, la Fondation pour la Recherche Médicale est le principal financeur caritatif de la recherche biomédicale française dans son ensemble. Organisme indépendant, elle agit uniquement grâce à la générosité de ses donateurs, testateurs et partenaires. En adoptant une démarche pluridisciplinaire, la Fondation pour la Recherche Médicale encourage, sélectionne et finance des projets de recherche prometteurs sur toutes les maladies. Elle finance chaque année près 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 : WWW.FRM.ORG     

CONTACTS PRESSE

FRM valerie.riedinger@frm.org 06 88 22 98 90	Yellow PR sandrine.trichard@yellow-pr.fr 06 15 45 75 47	Les Marinières caroline@lesmarinières.com 06 73 44 80 38	eleonore@lesmarinières.com 06 81 39 04 65
---	--	---	---

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



Innovier pour sauver