

La recherche médicale spécialisée dans la maladie d'Alzheimer : État des lieux et perspectives d'espoir



**FONDATION
VAINCRE
ALZHEIMER**

**La recherche médicale
spécialisée dans la maladie
d'Alzheimer :
État des lieux
et perspectives d'espoir**



SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	p. 7
SYNTHÈSE	p. 9
INTRODUCTION	p. 13
PARTIE 1 : Les pistes de recherche actuelles et futures	p. 15
La maladie d'Alzheimer : une maladie caractérisée par la présence de deux lésions cérébrales	p. 17
Les dépôts amyloïdes	p. 17
Les dégénérescences neurofibrillaires	p. 17
La maladie d'Alzheimer : une maladie complexe et multifactorielle	p. 18
La neuroinflammation	p. 18
La neuroprotection	p. 18
Les facteurs de risque génétique	p. 19
L'hypothèse métabolique	p. 20
Le système vasculaire	p. 21
Les nouvelles technologies : une aide considérable pour la recherche médicale	p. 21
Améliorer l'harmonisation des pratiques et la communication entre spécialistes : un objectif essentiel	p. 24
Vers une approche plus holistique de la maladie d'Alzheimer	p. 24
PARTIE 2 : Les traitements médicamenteux	p. 27
Les traitements symptomatiques	p. 29
Les symptômes de la maladie d'Alzheimer	p. 29
Le premier espoir pour les malades d'Alzheimer	p. 29
Quel avenir pour les traitements symptomatiques ?	p. 30
Les traitements « disease-modifiers »	p. 32
De nouveaux espoirs	p. 33
Un combat qui se poursuit	p. 34
Les défis à relever	p. 34

PARTIE 3 : La recherche française sur la maladie d'Alzheimer	p. 37
La recherche fondamentale et préclinique	p. 39
Les grands pôles de recherche	p. 39
La coopération nationale et internationale	p. 39
Les avancées récentes et les futures grandes tendances	p. 40
Les avancées technologiques innovantes	p. 41
Les défis majeurs	p. 42
De la recherche fondamentale à la recherche clinique	p. 43
La recherche clinique	p. 44
Le réseau français de la recherche clinique	p. 44
Les collaborations nationales et internationales	p. 45
Les domaines les plus actifs et les perspectives d'avenir	p. 47
Les technologies émergentes	p. 48
Les freins de la recherche clinique française	p. 49
L'impact sur la prise en charge des malades	p. 50
LA FONDATION VAINCRE ALZHEIMER	p. 51
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	p. 53

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout particulièrement à remercier les experts scientifiques français et internationaux pour leur contribution à la rédaction de ce rapport. Ces chercheur(e)s et clinicien(ne)s ont apporté leur expertise par le biais d'entretiens.

D^r Frédéric Checler



F. Checler a obtenu son doctorat en pharmacologie cellulaire et moléculaire à l'université de Nice-Sophia-Antipolis (1983). Il est actuellement directeur de recherche à l'INSERM. F. Checler appartient au laboratoire d'excellence DistALZ (Development of Innovative STRategies for translational Approach in ALZheimer Disease) et dirige une équipe d'une vingtaine de personnes à Sophia-Antipolis qui s'intéresse aux maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Il a été le premier président du comité scientifique de la Fondation Vaincre Alzheimer. Il est actuellement membre de son Comité de Développement Scientifique.

Il a reçu les distinctions suivantes : prix BioMérieux (1997) ; prix MHRI Kearney Fellow 1999, Mental Health Research Institute ; prix Charles-Louis de Saulces de Freycinet, Académie nationale des sciences (2002) ; grand prix Jaffé de l'Académie des sciences (2013) ; grand prix de la fondation Pompidou 2014 ; médaille du conseil départemental ; médaille de l'université de Nice-Sophia Antipolis (2013, 2014). Il a été

élu « membre correspondant étranger de l'Académie brésilienne des sciences ».

P^r Claire Paquet



Claire Paquet est neurologue, neuropathologiste et neuroscientifique et est investie dans la prise en charge et la recherche dans la maladie d'Alzheimer depuis plus de 20 ans. Elle a été décorée du titre de Chevalier de la Légion d'Honneur en 2021.

Elle est actuellement cheffe de service du Centre de Neurologie Cognitive/CMRR Paris Nord Ile de France de l'hôpital Lariboisière-Fernand-Widal APHP Nord Université de Paris Cité. Son expertise est internationalement reconnue dans le développement de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles cibles thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer et la maladie à Corps de Lewy. Elle est investigatrice principale et co-investigatrice dans de multiples recherches cliniques académiques et industrielles dans ces deux pathologies. Depuis 2021, elle est la présidente du comité scientifique de la Fondation Vaincre Alzheimer.

D^r Julie A. Schneider



Julie Schneider est Professeure Présidentielle « Deborah R. et Edgar D. Jannotta » en Pathologie et Sciences Neurologiques. Elle est

Directrice du Centre de recherche Rush sur la Maladie d'Alzheimer, au Centre Médical de l'Université de Rush à Chicago.

Le Dr Schneider se distingue par son expertise en neurologie, neuropathologie et neurologie gériatrique. Elle possède un master en Recherche Clinique avec une spécialisation en épidémiologie.

En plus de son implication dans de nombreuses études clinico-pathologiques, elle est l'auteure de plusieurs publications et a siégé à plusieurs comités de rédaction ainsi qu'à de nombreux comités consultatifs scientifiques nationaux et internationaux pour des organismes universitaires et industriels. Elle a présenté ses résultats de recherches à l'échelle nationale et internationale. Elle est également au cœur de nombreuses collaborations avec d'autres chercheurs et de projets multicentriques.

Le Dr Schneider s'intéresse principalement aux liens entre la neuropathologie et les facteurs de risque afin de déterminer les mécanismes de susceptibilité, de résistance et de résilience aux troubles cognitifs liés à l'âge.

Dr Melissa E. Murray



Melissa Murray est professeure associée en neurosciences à la clinique Mayo, à Jacksonville, en Floride. Sa recherche se concentre sur l'étude de l'individualité de la maladie d'Alzheimer.

Elle dirige le laboratoire de neuropathologie translationnelle où son équipe utilise des approches multidisciplinaires pour découvrir les différences neurobiologiques sous-jacentes aux sous-types neuropathologiques atypiques et typiques de la maladie d'Alzheimer.

Elle est l'auteure de nombreux articles scientifiques sur l'identification des

caractéristiques pathologiques et des biomarqueurs dans l'imagerie cérébrale dans la maladie d'Alzheimer.

Lauréate de plusieurs prix récompensant son travail, elle a à cœur d'améliorer la précision du diagnostic et d'aider les neurologues et radiologues dans l'interprétation des résultats de diagnostic clinique et d'imagerie.

Pr Peter P. De Deyn



Peter Paul De Deyn est professeur titulaire au Centre Médical Universitaire de Groningue où il dirige des projets de recherche liés aux troubles cognitifs

au sein du département de neurologie et du Centre Alzheimer de Groningue. Il est également Directeur Scientifique de l'Institut Born-Bunge à Anvers et Professeur à l'Université d'Anvers au Laboratoire de Neurochimie et Comportement Neurologue du Centre Hospitalier ZNA Middelheim.

Il est l'auteur de nombreux articles scientifiques dans le domaine de la neurocognition, et des troubles cognitifs entre autres. Ses intérêts de recherche incluent également le développement de biomarqueurs, de nouvelles stratégies de traitement, l'imagerie cérébrale et les questions éthiques liées au domaine des neurosciences cliniques. Le Professeur De Deyn est membre de plusieurs sociétés scientifiques internationales.

Nous tenons également à exprimer notre gratitude à notre réseau international d'associations et de fondations qui nous a permis d'échanger autour de la thématique, et qui défendent également chaque jour les intérêts des malades d'Alzheimer et de leurs familles :

- Alzheimer Forschung Initiative (Allemagne);
- Alzheimer Nederland (Pays-Bas);
- BrightFocus Foundation (États-Unis);
- Stichting Alzheimer Onderzoek (Belgique).

SYNTHÈSE DU RAPPORT

C'est avec un réel enthousiasme que la Fondation Vaincre Alzheimer présente aujourd'hui le premier rapport français du monde associatif concernant l'état de la recherche médicale sur la maladie d'Alzheimer. Cette pathologie est une affection neurocognitive qui affecte des millions de personnes dans le monde, touchant à la fois la cognition et le comportement et représentant un fardeau considérable pour les malades et leurs familles. La recherche médicale sur cette pathologie est cruciale pour mieux la comprendre, développer des traitements efficaces et améliorer la prise en charge des patients.

Dans ce premier rapport 2023, la Fondation Vaincre Alzheimer a choisi de se concentrer sur les pistes de recherche actuelles et futures portant sur les mécanismes sous-jacents qui amènent au développement de la maladie d'Alzheimer et les approches thérapeutiques. Cependant, il est nécessaire de garder à l'esprit que le volet diagnostique de la maladie est tout aussi crucial, sans oublier les versants de la prise en soins, des approches non médicamenteuses et de la prévention.

De par son appartenance à un réseau international d'associations et de fondations, la Fondation Vaincre Alzheimer a mené des entretiens avec des experts français et internationaux renommés dans le domaine. Leurs perspectives ont permis d'identifier les défis communs et les approches novatrices développées au niveau international.

Cette synthèse aborde les principales pistes de recherche actuelles et futures à l'échelle mondiale, les traitements médicamenteux existants et en cours, ainsi que la situation actuelle de la recherche française sur la maladie d'Alzheimer.

La recherche médicale internationale sur la maladie d'Alzheimer

La recherche sur la maladie d'Alzheimer a connu un tournant décisif lorsque la communauté scientifique internationale a compris que cette pathologie se définissait par des changements biologiques spécifiques dans le cerveau qui permettent d'expliquer les symptômes caractéristiques de la maladie. Le concept de «protéinopathie» a permis de définir la maladie d'Alzheimer comme une affection caractérisée par l'accumulation anormale de deux protéines dans le cerveau, appelées protéine bêta-amyloïde et protéine tau. Les découvertes majeures récentes qui en découlent sont le développement de biomarqueurs sanguins et d'imagerie cérébrale permettant de visualiser et de doser ces protéines du vivant des malades. C'est tout l'enjeu du diagnostic précoce dont les recherches portent actuellement sur l'identification et le dosage d'indicateurs biologiques permettant d'attester la présence de la maladie au plus tôt.

Outre les deux protéines bêta-amyloïde et tau, d'autres cibles thérapeutiques prometteuses suscitent l'intérêt de la recherche sur la maladie d'Alzheimer : la neuroinflammation, le versant vasculaire de la maladie, la génétique, le microbiote intestinal, le dysfonctionnement métabolique et la neuroprotection font l'objet d'une attention particulière dans les études en cours.

Les nouvelles technologies jouent également un rôle crucial dans les avancées de la recherche médicale et le développement thérapeutique. Les systèmes d'intelligence artificielle, la thérapie génique, les techniques de cellules souches et de reprogrammation cellulaire, et le développement d'organoïdes cérébraux sont autant d'exemples de technologies innovantes qui ouvrent de nouvelles perspectives prometteuses.

L'avenir de la recherche se dirige vers une médecine personnalisée pour permettre de mieux cibler les traitements en fonction des caractéristiques uniques de la pathologie chez chaque patient. Cela est possible grâce à une meilleure compréhension des sous-types de la maladie d'Alzheimer par les biomarqueurs, les technologies d'imagerie et les analyses génétiques. Étant donné que cette maladie est multifactorielle et implique des mécanismes complexes, il est de plus en plus reconnu qu'un traitement unique ne suffira probablement pas. L'approche de multithérapie implique l'utilisation de plusieurs traitements combinés pour agir sur différentes cibles biologiques de la maladie d'Alzheimer.

Les traitements médicamenteux

En 2023, plus de 140 candidats-médicaments pour la maladie d'Alzheimer sont en cours de développement clinique à travers le monde, avec deux grands domaines d'action : les traitements symptomatiques

visant à réduire les symptômes cognitifs et psycho-comportementaux, et les traitements «disease-modifiers» capables de changer le cours d'évolution de la maladie. Depuis 2018, le développement de nouveaux traitements symptomatiques est plutôt en baisse, comparé aux investissements concernant les traitements «disease-modifiers» qui ciblent les mécanismes biologiques qui amènent au développement de la maladie. L'un des développements les plus encourageants réside dans le domaine de l'immunothérapie. Ces dernières années, la recherche clinique a réalisé des progrès significatifs en utilisant le système immunitaire comme allié dans la lutte contre cette pathologie. Les immunothérapies passives, par l'injection intraveineuse d'anticorps monoclonaux dirigés contre une des lésions cérébrales de la maladie, montrent un potentiel prometteur pour ralentir le déclin cognitif et «nettoyer» le cerveau. Citons notamment le lecanemab et le donanemab comme traitements d'immunothérapie suscitant un grand espoir dans la communauté médicale et chez les malades.

Il est important de souligner qu'en dehors des traitements pharmacologiques, des approches non médicamenteuses ont également vu le jour. Elles permettent de cibler certains symptômes psycho-comportementaux, elles apportent une aide au maintien à domicile, améliorent la qualité de vie des malades et visent à retarder leur entrée en institution.

La recherche médicale française sur la maladie d'Alzheimer

En France, la recherche sur la maladie d'Alzheimer est très active, tant sur le plan fondamental que clinique. Le pays dispose de nombreux laboratoires et instituts de recherche fondamentale et préclinique

performants et de 7 centres d'excellence en recherche sur les maladies neurodégénératives, appelés CoEN, qui intègrent à la fois la recherche fondamentale, clinique, en sciences sociales et en épidémiologie. La recherche clinique française sur la maladie d'Alzheimer a été structurée grâce à trois plans nationaux successifs qui ont permis la création des Centres Mémoire, de Ressource et de Recherche (CMRR) ainsi que des consultations mémoires (CM) pour faciliter le diagnostic et promouvoir les études cliniques. Actuellement, le réseau français est composé de 28 CMRR et 450 CM, formant la base de la recherche clinique dans le pays. Cette recherche bénéficie de collaborations nationales et internationales, notamment dans le cadre d'essais cliniques multicentriques et d'études génétiques. La France participe à plusieurs cohortes internationales, renforçant ainsi la coopération internationale pour accélérer les découvertes. La recherche fondamentale et préclinique est à l'avant-garde des avancées technologiques, utilisant des techniques telles que la thérapie génique, la technologie des cellules souches et de reprogrammation cellulaire et la génomique. Les techniques de microscopie à super-résolution et l'optogénétique ont également révolutionné l'étude des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la maladie d'Alzheimer.

La recherche clinique, quant à elle, se concentre principalement sur la mise en œuvre d'une approche combinée pour un diagnostic précoce, qui intègre l'utilisation de tous les biomarqueurs biologiques et les techniques d'imagerie. L'objectif est d'harmoniser les pratiques sur le territoire français et de pouvoir prédire l'évolution de la pathologie.

Cependant, la recherche en France doit relever plusieurs défis majeurs. Le financement est un enjeu crucial. Les appels d'offres sont compétitifs et le nombre de postes de chercheurs dans les institutions publiques est limité, entraînant une perte potentielle de jeunes talents. La recherche clinique présente également des lenteurs administratives et des contraintes réglementaires qui entravent son avancée. De plus, le sous-effectif du personnel de santé et la souffrance hospitalière ont un impact sur la capacité des centres mémoire à s'investir pleinement dans la recherche clinique.

En conclusion, ce rapport annuel sur l'état de la recherche médicale témoigne d'une nouvelle ère grandissante dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer. Il est primordial de continuer à investir massivement dans la recherche et promouvoir la collaboration entre les équipes de recherche, au niveau national et international, afin de créer un avenir où cette pathologie ne représentera plus une menace pour la cognition humaine.

LA RECHERCHE MÉDICALE SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER EN 2023



7

grandes catégories de pistes de recherche

+ 70

facteurs de risque génétiques identifiés

141

molécules en cours d'essai clinique

+ 16

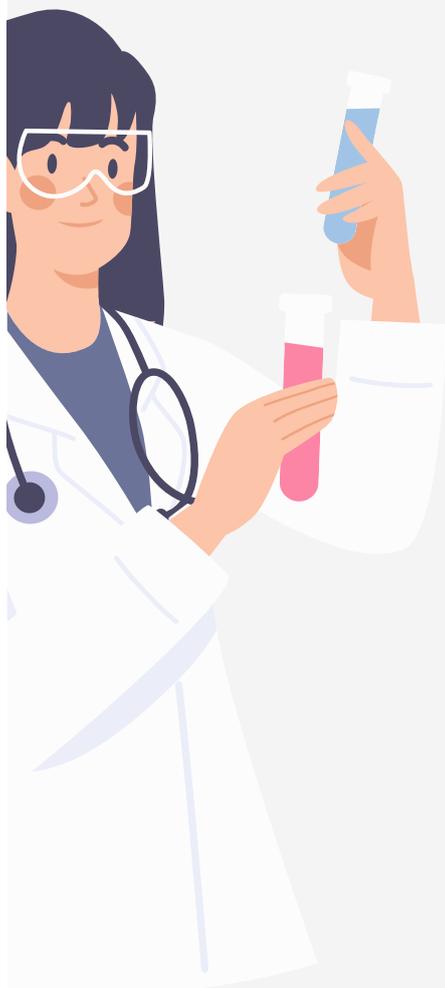
modes d'action des thérapies testées chez l'Homme

21%

des molécules testées sont consacrées aux traitements symptomatiques

79%

des molécules testées sont destinées aux traitements modifiant l'évolution de la maladie



2

immunothérapies anti-amyloïde ralentissent le déclin cognitif de 27 à 35% au stade léger de la maladie

7

centres français d'excellence en maladies neurodégénératives

+ 100

centres de recherche fondamentale et préclinique en France

28

Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR)

450

consultations mémoire en France

3

nouvelles pistes à explorer :

- le microbiote intestinal
- les maladies parodontales
- les infections microbiennes

4

plans nationaux gouvernementaux entre 2001 et 2019

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une altération progressive des fonctions cognitives (telles que la mémoire, l'attention, le langage, la perception et les capacités exécutives) et des fonctions comportementales. Ces dysfonctionnements cognitifs et comportementaux entraînent une détérioration significative de la qualité de vie et de l'autonomie des personnes atteintes.

Cette pathologie représente un problème de santé majeur, principalement en raison de sa prévalence croissante, de son impact sur la qualité de vie des patients et de leurs proches, du fardeau pour les aidants, des coûts économiques élevés et de l'absence de traitement curatif. Il est essentiel de sensibiliser davantage, de développer des politiques de santé et surtout de promouvoir la recherche pour faire face à ce défi grandissant.

La recherche médicale sur la maladie d'Alzheimer repose sur trois pans essentiels : la recherche fondamentale, la recherche préclinique et la recherche clinique. Chacun de ces volets joue un rôle crucial dans la compréhension, le développement et l'évaluation de nouvelles stratégies de traitement pour cette pathologie.

→ **La recherche fondamentale** constitue la base de toute avancée médicale. Elle vise à approfondir notre compréhension des mécanismes biologiques sous-jacents qui amènent au développement de la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs travaillent à décrypter les processus neurologiques

altérés en identifiant les molécules, les gènes et/ou les fonctions cellulaires impliqués. Cette connaissance fondamentale est essentielle pour déterminer les causes de la maladie.

→ **La recherche préclinique** intervient après la recherche fondamentale. Elle a pour objectif de valider de nouvelles voies thérapeutiques dans des modèles expérimentaux. Les chercheurs évaluent si la modulation d'une cible thérapeutique montre des effets prometteurs pour le traitement de la maladie ciblée. Ils évaluent également l'efficacité et la sécurité de nouvelles molécules ou thérapies expérimentales avant de les soumettre à des essais cliniques. La recherche préclinique joue donc un rôle crucial dans la sélection des interventions les plus prometteuses pour les études ultérieures.

→ **La recherche clinique** constitue la phase finale de l'évaluation des nouvelles thérapies. Elle implique la participation de patients humains et vise à déterminer l'efficacité et la sécurité d'un traitement expérimental dans un environnement clinique contrôlé. Les résultats de la recherche clinique fournissent des données cruciales pour la prise de décision concernant l'approbation réglementaire et l'utilisation future des traitements.

Il est important de souligner que la recherche clinique ne peut exister sans une solide base de recherche fondamentale. En effet, les découvertes issues de la recherche fondamentale alimentent le

développement de nouvelles stratégies thérapeutiques qui sont ensuite évaluées dans des essais cliniques. Ainsi, ces deux

domaines de recherche sont étroitement liés et se renforcent mutuellement.

CHIFFRES



LA MALADIE D'ALZHEIMER

EN FRANCE

1 M

Nombre de personnes malades estimé en 2019

250 K

Nouveaux cas diagnostiqués chaque année

1,8 M

Nombre de personnes malades estimé en 2050 en l'absence de traitement

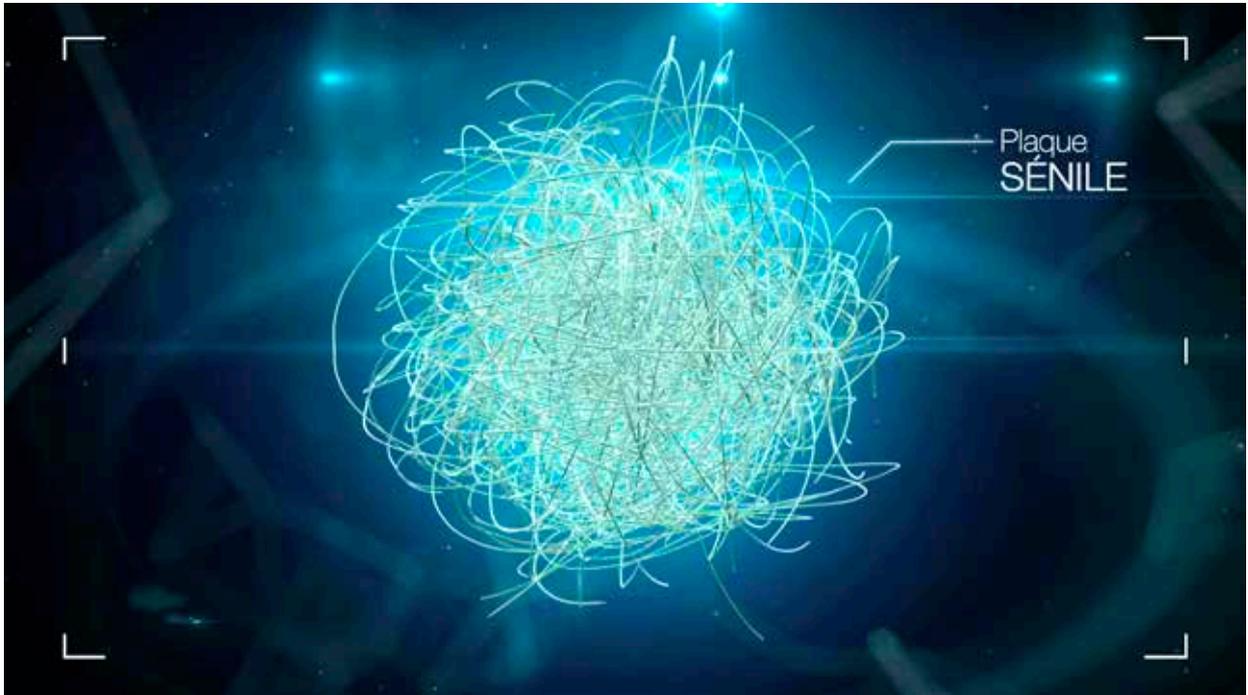
EN EUROPE

9,8 M de personnes malades en 2019.

Nombre de personnes qui devraient être malades en 2050

18,8 M

PARTIE 1 :
**Les pistes de recherche
actuelles et futures**



Le dépôt amyloïde.



La dégénérescence neurofibrillaire.

La maladie d'Alzheimer : une maladie caractérisée par la présence de deux lésions cérébrales

Au cours de ces 20 dernières années, la recherche sur la maladie d'Alzheimer a fait des progrès considérables dévoilant toute la complexité de cette pathologie. L'un des premiers tournants a été de définir la maladie d'Alzheimer en se basant non plus uniquement sur ses symptômes, mais sur ses changements biologiques observés dans le cerveau.

Les hypothèses initiales qui ont été établies sont celles qui définissent actuellement la maladie d'Alzheimer : l'accumulation de deux protéines dans le cerveau, formant deux lésions cérébrales appelées les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. C'est sur la présence de ces deux lésions dans le cerveau que le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est posé.

Les dépôts amyloïdes

La protéine bêta-amyloïde est issue de la découpe d'une protéine plus grande appelée AAP qui se trouve sur les neurones. Dans la maladie d'Alzheimer, c'est une découpe bien spécifique combinée à un changement de forme de la protéine qui sont à l'origine de l'accumulation de la bêta-amyloïde dans le cerveau. Cette protéine accumulée n'est alors plus correctement éliminée, ce qui entraîne la formation de dépôts amyloïdes, autrefois appelés plaques séniles. La présence de ces dépôts crée un environnement peu favorable, voire toxique, pour la communication entre les neurones.

Les dégénérescences neurofibrillaires

L'origine des dégénérescences neurofibrillaires réside dans une modification chimique anormale de **la protéine tau**. Dans des conditions normales, cette protéine est présente dans les neurones et permet de maintenir leur « squelette ». Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine tau modifiée se détache du squelette du neurone et s'y accumule en formant des filaments. Sans « squelette », les neurones dégénèrent et les connexions entre les neurones se perdent. L'accumulation de la protéine tau dans le neurone forme alors une dégénérescence neurofibrillaire. Elle provoque, à terme, la mort du neurone.

De par cette théorie d'accumulation de protéines toxiques dans le cerveau, la maladie d'Alzheimer a plus récemment été caractérisée comme une **protéinopathie**.

Les « protéinopathies » sont des maladies caractérisées par l'accumulation de protéines anormales dans les tissus. Ces protéines peuvent adopter une structure anormale ou se replier de manière incorrecte, ce qui entraîne leur agrégation et la formation de dépôts de protéines à l'intérieur ou à l'extérieur des cellules, comme c'est le cas dans la maladie d'Alzheimer (protéines bêta-amyloïde et tau) mais aussi dans la maladie de Parkinson (protéine alpha-synucléine), la maladie de Huntington (protéine huntingtine), la sclérose latérale amyotrophique (protéine TDP-43) et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (protéine prion).

Récemment, il a été montré que ces éléments toxiques s'accumulent, s'agrègent

et se propagent en «transmettant» leur potentiel toxique de cellules à cellules, soit de manière homologue (de neurone à neurone) soit de manière hétérologue (de neurone à astrocyte, qui est une cellule cérébrale cruciale dans le maintien du neurone). Cette découverte est précieuse car elle permet d'expliquer comment la maladie progresse d'une région cérébrale à une autre.

L'hypothèse d'un dysfonctionnement de la neurotransmission

Une autre théorie, établie tôt dans l'histoire de la recherche sur la maladie d'Alzheimer, est l'hypothèse d'un déficit anormalement bas de **neurotransmetteurs** dans le cerveau. La communication neuronale se fait par un mécanisme électrique, mais aussi par un échange chimique entre deux cellules cérébrales. Cet échange va se créer grâce à la libération de molécules chimiques, appelées neurotransmetteurs, capables de transmettre des informations d'un neurone à l'autre. De nombreuses études ont montré que les malades d'Alzheimer présentaient un niveau d'acétylcholine plus bas que la normale. L'acétylcholine est un neurotransmetteur connu pour jouer un rôle important dans la mémoire.

Sur la base de ce constat, des traitements symptomatiques ont été développés dans les années 1990 (voir p. 29).

La maladie d'Alzheimer : une maladie complexe et multifactorielle^{1,2*}

La communauté scientifique a rapidement réalisé 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. C'est ainsi qu'ils ont entrepris de rechercher d'autres pistes potentielles pour expliquer les mécanismes

* Tous les appels de notes chiffrés font référence à la bibliographie p. 53.

sous-jacents qui amènent au développement de la pathologie.

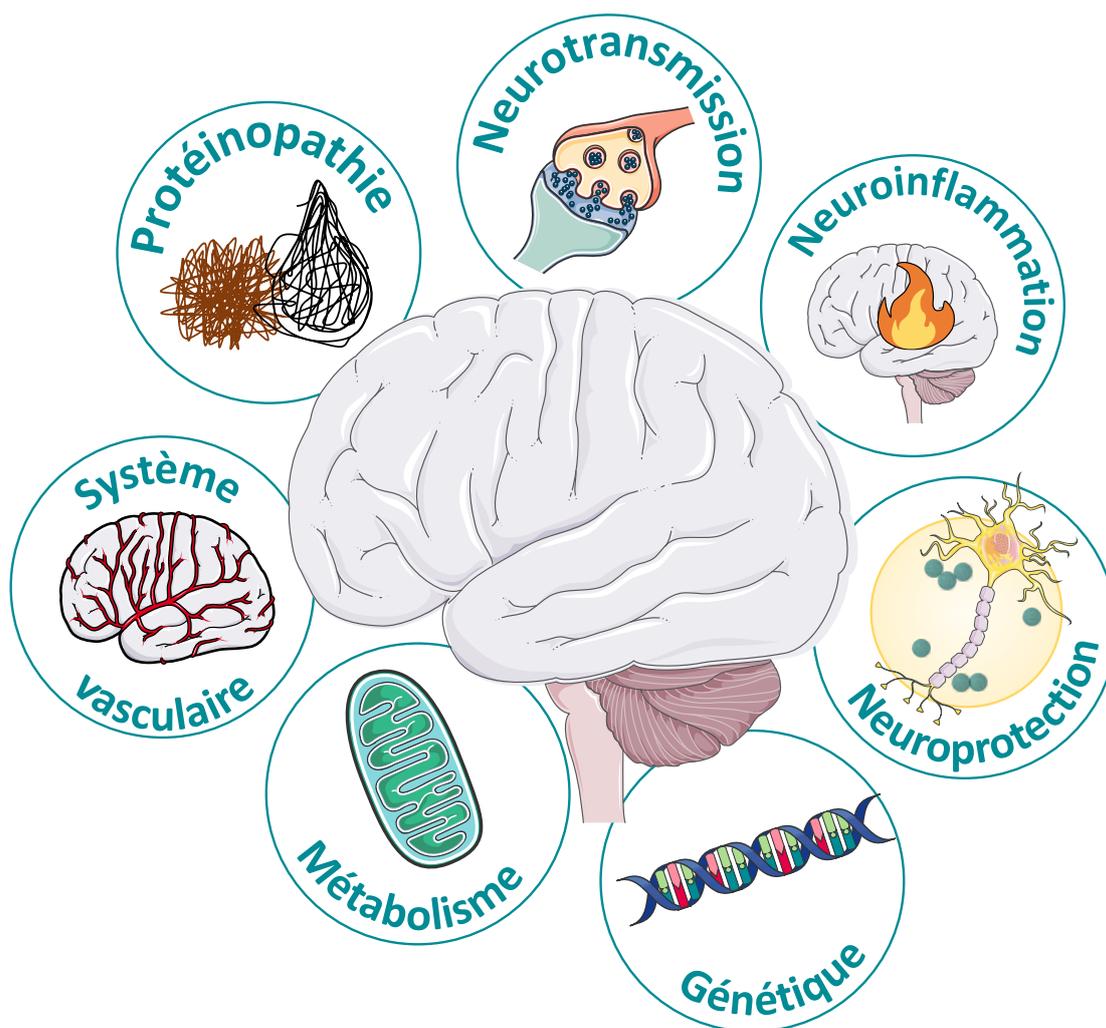
La neuroinflammation

L'hypothèse suscitant un vif intérêt parmi les chercheurs et qui, selon le Dr Melissa Murray, fait partie des principales voies de recherche pour les prochaines années, est celle de la **neuroinflammation** comme mécanisme central dans la maladie d'Alzheimer.

La neuroinflammation est l'état inflammatoire de notre cerveau. Dans le cerveau d'un individu sain, la neuroinflammation doit toujours garder un certain équilibre. Il a été montré que cet équilibre est perturbé dans le cerveau des malades Alzheimer. L'augmentation de la neuroinflammation va en effet modifier l'environnement cérébral et le rendre toxique pour les neurones. Cette neuroinflammation trop importante serait fortement liée à une suractivation de deux autres types cellulaires présents dans notre cerveau : les cellules microgliales et les astrocytes. Les cellules microgliales ont le rôle principal de nettoyer les débris dans le cerveau. Les astrocytes assurent un support nutritif aux neurones et la défense immunitaire du cerveau. Les scientifiques pensent donc qu'agir sur ces cellules pourrait rétablir une inflammation normale dans le cerveau malade.

La neuroprotection

La mort neuronale décrite dans la maladie d'Alzheimer semble être liée à plusieurs facteurs. À l'heure actuelle, ces facteurs et leur mode d'action conduisant à la perte de neurones restent encore inconnus. Les neurones ont besoin d'un environnement bien spécifique pour leur bon fonctionnement et leur survie. Il existe une classe de protéines essentielles pour assurer le bien-être des neurones que l'on nomme les neurotrophines. Elles sont très importantes car elles assurent la survie de la cellule, ainsi que la formation de nouveaux neurones. Des études ont révélé que dans le cerveau des



Les 7 principales pistes de recherche actuelles de la maladie d'Alzheimer.

malades d'Alzheimer, les neurotrophines sont présentes en quantité moindre par rapport à un cerveau non malade. Une des pistes thérapeutiques actuelles est d'augmenter la quantité de neurotrophines afin de retrouver un milieu propice pour les neurones et d'en assurer leur protection.

Les facteurs de risque génétique

La maladie d'Alzheimer peut se présenter sous deux formes principales : la forme familiale, dite génétique, et la forme sporadique c'est-à-dire qui atteint des individus isolés.

La **forme familiale** est une forme héréditaire de la maladie d'Alzheimer, elle peut donc se transmettre d'une génération à l'autre. Elle représente moins de 1 % des

malades Alzheimer et peut se déclarer chez le malade dès l'âge de 30 ans. Elle est due à des mutations identifiées sur les gènes APP, PS1 et PS2, qui interviennent dans la production de la protéine bêta-amyloïde toxique.

Dans la **forme sporadique**, des études ont également démontré qu'il est possible d'être porteur de gènes considérés comme des facteurs de risque. Le gène le plus étudié est l'ApoE4, dont la protéine joue un rôle principal dans le transport des lipides dans le sang. Le gène ApoE4 a été associé à une augmentation de la production de la protéine bêta-amyloïde, ainsi qu'à un défaut d'élimination des dépôts amyloïdes. Parallèlement à l'étude de l'ApoE4, de nombreux autres facteurs de risque

génétiques ont été découverts et sont à l'étude. Ces gènes sont, pour la plupart, exprimés plus rarement dans la population mais peuvent induire un risque génétique d'avoir la maladie d'Alzheimer plus important. Il est crucial de les identifier et de les étudier afin de pouvoir envisager, à l'avenir, de nouveaux types de traitements tels que des thérapies géniques ciblant spécifiquement ces gènes.

La méthode d'étude de ces facteurs de risque génétique se nomme GWAS pour «Genome Wide Association Studies» ou études d'association génétique à grande échelle. Grâce à ce type de recherche, ce sont plus de 70 gènes identifiés qui sont susceptibles d'augmenter le risque d'avoir une maladie d'Alzheimer, dont les plus connus sont ABCA7, BIN1, TREM2, SORL1 et APOE4. Le Dr Julie Schneider considère que cette découverte représente l'une des avancées majeures et significatives dans le domaine de la recherche, car elle ouvre la voie à une médecine plus personnalisée tout en améliorant notre compréhension de la maladie.

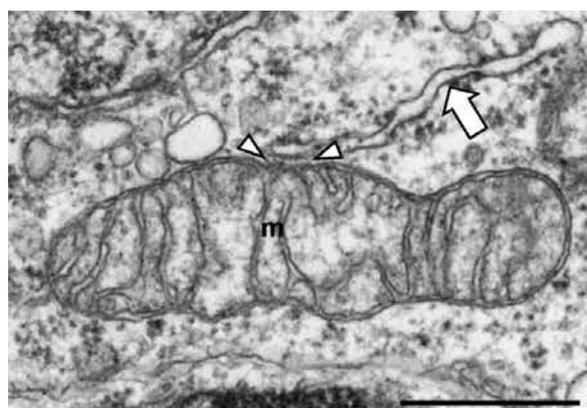
L'hypothèse métabolique

La découverte du rôle de la protéine APOE dans la maladie d'Alzheimer a ouvert la voie à l'étude d'une autre piste biologique potentiellement perturbée dans cette pathologie. Il s'agit de l'hypothèse d'un dysfonctionnement **métabolique**. En effet l'ApoE4 peut être découpée en fragments toxiques qui affectent le squelette du neurone et altèrent les fonctions **mitochondriales**.

Les mitochondries sont des éléments présents dans les cellules et leur rôle principal est de produire l'énergie nécessaire au fonctionnement cellulaire. La production d'énergie entraîne la libération d'espèces chimiques oxygénées, comme des radicaux libres. Dans un environnement sain, ces molécules jouent un rôle essentiel

dans la communication cellulaire et le maintien d'un environnement équilibré chimiquement. Mais produites en quantités excessives, elles peuvent endommager les cellules. Le stress oxydatif est d'ailleurs causé par un déséquilibre entre la production et l'accumulation de ces espèces. La mitochondrie joue également un rôle dans la régulation de l'équilibre du calcium dans le milieu cellulaire. Le calcium est un ion qui est extrêmement important pour le bon fonctionnement du neurone et de sa communication avec d'autres neurones.

Aussi, un dysfonctionnement des mitochondries observé dans la maladie d'Alzheimer va entraîner une augmentation de la libération des molécules oxygénées et donc une augmentation du stress oxydatif. Par ailleurs, des observations ont révélé que dans la maladie d'Alzheimer, les mitochondries défectueuses ne sont pas correctement éliminées, ce qui peut entraîner des problèmes liés à leur morphologie et à leur nombre, perturbant ainsi l'équilibre physiologique du calcium et provoquant une surproduction de molécules oxygénées. L'hypothèse métabolique suggère que le dysfonctionnement des mitochondries se produit avant l'accumulation des protéines toxiques. Cela aurait un impact sur la découpe de l'APP, entraînant ainsi une accumulation anormale de la protéine bêta-amyloïde. Ainsi, intervenir sur ces voies métaboliques, en diminuant le



Mitochondrie issue d'une biopsie d'un cerveau humain. Cette photo a été réalisée à l'aide d'un microscope électronique.³

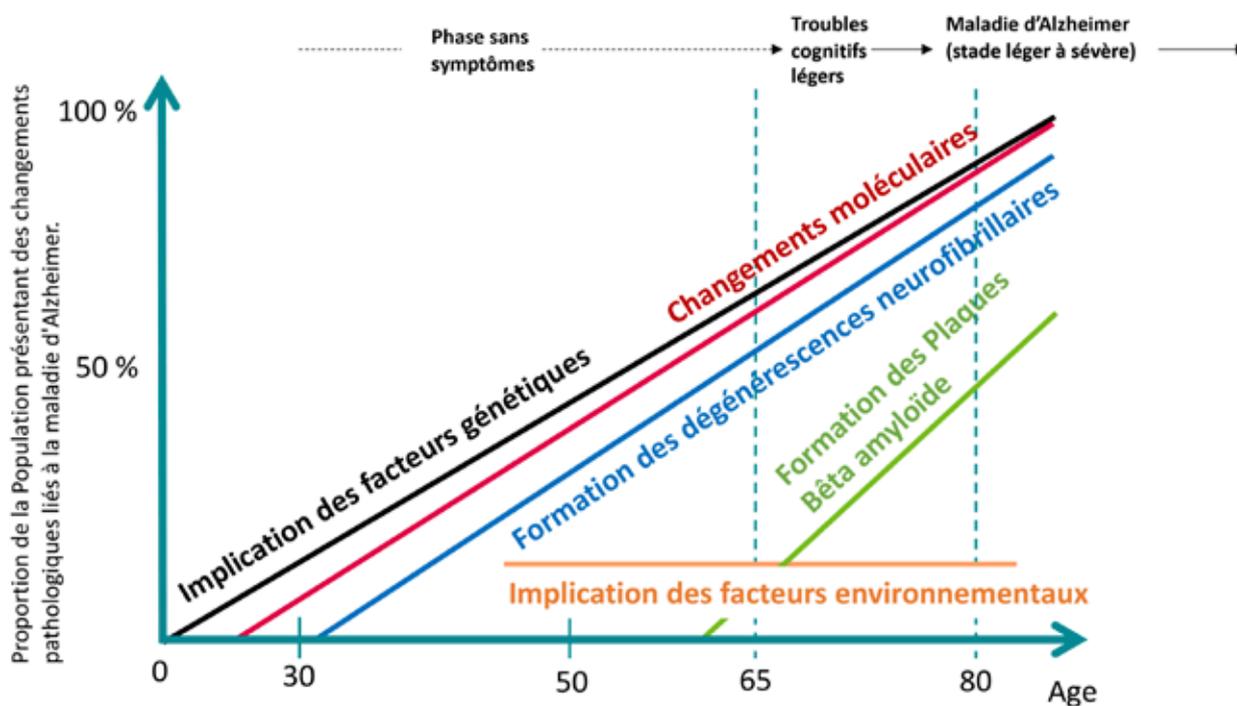
stress oxydatif ou en agissant directement sur les fonctions mitochondriales altérées, constitue une nouvelle cible thérapeutique prometteuse.

Le système vasculaire

Enfin, sur un aspect **vasculaire**, des observations ont montré chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer une réduction du flux sanguin et des perturbations de la barrière hémato-encéphalique.

Cette barrière, qui se trouve entre le sang et le cerveau, nous protège des composés toxiques et élimine les déchets comme les protéines toxiques bêta-amyloïdes.

L'ensemble de ces nouvelles pistes de recherche a conduit les chercheurs à proposer un nouveau modèle pour expliquer l'origine et l'évolution de la maladie d'Alzheimer⁴. Néanmoins, il convient de noter que ce modèle réactualisé demeure actuellement une hypothèse.



Nouveau modèle de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, permettant d'intégrer l'ensemble des facteurs impliqués tout au long de la vie.⁴

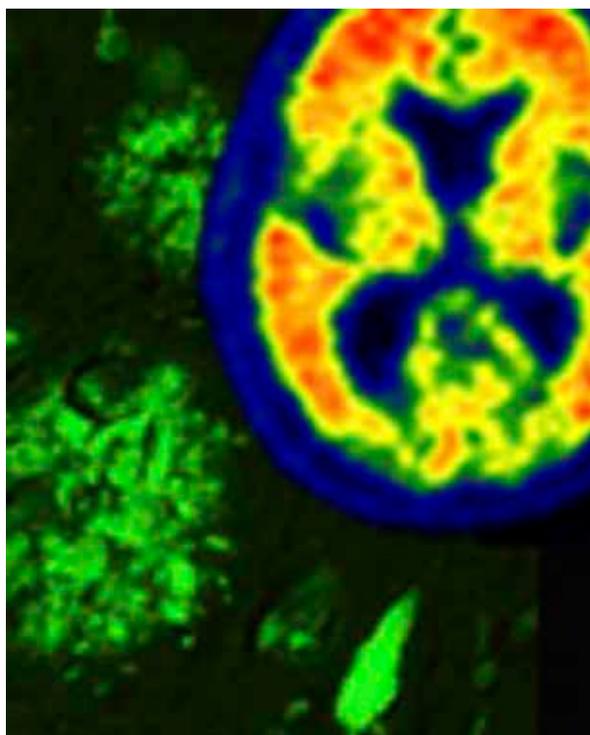
Les nouvelles technologies : une aide considérable pour la recherche médicale

L'ensemble des hypothèses scientifiques ont été établies en partie grâce aux progrès des nouvelles technologies. Selon le Dr Melissa Murray, l'amélioration des techniques d'imagerie a véritablement révolutionné l'étude et la compréhension de la maladie d'Alzheimer.

Dans un premier temps, il convient de mentionner les techniques de capture et de numérisation d'images du cerveau ou des cellules, qui permettent de rendre visibles et interprétables des échantillons de cerveaux post-mortem. Cette approche fournit une véritable photographie de l'état pathologique du cerveau à un instant t. Grâce à des dons de cerveaux de patients décédés à différents âges et stades de la maladie, il est désormais possible de suivre la progression et la propagation des différentes

lésions de la maladie dans le cerveau de malades d'Alzheimer et ce de manière très sensible et précise. De plus, cette technique facilite le partage des connaissances, favorisant ainsi la collaboration entre chercheurs et cliniciens.

L'imagerie cérébrale chez les malades d'Alzheimer, telle que l'IRM (imagerie par résonance magnétique) ou la TEP (tomographie par émission de positons), permet de suivre le patient tout au long de sa maladie, permettant ainsi une meilleure compréhension de son évolution. Le Dr Julie Schneider souligne que l'amélioration de ces techniques a également permis de suivre la réponse aux candidats-médicaments lors des essais cliniques, offrant ainsi une analyse plus qualitative des composés. De plus, les effets indésirables ont pu être observés et suivis dans le cerveau, ce qui a conduit à une meilleure gestion de ces derniers. En plus de son utilité pour le diagnostic, l'imagerie cérébrale est donc également une véritable source d'information en ce qui concerne le suivi de la progression de la maladie.



Superposition de deux images : une coupe de cerveau post mortem représentant les dépôts amyloïdes (forme ronde verte) et les dégénérescences neurofibrillaires (forme allongée verte) et une image de TEP scan montrant les dépôts amyloïdes (en rouge).⁵

L'utilisation des **cellules souches** représente également une avancée extraordinaire. À l'heure actuelle, en utilisant de simples cellules du sang ou de peau d'un patient, il est possible de recréer des cellules cérébrales en culture. Ces cellules du cerveau dérivées de patients atteints de la maladie d'Alzheimer peuvent ensuite être étudiées pour fournir des informations supplémentaires sur le malade et l'évolution de sa pathologie.

Par ailleurs, il est désormais possible de créer ce que l'on appelle des organoïdes, qui permettent de reproduire un organe multicellulaire afin de mimer au mieux une structure plus complexe, se rapprochant ainsi d'une structure cérébrale.

L'intérêt majeur de cette technique réside dans la possibilité d'étudier ces cellules humaines et de mieux comprendre pourquoi elles ne fonctionnent pas correctement. De plus, il n'est pas exclu que dans les années à venir, elles puissent être utilisées comme thérapie, comme l'a souligné le Dr Schneider. En particulier, pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer à des stades plus avancés et sévères, il serait envisageable d'augmenter le nombre de cellules cérébrales afin de restaurer certaines fonctions perdues suite à une perte importante de neurones.

Enfin, la compréhension de la maladie d'Alzheimer a connu une avancée majeure grâce au développement de plus en plus efficace et sensible de l'analyse des **biomarqueurs**. Ces biomarqueurs sont détectés à la fois dans le liquide céphalo-rachidien*, dont l'analyse est largement utilisée en Europe, et dans le sang, dont le prélèvement est davantage pratiqué outre-Atlantique.

* Liquide dans lequel baigne le cerveau et la moelle épinière.



La tomographie par émission de positons (TEP) permet de détecter les protéines malades dans le cerveau.

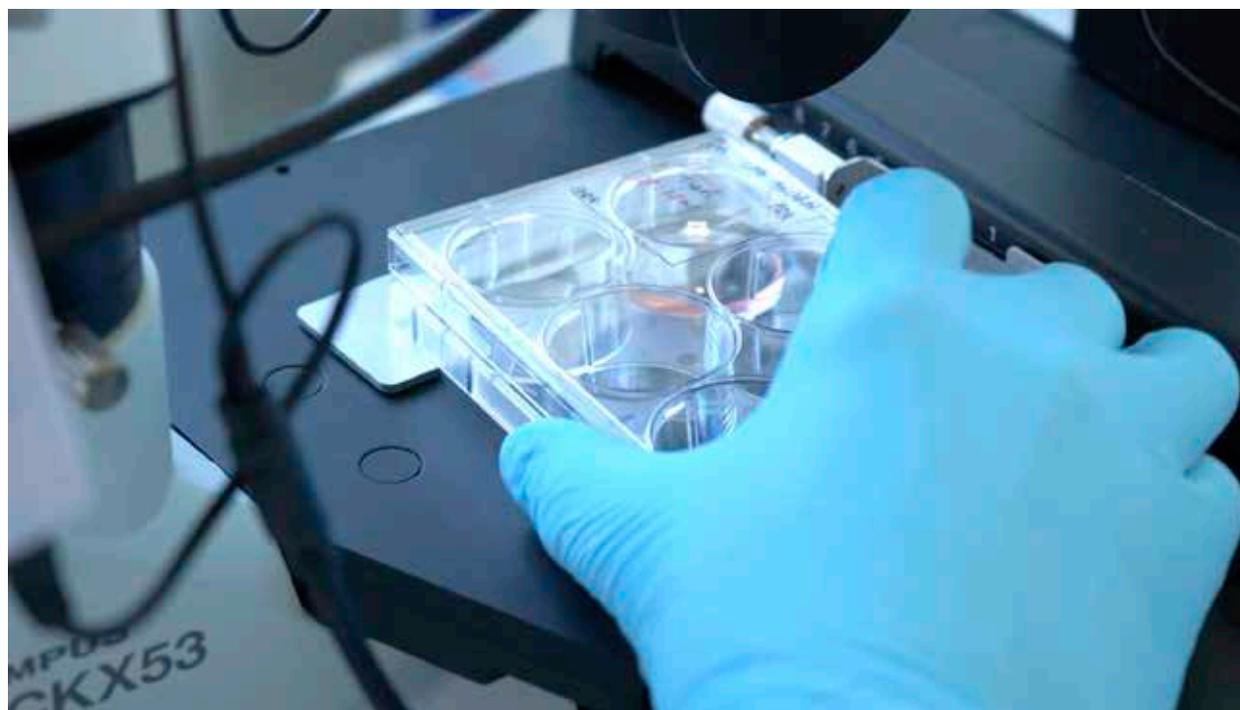


Photo représentant une boîte de culture 6 puits dans laquelle sont cultivées des cellules souches.

Améliorer l'harmonisation des pratiques et la communication entre spécialistes : un objectif essentiel

Grâce à toutes ces connaissances déjà acquises sur la pathologie, une question légitime se pose : pourquoi est-il si difficile de trouver des traitements efficaces contre la maladie d'Alzheimer ?

En premier lieu, les raisons pour lesquelles la protéine bêta-amyloïde et d'autres protéines se déforment et s'accumulent dans le cerveau demeurent encore inexplicables. La recherche sur les mécanismes sous-jacents qui amènent au développement de la maladie est donc toujours en cours, comme le souligne le Dr Schneider.

Le Dr Murray ajoute que cela est également attribuable à l'hétérogénéité dans la manifestation de la pathologie. En effet, bien que les dysfonctionnements des mécanismes impliqués soient davantage connus, il est clair que la maladie se présente différemment d'un individu à l'autre. Cette hétérogénéité se manifeste au niveau génétique, mais aussi en fonction de l'âge et du sexe : par exemple, les femmes ont un risque plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer que les hommes. Il en va de même pour les symptômes, chaque personne les exprime de manière différente et à des moments différents ; certains individus peuvent ne pas présenter de perte de mémoire, par exemple.

Le manque d'études concernant les malades jeunes est un exemple concret, car la maladie peut se manifester de manière différente chez eux, avec des symptômes variés et une progression souvent plus rapide. Par ailleurs, la majorité des essais cliniques sont menés sur des patients âgés entre 65 et 75 ans, laissant ainsi de côté les patients plus jeunes. Il est important

de rappeler qu'un patient est considéré comme malade jeune lorsqu'il est diagnostiqué avant l'âge de 65 ans.

Cette hétérogénéité inter-individuelle apporte donc une complexité supplémentaire à prendre en compte dans l'efficacité des traitements.

De plus, l'arrivée des nouvelles technologies a pour conséquence un manque de recul d'un point de vue de leur utilisation et de leur interprétation. Il est essentiel d'harmoniser chaque étude, chaque protocole et chaque interprétation de résultats, que ce soit dans la recherche fondamentale ou clinique. Comme le souligne le Dr Murray « *il faut amener les scientifiques à se mettre d'accord* » pour une meilleure reproductibilité des études.

Une autre limitation qui entrave la compréhension de la maladie provient du fait que les recherches se concentrent uniquement sur le cerveau. Une approche interdisciplinaire est donc essentielle pour étudier la maladie dans sa globalité. Pour cela, il est crucial de collaborer avec ses pairs. La coopération internationale entre différents laboratoires ou centres mémoire permettra de combler cette lacune d'harmonisation et de mettre en lumière de nouvelles perspectives.

Vers une approche plus holistique de la maladie d'Alzheimer

Une autre orientation émergente dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer, susceptible d'occuper les chercheurs dans les années à venir, est l'approche plus systémique de la maladie. Cela signifie étudier l'impact de la maladie sur l'ensemble du corps, ou inversement, comprendre comment notre santé générale influence les risques de développer la maladie avec l'âge.

En effet, parmi les facteurs de risque connus, certains ne sont pas modifiables tels que les facteurs génétiques, l'âge et le sexe. Cependant, il existe d'autres facteurs sur lesquels nous pouvons agir et qui peuvent avoir un impact significatif sur le risque de développer la maladie. Adopter un mode de vie sain tout au long de sa vie peut réellement faire la différence. C'est ce qu'on appelle la prévention primaire.

Le Pr De Deyn confirme que le maintien d'une bonne hygiène de vie, notamment sur le plan cardiovasculaire et alimentaire, a conduit à une augmentation moins importante du nombre de patients que prévu. Cette tendance a été observée en Espagne, aux États-Unis, aux Pays-Bas, en Suède, en Grande-Bretagne et en France. Les scientifiques considèrent ces résultats comme une preuve à l'échelle humaine de l'efficacité de la prévention des facteurs de risques modifiables de la maladie d'Alzheimer et des maladies neurocognitives.

Suivre une alimentation de type méditerranéen, surveiller sa santé cardiovasculaire, maintenir une activité physique régulière et entretenir des liens sociaux pour éviter l'isolement sont des facteurs qui réduisent les risques de développer la maladie d'Alzheimer.

Récemment, les nouvelles recherches se sont également concentrées sur l'impact du microbiote intestinal, c'est-à-dire l'ensemble des micro-organismes vivant dans les intestins. En effet, il a été démontré qu'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer présente une réduction de la diversité de son microbiote par rapport à un individu non malade.

Les chercheurs supposent que ces changements dans la signature microbienne pourraient induire une augmentation de

la neuroinflammation, perturber la barrière hémato-encéphalique, et ainsi entraîner un dysfonctionnement des neurones.

Une autre piste explorée est le lien entre les maladies parodontales, qui sont des maladies inflammatoires affectant les gencives et les tissus de soutien des dents. Bien qu'il n'y ait pas encore de preuves cliniques concrètes, des études ont démontré que les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer présentent généralement une moins bonne hygiène dentaire et orale, ce qui les expose davantage aux inflammations⁶.

Les chercheurs examinent également le lien entre les infections microbiennes, notamment bactériennes et/ou virales (toxoplasmose, herpès), qui pourraient être des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. Pour exemple, des études ont récemment mis en évidence le lien entre la sclérose en plaques et l'implication importante du virus de Epstein-Barr. Toutes ces pistes sont très nouvelles et les preuves sont encore limitées, mais il est envisageable que de futurs vaccins puissent être développés pour prévenir ou réduire le risque de développer la maladie d'Alzheimer.

En conclusion, cette vue d'ensemble des différentes voies impactées dans la maladie d'Alzheimer souligne les multiples possibilités d'intervention pour la guérir. Il est également important de comprendre que l'obtention d'une seule molécule miracle pour vaincre la maladie sera probablement impossible. Il faudra vraisemblablement recourir à différentes molécules et approches thérapeutiques telles que la thérapie génique, des méthodes moléculaires ou biologiques, l'immunothérapie, la vaccination et même la greffe de cellules souches. L'exploration de toutes ces pistes sera nécessaire pour espérer traiter efficacement cette maladie.

PARTIE 2 :
**Les traitements
médicamenteux**

A ce jour, il n'existe toujours pas de traitements permettant de guérir complètement de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire de stopper son évolution. Il est possible de catégoriser les traitements médicamenteux à l'essai selon deux types : les traitements symptomatiques qui ciblent les symptômes de la maladie d'Alzheimer, et les traitements de type «disease-modifier» qui visent à modifier l'évolution de la maladie.

Les traitements symptomatiques

En dressant un récapitulatif des traitements actuellement disponibles sur le marché pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la liste est malheureusement assez courte. En effet, pour le moment, seuls des traitements symptomatiques sont disponibles.

Les symptômes de la maladie d'Alzheimer

Il convient de rappeler que les principaux symptômes de la maladie d'Alzheimer se manifestent sous la forme de troubles de la cognition, comprenant :

- Une perte de mémoire à court terme ;
- Des difficultés à s'orienter dans l'espace et le temps ;
- Des troubles du langage ;
- Des difficultés à s'organiser, à planifier.

Ces symptômes peuvent être accompagnés de troubles psycho-comportementaux tels qu'une apathie, une agressivité et/ou de l'agitation.

Au fur et à mesure de la progression de la maladie, ces symptômes vont s'intensifier, rendant le malade de moins en moins autonome et réduisant considérablement sa qualité de vie.

Les traitements ciblant les symptômes ont donc un rôle important dans le bien être du malade ainsi que dans celui de l'aidant qui est le premier témoin des difficultés endurées.

Le premier espoir pour les malades d'Alzheimer

Les premiers traitements proposés pour les malades d'Alzheimer arrivent à la fin des années 1990 et sont considérés comme des traitements symptomatiques. Il s'agit des anticholinestérasiques. Ils agissent en augmentant le niveau d'acétylcholine, ce qui permet d'atténuer les troubles de la mémoire liés à l'âge. Par ailleurs, des études plus récentes se penchent vers un possible effet neuroprotecteur de ces traitements.

Le Pr De Deyn se souvient : *«On avait l'impression que pour la première fois, il y avait une avancée. Les effets sont limités mais considérables, et chez certains patients, assez prononcés. La communauté scientifique était vraiment ravie de cette évolution et l'a accueillie comme un réel progrès».*

La prise de ces médicaments permet à certains patients d'avoir une prolongation des fonctions cognitives pendant 12 à 18 mois. Cette amélioration leur permet, par exemple, de maintenir une activité sociale.

Dans le début des années 2000, un autre traitement pour traiter les symptômes est

approuvé ; ce dernier agit sur le neurotransmetteur glutamate et va atténuer son augmentation.

Actuellement, ces quatre traitements sont les seules options médicamenteuses disponibles pour la prescription visant à traiter les symptômes cognitifs chez les malades d'Alzheimer. Toutefois, en France, en 2018, la Haute Autorité de Santé les a déremboursés en raison d'une efficacité non prouvée. Le Pr De Deyn confirme que cette mesure n'est pas appliquée en Belgique ni aux Pays-Bas.

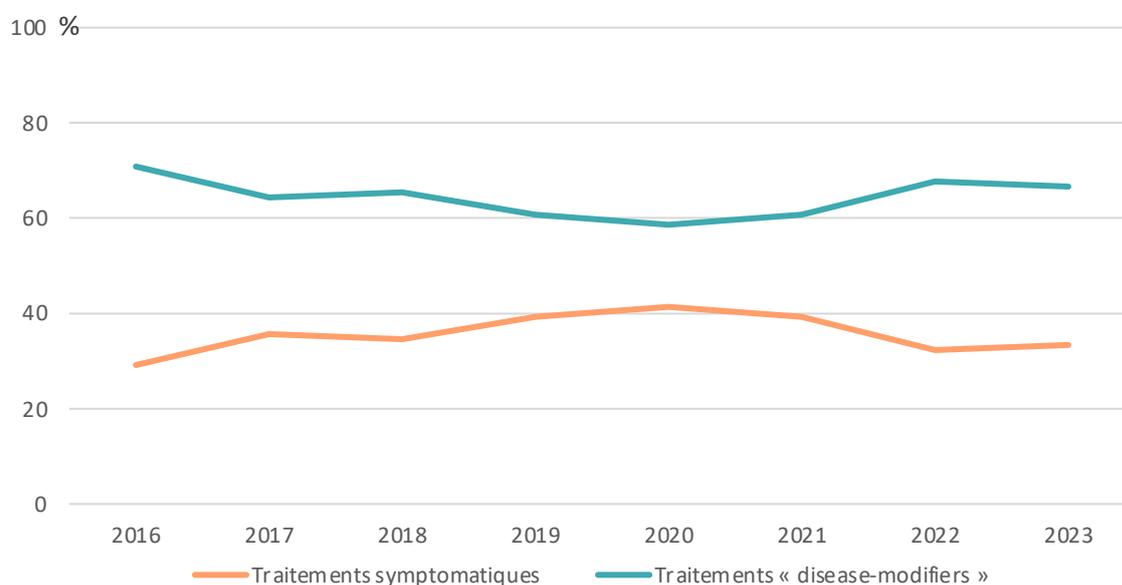
En Europe, il n'existe toujours pas de médicaments approuvés pour traiter les troubles psycho-comportementaux associés à la maladie d'Alzheimer. Aussi, faute d'autres molécules disponibles, les cliniciens ont parfois recours aux psychotropes tels que la Risperidone et l'Olanzapine. Cependant, ces médicaments ne sont pas toujours spécifiquement adaptés aux patients âgés, et il se peut que la molécule n'ait pas l'effet escompté dans leur cas.

Pour pallier ce manque, il existe des interventions dites non médicamenteuses. Ces méthodes sont basées sur la prise en charge du patient par des professionnels de santé tels que les orthophonistes, les

neuropsychologues, les kinésithérapeutes ou les ergothérapeutes qui proposent des activités adaptées aux malades. Ces activités comprennent notamment la musicothérapie, une activité physique adaptée, ainsi que la stimulation cognitive. Ces types de thérapie font actuellement l'objet d'études mais jusqu'à présent, elles n'ont pas démontré de résultats significatifs à grande échelle. Néanmoins, cette prise en charge permet principalement aux patients de retarder la perte d'autonomie contribuant ainsi à éviter leur placement en institution.

Quel avenir pour les traitements symptomatiques⁷ ?

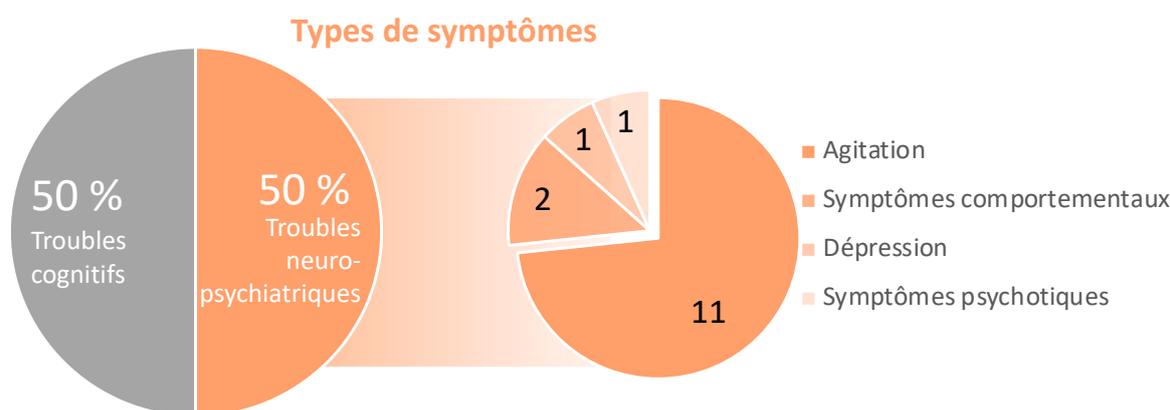
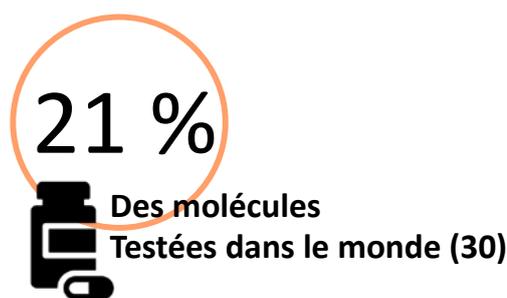
Les essais cliniques portant sur les traitements symptomatiques sont en minorité par rapport aux autres types de traitements. En 2023, parmi les essais cliniques de phase 3, seulement 33 % d'entre eux étaient consacrés aux traitements symptomatiques⁸. En examinant les phases 2 et 3 (l'explication des différentes phases des essais cliniques est donnée en p. 43), il est à noter que 13 candidats médicaments sont testés pour les troubles cognitifs, et 12 pour les troubles psycho-comportementaux. De 2016 à 2023, il est notable qu'un écart s'est creusé entre les deux types de traitements, en faveur du développement des traitements de type « disease-modifier »⁸⁻¹⁵.



Proportion de molécules en cours d'essai clinique (phase 3) entre 2016 et 2023 pour les traitements symptomatiques et les « disease-modifiers »⁸⁻¹⁵.

Par ailleurs, parmi les molécules testées en phase 2, certaines n'atteignent pas la phase 3 car les résultats ne présentent pas toujours de différences significatives avec le groupe placebo, c'est-à-dire, le groupe contrôle qui ne prend pas la molécule active. Concernant les troubles psycho-comportementaux, il n'existe pas de traitement spécifique pour les malades d'Alzheimer, et la majorité des candidats-médicaments en cours de test sont des molécules déjà prescrites pour d'autres maladies psychiatriques comme la schizophrénie ou la dépression. Ce procédé se nomme le **repositionnement de molécules**. À l'origine, ces médicaments ont été approuvés pour une indication différente et sont en cours d'exploration pour déterminer leur utilité potentielle dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Cette année, une observation notable est l'approbation du Rexulti par l'agence américaine du médicament, un traitement ciblant l'agitation chez les patients. Ce médicament cible principalement un neurotransmetteur, la dopamine, connu pour jouer un rôle dans la modulation des

fonctions motrices, psychiques ou encore comportementales. Par ailleurs, l'agitation semble être le symptôme le plus étudié lorsqu'il s'agit des traitements pour les troubles comportementaux. Pour traiter l'apathie, qui est un des symptômes psycho-comportementaux le plus exprimé chez les malades d'Alzheimer, aucun candidat médicament n'a été encore approuvé. Il semblerait cependant que la ritaline, traitement donné contre les TDAH (Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité), a un effet prometteur chez certains patients apathiques. En 2023, la grande majorité des candidats médicaments testés pour traiter les troubles symptomatiques ciblait les neurotransmetteurs, avec seulement 5 candidats se concentrant sur d'autres cibles thérapeutiques. Il demeure incertain de savoir si de nouveaux traitements émergeront dans ce domaine au cours des prochaines années. En effet, il semble que le recrutement des patients pour les traitements symptomatiques soit difficile. Pour exemple, un essai clinique d'une molécule visant à améliorer



Nature des molécules en cours d'essai clinique pour traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer⁸.

les capacités cognitives nécessite environ 142 semaines en moyenne pour recruter un nombre suffisant de participants (contre 99 semaines pour les traitements « disease-modifiers»). Pour les symptômes neuropsychiatriques, cette période de recrutement est encore plus longue, avec une moyenne de 194 semaines nécessaires pour inscrire suffisamment de participants. Ces périodes de recrutement prolongées mettent en évidence la difficulté à identifier des malades admissibles et à les inscrire dans les essais cliniques pour les traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer.

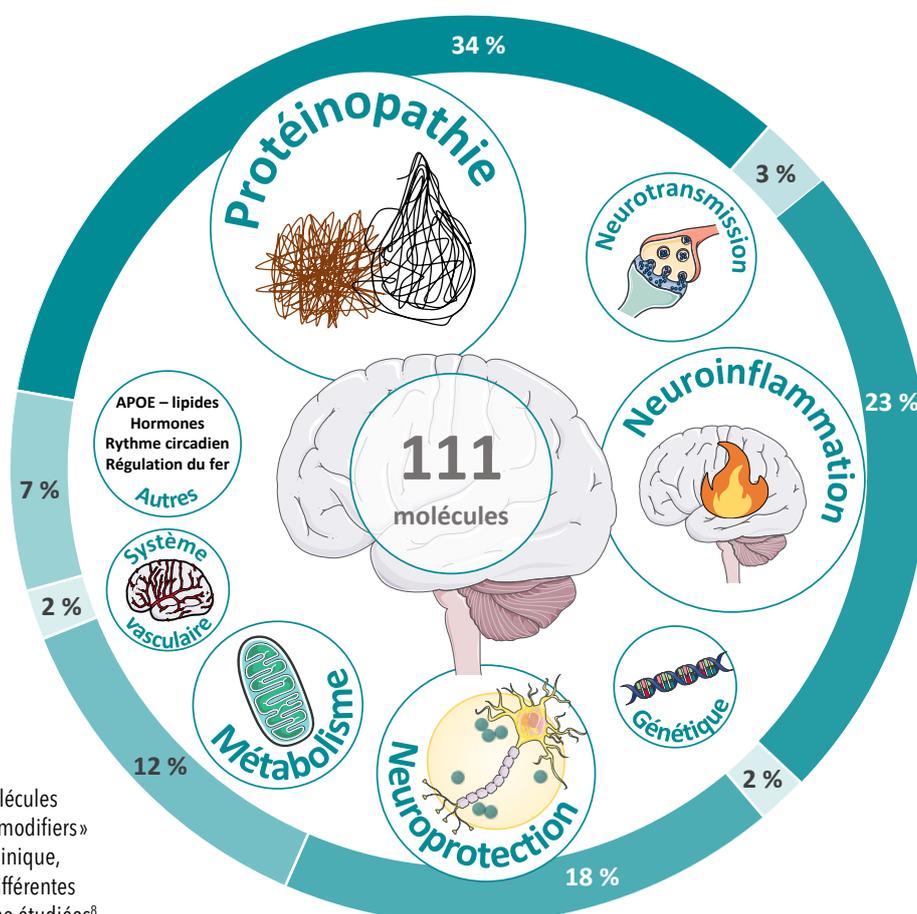
Pour autant, il est important de ne pas sous-estimer le rôle des traitements symptomatiques et le Pr De Deyn le confirme. Pour parvenir à un traitement efficace pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, il sera probablement nécessaire de combiner à la fois les approches symptomatiques et les approches thérapeutiques. Un bon exemple de ce type d'approche est une molécule en phase préclinique, le

Donécopride, qui montre la capacité d'agir à la fois sur les aspects cognitifs et sur la neuroprotection.

Le Donécopride est une molécule à pluralité d'actions. Ce candidat-médicament a été mis au point par l'équipe du Dr Dallemagne (Caen), en collaboration avec le laboratoire du Dr Claeysen (Montpellier), grâce, notamment, au financement de la Fondation Vaincre Alzheimer. La particularité du Donécopride est d'agir à la fois sur l'acétylcholinestérase, pour un bénéfice symptomatique mais aussi sur un récepteur à la sérotonine, le 5HT4, afin de favoriser la production de neurotrophine pour un effet plus curatif de la maladie d'Alzheimer. Ce candidat-médicament (nommé Neocopride) passe les derniers tests de toxicologie réglementaire pour débiter l'essai clinique sur l'Homme dès 2024.

Les traitements « disease-modifiers »

Actuellement, les essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer se concentrent principalement sur les traitements de type



«disease-modifiers», qui ont pour objectif de modifier le cours de la maladie. Ces traitements se concentrent sur les différentes pistes de recherche mentionnées précédemment (accumulation de protéines anormales, neuroinflammation, etc.), et ciblent ces processus pathologiques pour ralentir ou arrêter la progression de la maladie, et éventuellement restaurer certaines fonctions cognitives.

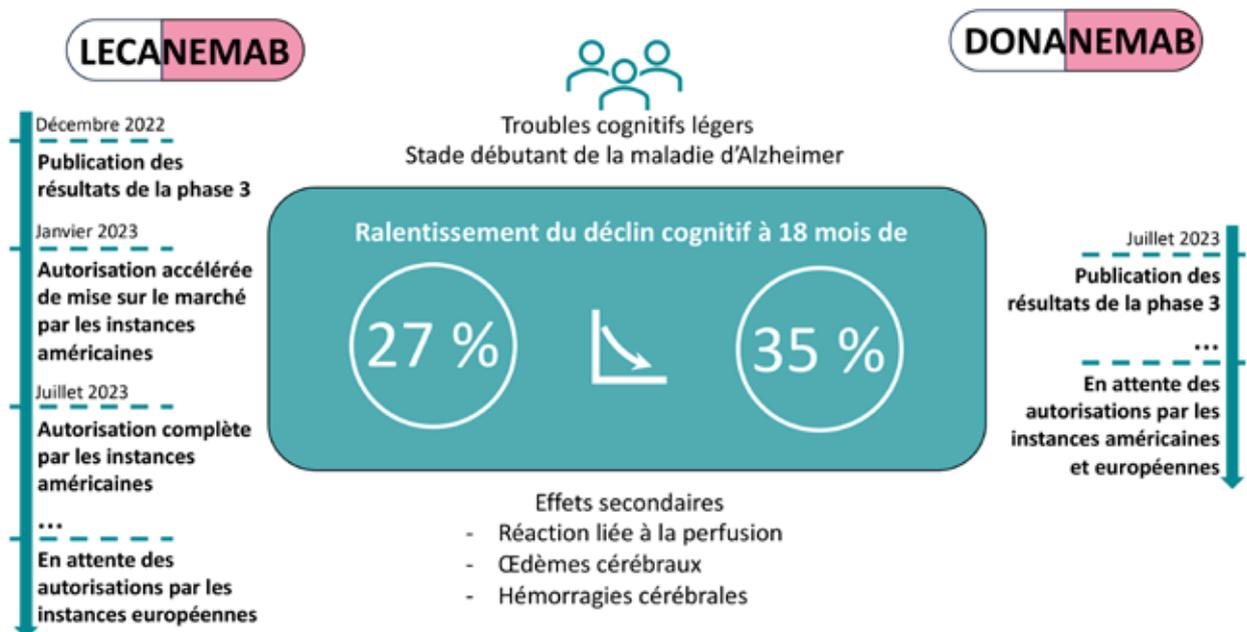
De nouveaux espoirs

Le tout premier traitement de type «disease-modifier» à avoir été approuvé par l'agence américaine du médicament était une immunothérapie appelée **aducanumab**. Son objectif était de nettoyer les dépôts amyloïdes dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cependant, ce traitement a présenté des résultats assez contradictoires, ce qui n'a pas permis de parvenir à un consensus parmi les cliniciens quant à son efficacité.

Au cours de ces dernières années, des progrès significatifs ont été réalisés dans ce domaine. En effet, des résultats très prometteurs ont été observés concernant

l'efficacité de deux molécules visant à éliminer les dépôts amyloïdes.

Tout d'abord, à la fin de l'année 2022, le **lecanemab**, commercialisé sous le nom de Leqembi par le laboratoire Eisai en partenariat avec le laboratoire Biogen, annonce un ralentissement significatif du déclin cognitif de 27 % chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer à des stades légers, avec une élimination quasi complète des dépôts amyloïdes cérébraux. En janvier 2023, le lecanemab reçoit une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis grâce à une procédure accélérée, il est ensuite définitivement accepté en juin 2023 avec des possibilités de remboursement partiel pour les américains. De manière similaire, en mai et en juillet 2023, le laboratoire Eli Lilly publie les résultats de son candidat médicament **donanemab**. Ces résultats indiquent un ralentissement du déclin cognitif allant jusqu'à 35 % pour un groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade léger ayant un niveau de protéine tau cérébrale faible à moyen.



Les principaux résultats des deux immunothérapies anti-amyloïde (lecanemab, donanemab) porteuses d'espoir.

Ces études se distinguent par le fait que les résultats cognitifs ont été reproductibles sur différentes échelles de mesure de l'état cognitif des patients. Par ailleurs, l'étude des marqueurs biologiques, que ce soit par l'imagerie, l'analyse du liquide céphalo-rachidien ou du sang, a également révélé des résultats cohérents. Il faut toutefois noter que ces médicaments ne sont pas sans risque et bien que rares, des effets secondaires graves peuvent survenir.

Ces résultats suscitent beaucoup d'espoir, car ils représentent le fruit de près de vingt ans d'essais cliniques et d'échecs dans la recherche sur différentes immunothérapies testées pour éliminer les dépôts amyloïdes cérébraux. Il est important de souligner que c'est également grâce à ces échecs et à leur compréhension que la recherche a pu progresser et aboutir à ces premiers résultats. Les nouvelles techniques d'imagerie et de dosage des biomarqueurs ont, une fois de plus, joué un rôle significatif et non négligeable pour identifier et suivre les participants présentant des dépôts amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires. En effet, il est important de rappeler que dans les années 2000, au début de l'émergence des immunothérapies, il était impossible de savoir si les patients recrutés dans les essais présentaient dans leur cerveau les protéines signatures de la maladie d'Alzheimer.

Un combat qui se poursuit

Cependant, il est important de rappeler que ce traitement présente une efficacité moindre chez certaines catégories de patients. *«D'un point de vue scientifique, il est nécessaire d'élargir les traitements au-delà de la protéine bêta-amyloïde, car nous savons qu'il existe d'autres altérations biologiques qui sont très importantes dans la progression de la maladie, par exemple, les réponses inflammatoires sont essentielles dans la maladie d'Alzheimer»* souligne le Dr Schneider. Tous les scientifiques

interrogés s'accordent sur le fait qu'il sera très probablement nécessaire d'adopter une **approche de multithérapie** pour faire face à cette maladie multifactorielle.

En outre, il est important de mentionner les immunothérapies qui ciblent les dégénérescences neurofibrillaires, l'autre lésion cérébrale associée à la maladie d'Alzheimer, ainsi que les candidats médicaments visant à réguler la neuroinflammation, car ces thérapies se révèlent également prometteuses. En 2023, parmi les 141 molécules en cours d'essai clinique sur la maladie d'Alzheimer dans le monde, 25 molécules ciblent la neuroinflammation, tout comme celles qui ciblent les dépôts amyloïdes, ce qui montre l'engouement pour cette nouvelle voie thérapeutique. Les études cliniques portant sur les dégénérescences neurofibrillaires sont au nombre de 14.

Les défis à relever

La recherche doit relever d'importants défis pour trouver des traitements efficaces. Un des défis majeurs réside dans le fait que la plupart des personnes âgées présentent de multiples pathologies dégénératives et vasculaires dans leur cerveau, toutes contribuant au développement de troubles cognitifs. Il peut donc être difficile de déterminer l'ampleur de la contribution de ces autres pathologies à l'apparition de ces troubles. *«Les troubles vasculaires sont d'ailleurs très importants et ne peuvent pas être ignorés, car on les retrouve presque toujours dans le cerveau vieillissant»* confirme le Dr Schneider. Un autre défi majeur réside dans le fait que lorsqu'ils présentent leurs premiers symptômes et sont diagnostiqués, la plupart des patients ont déjà des lésions importantes avec une perte de neurones et de synapses*. C'est

* La synapse est la zone de contact entre deux neurones (ou entre un neurone et une cellule) permettant la transmission d'information.

pourquoi un diagnostic et une intervention précoce sont essentiels pour prévenir toute altération cognitive et agir le plus tôt possible. Toutefois, il est important de noter qu'un diagnostic basé uniquement sur la présence de ces dépôts amyloïdes n'est pas suffisant. Le Dr Schneider rappelle que de nombreuses personnes âgées présentent une « positivité » aux dépôts amyloïdes, mais un nombre important d'entre elles ne développeront jamais de déficits cognitifs.

En ce qui concerne les moyens mis en œuvre aux États-Unis, le Dr Schneider souligne que désormais, il y a davantage de financements gouvernementaux notamment par le « National Institutes of Health » (NIH), principal financeur gouvernemental et également par la mise en place d'un Plan National pour lutter contre la Maladie d'Alzheimer en 2012¹⁶. Cependant, en raison de l'absence de succès des traitements précédents, l'industrie pharmaceutique avait réduit ses investissements dans les médicaments portant sur la maladie d'Alzheimer. Néanmoins, cette situation évolue actuellement avec les approbations récentes du lecanemab.

Le Dr Murray souligne également que certaines formes de la maladie sont encore insuffisamment prises en compte. Les formes familiales, les derniers stades plus sévères de la maladie et les formes jeunes ne sont pratiquement pas étudiés dans les différents essais cliniques, alors qu'ils pourraient fournir aux chercheurs des connaissances précieuses sur la pathologie.

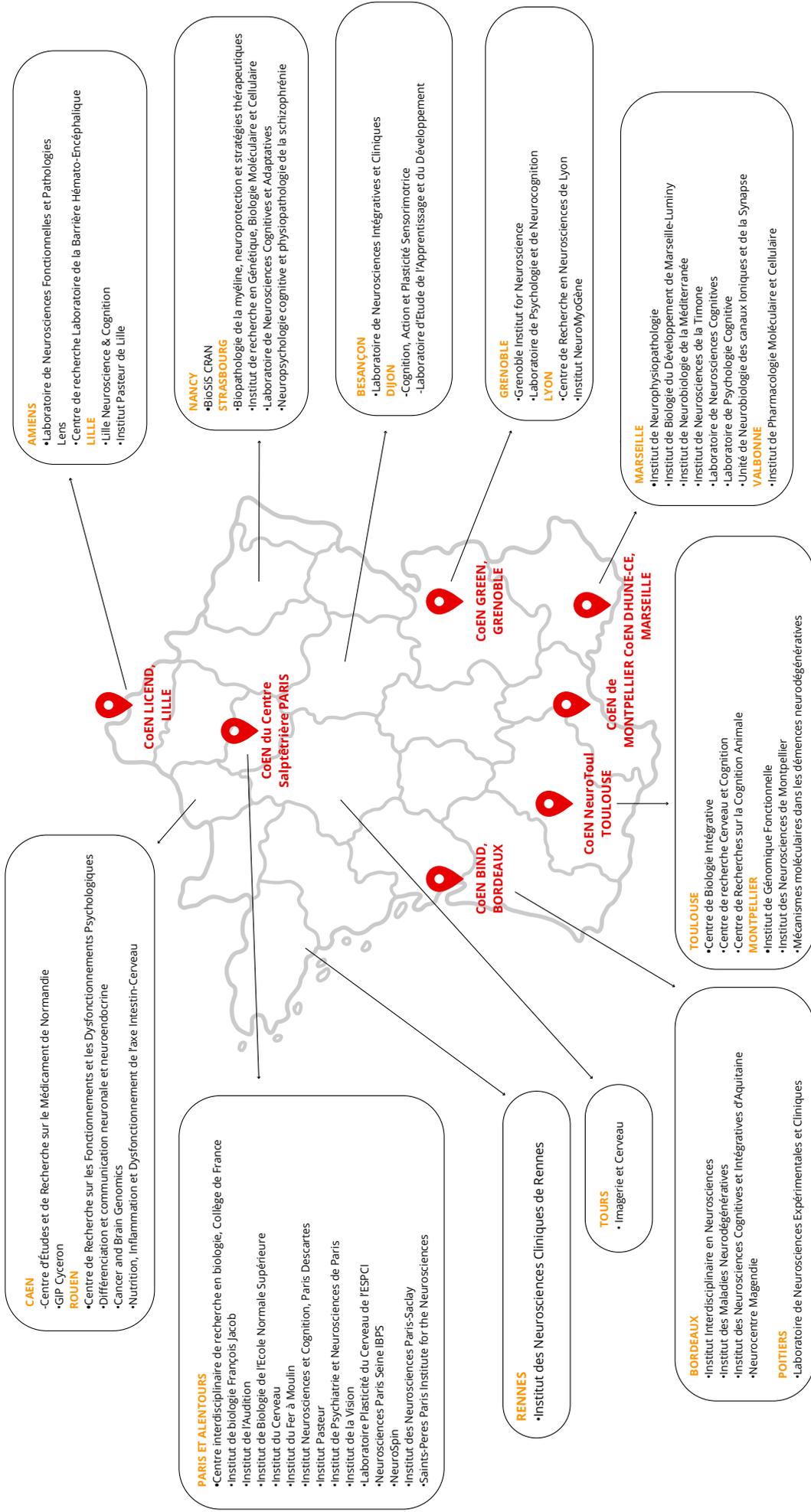
Selon les scientifiques, cette période est véritablement passionnante pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer. Le Dr Schneider se montre également

optimiste quant à l'avenir : *« De nombreuses personnes très talentueuses travaillent sur des idées et des concepts novateurs. Les financements aux États-Unis ont atteint des niveaux plus élevés que ce que j'ai vu au cours de ma carrière. Nous sommes désormais capables de nous tourner vers des stades plus précoces de la maladie avant l'altération cognitive. Je m'attends à ce que nous puissions intervenir de plus en plus tôt dans la maladie, ce qui aura un impact profond sur le poids qu'engendre les troubles cognitifs dans le monde entier. Je suis également enthousiaste à l'idée d'utiliser la technologie et des approches novatrices pour améliorer les fonctions cérébrales face à la maladie. »*

Les progrès de la recherche, l'augmentation des financements outre-Atlantique et l'utilisation de la technologie ouvrent de nouvelles perspectives pour une meilleure compréhension et un meilleur traitement de la maladie d'Alzheimer. Cela ouvre également la voie à des perspectives prometteuses pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de cette maladie et réduire son impact sur la société.

Il est permis d'être optimiste et de rappeler que la recherche sur les maladies neurologiques a déjà remporté quelques succès, comme dans le cas de l'arrêt de la progression d'un AVC grâce à l'utilisation de l'activateur tissulaire du plasminogène. Certaines thérapies contre les tumeurs neurologiques peuvent réduire la taille de ces dernières et donc améliorer la qualité de vie des patients en augmentant leur espérance de vie. Les scientifiques s'accordent à dire qu'il est important de garder espoir concernant la maladie d'Alzheimer, car de nombreux progrès sont réalisés dans la recherche et de nouvelles perspectives prometteuses s'ouvrent pour mieux comprendre et traiter cette maladie.

PARTIE 3 :
**La recherche française
sur la maladie d'Alzheimer**



Cartographie des principaux centres, instituts et laboratoires de recherche fondamentale et préclinique dans le domaine de la maladie d'Alzheimer en France. Cette cartographie n'est pas exhaustive à la date de publication du rapport.

La recherche fondamentale et préclinique

Les grands pôles de recherche

La France est un des pays à la pointe des recherches sur la maladie d'Alzheimer sur l'ensemble du territoire français. On peut noter, entre autres, les 7 centres d'excellence en recherche sur les maladies neurodégénératives reconnus nationalement. Ces centres, appelés CoEN (Centres of Excellence in Neurodegeneration), ont vu le jour dans le cadre du Plan national Maladies Neurodégénératives 2014-2019 (voir cartographie). Ils ont la particularité d'intégrer non seulement la recherche fondamentale sur la maladie d'Alzheimer, mais aussi la recherche clinique, la recherche en sciences sociales et la recherche en épidémiologie. Ces centres de recherche sont grandement fortifiés par la qualité des services de recherche hospitalières, qui ont participé aux essais cliniques récents concernant l'approche d'immunothérapie, mais aussi à faire évoluer les critères cliniques de prise en charge et d'évaluation diagnostique de la maladie.

Une centaine d'autres laboratoires et instituts de recherche de hauts niveaux, rattachés aux différentes structures publiques françaises (Universités, CHU, INSERM, CNRS, EPST...), tapissent le territoire français et permettent à la France d'être aux premiers rangs dans de nombreux domaines, tel que la génétique et l'étude des deux marqueurs biologiques principaux de la maladie d'Alzheimer (protéine tau et protéine bêta-amyloïde). Les autres

domaines font également l'objet d'études multiples. Le développement des différents champs de recherche illustre l'aspect multifactoriel de la maladie d'Alzheimer et la tendance à envisager une médecine personnalisée, de type multithérapie.

La coopération nationale et internationale

La recherche française se nourrit de collaborations fructueuses. Les essais cliniques multicentriques (essais réalisés avec des volontaires provenant de plusieurs centres médicaux différents) nécessitent des liens forts et constants entre les différents centres cliniques français. Cette observation vaut pour les essais cliniques internationaux qui ont besoin d'un nombre élevé de recrutements répondant à des critères d'inclusion rigoureux. Ces collaborations internationales de grande ampleur existent également dans le cadre d'études génétiques qui regroupent de plus en plus de malades et de cas « témoins » (non malades), telles que le consortium EADB (European Alzheimer DNA Biobank) qui est un projet européen, dont la France fait partie, visant à collecter des échantillons d'ADN provenant de malades d'Alzheimer et de leurs familles en Europe. Cette initiative de recherche facilite la mise en place d'études d'association pangénomique au niveau mondial. Ces études GWAS (Genome-Wide Association Study) sont menées par des experts nationaux (Lille) et internationaux, et visent à identifier de nouveaux facteurs de susceptibilité génétiques de la maladie d'Alzheimer.

Il existe également de fortes et longues collaborations entre des groupes français

et étrangers qui ont conduit à des avancées majeures, même si la vision selon laquelle le partage de données est un comportement généralisé en recherche serait quelque peu illusoire. Le Dr Frédéric Checler admet : « Dans un monde de compétition où le nerf de la guerre demeure l'argent, il est utopique d'imaginer que les chercheurs partagent, sans aucune restriction, leurs données avec ceux qui représentent, malgré tout, leurs plus grands compétiteurs. Un exemple ? Le clonage de l'enzyme bêta-sécrétase* ! Quatre groupes ont simultanément publié l'identification et le clonage de la même activité enzymatique dans des journaux majeurs dans le domaine ! Deux réflexions : Ces résultats étaient dans les tiroirs depuis longtemps et la communauté internationale aurait sans doute bénéficié de leur publication de façon plus précoce. Deuxièmement, quand le laboratoire premium a décidé de publier, comment les trois autres ont-ils été mis au courant et ont-ils pu publier très rapidement des résultats qu'eux aussi avaient sans doute depuis longtemps « en réserve » ? »

Les avancées récentes et les futures grandes tendances

La recherche sur la maladie d'Alzheimer a bénéficié des connaissances acquises pour d'autres maladies neuroévolutives, et plus généralement pour d'autres protéinopathies d'origine centrale ou périphérique. Il est maintenant généralement admis que dans la majorité des maladies neuroévolutives, la pathologie est médiée par des agrégats toxiques qui se propagent selon des voies canoniques (voies classiques de réactions biochimiques se produisant dans les cellules). Ce concept est très récent et a été étayé par de nombreuses

observations et par une validation chez le modèle animal. Les conséquences au niveau des altérations cellulaires sont multiples et permettent aux chercheurs d'en apprendre beaucoup sur l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, comme le souligne le Dr Frédéric Checler : « d'un point de vue plus fondamental, l'étude des mécanismes de propagation des protéines bêta-amyloïde et Tau vont prendre de l'ampleur dans les trois prochaines années. Par ailleurs, les approches concernant l'immunothérapie vont continuer à susciter l'intérêt et à monopoliser les énergies. D'autres aspects concernant les altérations mitophagiques (défaut d'élimination des organites** défectueux de la cellule), la neuroinflammation et leur lien avec l'immunité cellulaire - essentielle pour éliminer les agents pathogènes - vont être renforcés. Enfin bien sûr, il ne faut pas négliger le ressenti des malades et de leurs aidants, en continuant à développer la recherche clinique et les méthodes non pharmacologiques alternatives contribuant à leur bien-être et à un meilleur vécu. » À terme, le Dr Checler est optimiste quant aux futures avancées scientifiques et aux traitements potentiels à venir : « Je crois qu'on pourra développer une approche thérapeutique qui, si elle ne guérit pas de la maladie, pourra permettre de vivre avec dans des conditions décentes et acceptables. Ce sera sans doute par une approche médicale personnalisée et par une multi-thérapie. On devra tenir compte des facteurs de risque, de son patrimoine génétique qui conditionnent les malades répondeurs ou non à un traitement donné. Les chercheurs ont la responsabilité de penser « out of the box » et de bouleverser certains dogmes pour faire que ma prédiction ne reste pas seulement un vœu pieux ! »

* Enzyme qui permet la synthèse de la protéine bêta-amyloïde, protéine responsable des dépôts amyloïdes présents dans le cerveau des malades d'Alzheimer.

** Les organites sont les différentes structures contenues dans une cellule (expl: noyau, mitochondrie, endosome etc.)

Les avancées technologiques innovantes

La recherche française est très à l'écoute des avancées technologiques récentes et a quelquefois contribué à des avancées reconnues qui ont révolutionné certains domaines de la biologie cellulaire et moléculaire. Pour exemple, la technologie Crispr/Casp9, un ciseau génétique de précision, a vu le jour grâce à la créativité de la française Pr Emmanuelle Charpentier, qui a reçu le prix Nobel de Chimie en 2020, conjointement avec l'américaine Jennifer Doudna. Cette puissante technologie pourrait offrir un intérêt potentiel dans la correction des mutations génétiques liées aux formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer.

Cette appétence française pour le développement scientifique technologique est aussi illustrée par le développement de nombreux centres français de très haut niveau. On peut, entre autres, citer le Centre de cellules souches NeuroTimone (Institut de NeuroPhysiopathologie, Marseille) qui utilise la technologie des cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSCs), obtenues par des techniques de reprogrammation cellulaire. À partir de cellules souches provenant de patients Alzheimer, les chercheurs sont capables de générer différents types de cellules du cerveau (neurones, astrocytes, microglie), ce qui permet de mettre au point et d'étudier des modèles cellulaires présentant des caractéristiques pertinentes pour la maladie d'Alzheimer. Sur le même principe, ces cellules souches différenciées en cellules cérébrales, peuvent s'agréger entre elles, croître et former un organoïde dit « mini-cerveau ». C'est notamment l'expertise du Service d'étude des prions et infections atypiques (Institut de biologie François Jacob, CEA, Fontenay-aux-Roses) qui élabore ce nouveau type de modèle 3D, d'une taille de 3 à 4 mm, présentant des structures

caractéristiques du cerveau pour mieux comprendre et diagnostiquer la maladie d'Alzheimer.

De nombreuses plateformes de technologie « Omics » existent sur le territoire français qui permettent l'analyse des biomolécules : la génomique pour l'analyse des gènes, la lipidomique pour l'analyse des lipides, la protéomique pour l'analyse des protéines. Pour exemple, la Plateforme de Protéomique Clinique du CHU de Montpellier permet d'identifier et de quantifier des protéines pour la découverte, la validation et l'utilisation de biomarqueurs* dans la maladie d'Alzheimer.

Les techniques de microscopie ont également fait un bond en avant. Elles permettent notamment de détecter les organites d'une cellule, les connexions entre les neurones (synapses) ou l'architecture des neurones à l'échelle nanométrique, grâce à des techniques de microscopie à super-résolution (Institut des Neurosciences de Grenoble, Institut du Cerveau de Paris). L'optogénétique est également une autre technique révolutionnaire permettant de modifier l'activité des neurones en réponse à des stimulations lumineuses et de voir ses effets sur le comportement animal (Centre de recherche en cognition animale de Toulouse).

Les modèles animaux représentatifs de la maladie d'Alzheimer continuent d'évoluer. Le défi est de mimer les stigmates anatomiques et neurologiques signant le cerveau pathologique. L'utilisation de souris transgéniques a permis des avancées significatives puisqu'il existe actuellement des modèles murins présentant les deux lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer, mais également d'autres perturbations décrites comme les dysfonctionnements cellulaires énergétiques et neuroinflammatoires. Cependant, dans

* Les biomarqueurs sont des indicateurs biologiques qui attestent ou non de la présence de la maladie.

ces modèles, les gènes responsables de la formation des lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer sont surexprimés ; ces modèles ont donc leurs limites intrinsèques pour étudier la pathologie. Ainsi, d'autres modèles ont été développés dans lesquels sont exprimées les protéines d'intérêt à un niveau physiologique. Mais pour ce faire, ces modèles expriment plusieurs mutations pathogènes, une situation qui n'existe pas dans la pathologie humaine. Cependant, comme l'affirme le D^r Checler : *« Les modèles murins demeurent absolument incontournables dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, que ce soit pour comprendre les mécanismes impliqués dans le développement de la maladie mais aussi bien sûr, dans le cadre de tests pré-cliniques immunologiques ou pharmacologiques quant à l'efficacité d'un traitement sur les lésions cérébrales de la maladie. L'extrapolation des données « murines » aux aspects cognitifs humains de la maladie demeure plus difficile à cerner et quelquefois sujette à caution ! »*

Les défis majeurs

Un des défis majeurs de la recherche est de trouver les moyens matériels pour faire avancer les travaux des chercheurs. La maladie d'Alzheimer est un enjeu majeur de santé publique, mais l'absence de crédits récurrents aux équipes entraîne la nécessité de chercher des fonds propres pour financer les projets, les étudiants doctorants et les jeunes chercheurs post-doctorants. Les centres de recherche reçoivent une dotation annuelle de l'État, mais qui est bien souvent engloutie par des postes budgétaires de logistiques, d'infrastructure et de fonctionnement.

La recherche de fonds propres est extrêmement chronophage et très compétitive pour les chercheurs. Les appels d'offres attirent un nombre conséquent de demandes de candidatures, pour un

taux de succès bien souvent trop faible. À la suite des différents plans nationaux concernant la maladie d'Alzheimer et les maladies neurodégénératives, des plans d'investissements d'avenir ont été mis en place par le ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (IdEx, LabEx, I-SITE, etc.) mais ils couvrent des domaines beaucoup plus larges et sont très compétitifs. Le D^r Checler ajoute : *« La période du Covid-19 n'a pas amélioré les choses et les contingences de financement de l'État ont conduit à d'autres priorités ! L'autre défi majeur, c'est naturellement le peu de postes de chercheurs dans les institutions publiques, telles que le CNRS ou l'INSERM. Ceci a des conséquences directes, notamment dans la formation française de haut niveau au sein des laboratoires, qui semble « perdue » pour la France, par le départ de nos étudiants vers les laboratoires étrangers où ils jugent leur avenir moins aléatoire et où ils sont plus raisonnablement rétribués. »* Les chercheurs dans le domaine de la maladie d'Alzheimer peuvent également répondre aux appels d'offres annuels récurrents de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR) qui sont une source importante de financement, elle aussi très sélective, même si la tendance est à l'augmentation de leur budget et du nombre des projets financés. Cependant, ces appels d'offres ne sont pas ciblés dans le domaine de la maladie d'Alzheimer et sont donc très compétitifs. Pour cela, les chercheurs peuvent se tourner vers les associations et les fondations privées, dont la Fondation Vaincre Alzheimer, qui permettent de financer des projets de recherche dédiés à la maladie d'Alzheimer. Enfin, les appels d'offres européens de type JPND (Joint Program on Neurodegenerative diseases) sont une source de financement pouvant être assez conséquente et qui a le mérite de « fortifier » les liens collaboratifs nationaux ou internationaux.

De la recherche fondamentale à la recherche clinique

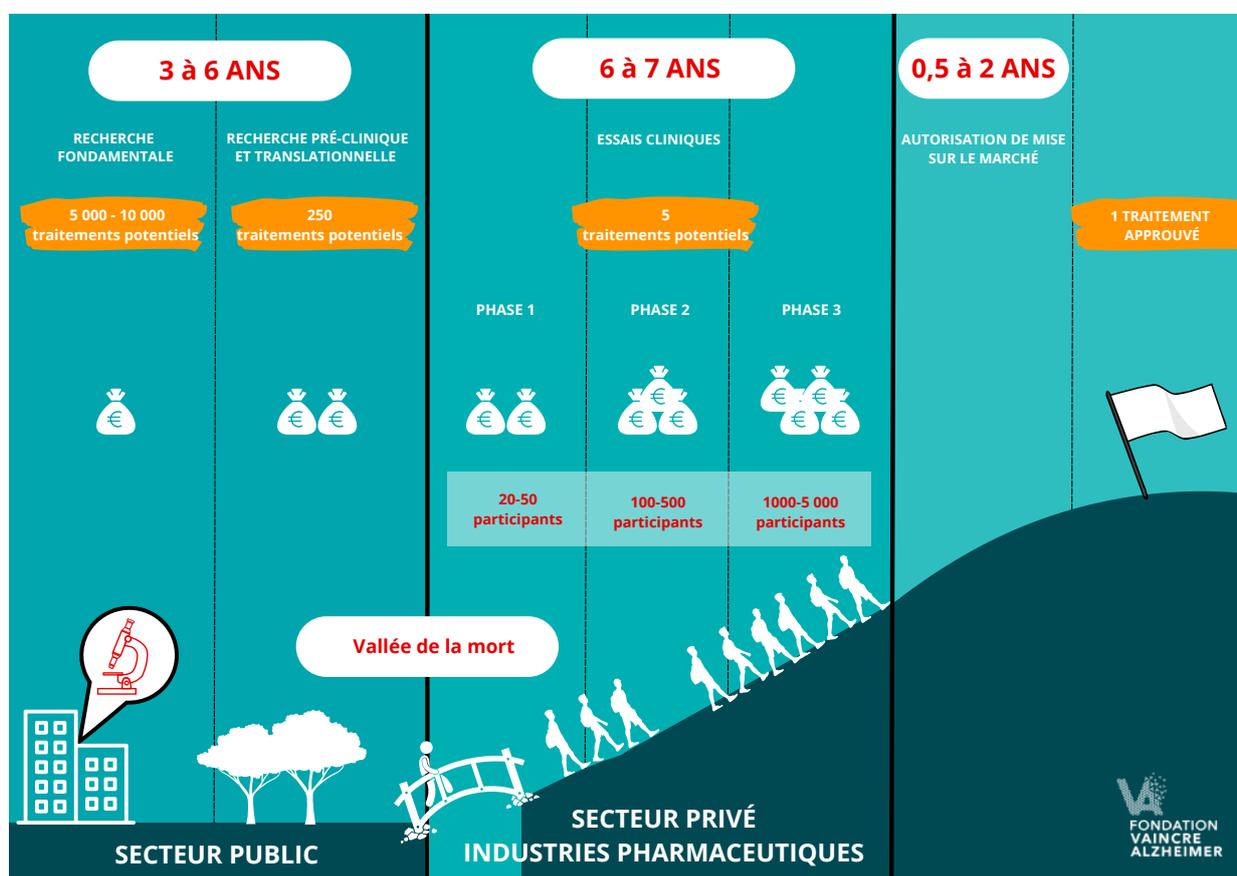
Les applications cliniques des découvertes fondamentales suivent toutes un chemin long et chaotique. Les étapes amenant à un potentiel traitement sur le marché sont extrêmement difficiles à franchir. Par ailleurs, entre une découverte potentiellement intéressante et son test clinique, plusieurs décennies peuvent se passer.

Comme cela peut être le cas lors d'une expédition, ce long voyage commence au sein des laboratoires publics, où les chercheurs passent plusieurs années à tester des milliers d'hypothèses et à découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Par la suite, la traversée de «la vallée de la mort» requiert les ressources et le temps nécessaires pour mener à bien les premières recherches cliniques chez l'homme ; elles sont cruciales pour tester la sécurité d'un candidat-médicament et elles permettent d'apporter la première preuve d'une potentielle efficacité d'un nouveau

traitement chez l'homme. Cependant, cette «vallée de la mort» est le défi financier auquel sont confrontés de nombreux traitements prometteurs lorsqu'ils ont la possibilité d'être testés scientifiquement dans le cadre d'un essai clinique. Dans de nombreux cas, un soutien financier supplémentaire ou des partenariats sont nécessaires pour aller de l'avant et passer cette étape de preuve du concept.

Une fois cette période traversée, les essais cliniques comprennent généralement trois phases principales : 1) la phase 1, axée sur l'évaluation de la sécurité du candidat-médicament chez un petit groupe de volontaires sains, pour déterminer la dose maximale tolérée et les effets secondaires potentiels du traitement; 2) la phase 2, qui se concentre sur l'efficacité du candidat-médicament chez un plus grand groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer; 3) la phase 3, qui implique un plus grand nombre de patients et qui vise à confirmer l'efficacité du traitement



Une bataille difficile. Adapté de l'infographie de la BrightFocus Foundation.

à grande échelle. Ces 3 phases sont longues et coûteuses en raison de la rigueur scientifique requise, de la nécessité d'un suivi étroit des participants, de la collecte exhaustive de données et des réglementations strictes en matière de sécurité. Par ailleurs, le Dr Checler souligne : « *Dans la pire des cas, au moment de l'essai clinique de phase 3, l'hypothèse initiale qui a suscité le développement de l'agent thérapeutique potentiel a été infirmée. La science fondamentale et son cortège de découvertes est tellement plus rapide et parfois conceptuellement révolutionnaire que les hypothèses initiales deviennent obsolètes et les essais cliniques dérivés voués à l'échec alors qu'ils étaient initialement considérés comme très prometteurs ! Mais l'industrie pharmaceutique ne dit pas son dernier mot et essaie toujours de rebondir en adaptant ses recherches et en intégrant les dernières avancées fondamentales.* »

Au terme de cette rude ascension financière et scientifique se trouve l'approbation d'un nouveau traitement par les agences du médicament. Pour la France, elle se fait en 2 étapes, par le biais de l'agence européenne du médicament (EMA) suivie de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Si l'industriel le demande, la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue le traitement en vue de son remboursement et de la fixation de son prix. Après l'approbation, le médicament est fabriqué pour être vendu sur le marché, et le processus entre dans une phase de surveillance post-commercialisation. À ce stade, l'ANSM surveille la sécurité des personnes et les événements indésirables, et le promoteur industriel peut commencer la phase 4 de l'essai clinique pour obtenir des informations sur les effets à long terme ou pour tester le médicament dans une population spécifique de patients.

À la fin de l'expédition, il aura fallu dans le meilleur des cas **une durée de 15 ans, et plus d'un milliard d'euros pour autoriser un traitement sur le marché.** Cependant, toutes ces étapes sont essentielles pour développer et évaluer un candidat-médicament avant qu'il ne soit approuvé pour une utilisation généralisée.

La recherche clinique

Le réseau français de recherche clinique

En France, trois plans Alzheimer successifs ont permis de structurer le réseau de la recherche clinique.

Le plan national 2001-2004 a permis la création des premiers Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) et consultations mémoires (CM) pour structurer l'accès au diagnostic et favoriser les études cliniques.

Le deuxième plan national 2004-2007 a permis d'étendre ce réseau pour atteindre l'objectif d'une CM pour 15 000 habitants de plus de 75 ans et d'un CMRR par région. En 2007, la maladie d'Alzheimer est reconnue « grande cause nationale » et un troisième plan national 2008-2012 est lancé. Ce dernier se caractérise par son ambition budgétaire pour le financement de la recherche (200 millions d'euros), notamment par le développement de Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) dédiés à la maladie d'Alzheimer et par la création de grandes cohortes françaises de patients (MEMENTO, BALTAZAR). Les missions des CMRR évoluent, avec un rôle de coordination de la recherche clinique au niveau régional. Le cahier des charges des CM est étoffé avec de nouveaux critères de labellisation, dont la prise en charge des patients de moins de 75 ans, la participation à la recherche clinique en permettant,

par exemple, l'inclusion de patients dans des essais thérapeutiques en lien avec les CMRR. D'après l'analyse de la production des publications (articles originaux) dans les journaux d'excellence, on constate qu'à la suite du plan 2008-2012, la France avait progressé du 9^e au 6^e rang mondial dans le domaine de la recherche clinique.

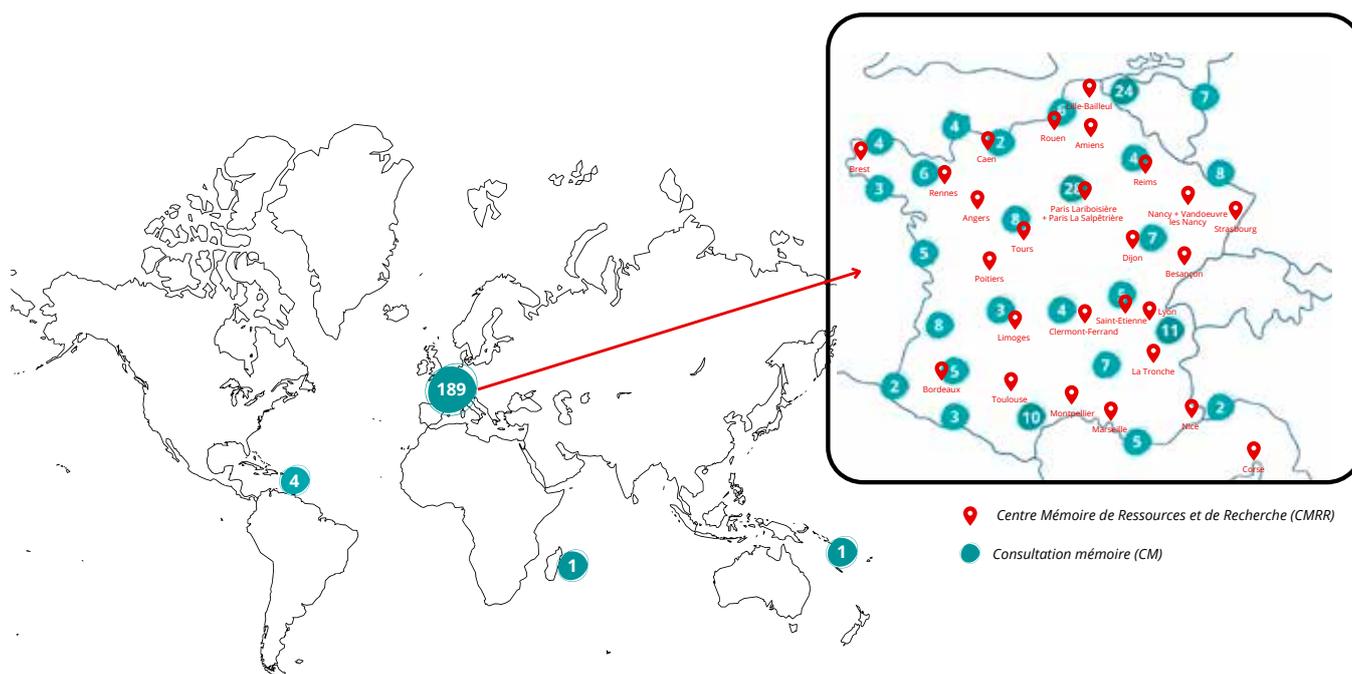
À l'heure actuelle, ce sont 28 CMRR et 450 CM qui travaillent en réseau et qui représentent la base de la recherche clinique française. La Fédération des Centres Mémoires (FCM) regroupe l'ensemble de ces CMRR et des CM et a entamé leur recensement pour renforcer ce réseau et créer un maillage territorial efficace (voir cartographie ci-dessous).

Les CMRR sont situés au cœur des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) qui jouent également un rôle majeur dans ce réseau, car ces établissements de santé allient activités cliniques, enseignement et recherche. Ils offrent des infrastructures de pointe et rassemblent des équipes de chercheurs cliniciens spécialisés dans divers domaines médicaux.

Les collaborations nationales et internationales

La France s'est engagée de manière résolue à promouvoir la collaboration et l'échange de connaissances entre les chercheurs cliniciens travaillant sur la maladie d'Alzheimer, en favorisant plusieurs initiatives nationales et internationales.

Tout d'abord, le réseau des essais thérapeutiques du CENGEPS (Centres d'Excellence Nationaux pour la Gestion des Essais Précoces en Santé) joue un rôle crucial dans l'amélioration de l'inclusion des patients dans les études thérapeutiques. Il est maintenant appelé réseau français de recherche clinique et il est coordonné par le CMRR de Toulouse. Ce réseau des centres impliqués dans les essais thérapeutiques travaille en étroite collaboration avec les CMRR. Pour veiller à ce que les derniers développements thérapeutiques soient rapidement accessibles aux professionnels de santé, aux patients et à leur famille, ce réseau coordonne la mise à jour de l'annuaire national des études



Cartographie des centres mémoires français, issue du site internet de la FCM. Cette cartographie n'est pas exhaustive à la date du rapport.

cliniques, créé à l'initiative de la Fédération des Centres Mémoire et de la Fondation Vaincre Alzheimer (essais-cliniques.vaincrealzheimer.org).

Un autre aspect important de la collaboration en France est représenté par les cohortes nationales telles que MEMENTO et BALTAZAR. La cohorte MEMENTO est une importante cohorte de 2 323 sujets avec une plainte cognitive qui ont été suivis dans un premier temps pendant 5 ans, puis qui s'est prolongée par le protocole MEMENTO pour les participants qui le souhaitent. Cette étude épidémiologique, mise en place dans le cadre du plan Alzheimer 2008-2012, a pour objectif principal de mieux comprendre l'évolution clinique de patients présentant des signes précoces (plaintes de mémoire, déficits cognitifs). L'étude BALTAZAR est une cohorte multicentrique à grande échelle qui a suivi 485 personnes présentant des troubles cognitifs légers pendant 3 ans ; son objectif était de mieux comprendre l'évolution des troubles cognitifs légers et d'identifier les facteurs de risque conduisant à une progression vers une maladie d'Alzheimer. Ces cohortes rassemblent les différents CMRR du pays, favorisant la mise en commun des données, s'appuyant sur un réseau de service de neuroradiologie et de médecine nucléaire et de diverses expertises pour une meilleure compréhension de la pathologie.

En outre, la France a établi un Centre National de Référence pour les malades d'Alzheimer jeunes, visant à mieux comprendre et prendre en charge cette forme précoce de la pathologie, tout en encourageant la collaboration avec des chercheurs internationaux travaillant sur des cas similaires.

Le réseau de la génétique joue également un rôle essentiel dans la recherche clinique française sur la maladie d'Alzheimer. En favorisant l'échange d'informations et de

résultats entre les différents laboratoires, ce réseau permet des avancées significatives dans la compréhension des bases génétiques de la pathologie, mais également dans sa prise en charge clinique.

Un autre réseau, celui des biomarqueurs initialement appelé e-PLM (Paris Lariboisière, Lille Montpellier) développé initialement par les Pr Claire Paquet, Sylvain Lehmann et Susanna Schraen, s'attache quant à lui à valider et étudier les marqueurs biologiques de la maladie d'Alzheimer, essentiels pour le diagnostic précoce et la mise en place de thérapies ciblées.

Au niveau mondial, la France participe activement à des cohortes internationales. Le consortium EADC (European Alzheimer's Disease Consortium) est une initiative internationale de recherche regroupant des experts de toute l'Europe dans le domaine de la maladie d'Alzheimer et des maladies neurocognitives. Créé en 1989, l'EADC est l'une des plus anciennes et des plus grandes collaborations de recherche sur la maladie d'Alzheimer en Europe. La France a également participé à la cohorte européenne EPAD (European Prevention of Alzheimer's Dementia), une initiative majeure de recherche lancée en 2015 dans le but de prévenir et de traiter la maladie d'Alzheimer, et qui est maintenant terminée. L'AMYPAD (AMYloid imaging to Prevent Alzheimer's Disease) est une autre importante cohorte internationale de recherche axée sur la maladie d'Alzheimer qui a été lancée en 2016. Cette initiative a pour but d'étudier l'utilisation de l'imagerie amyloïde pour détecter et prévenir la maladie d'Alzheimer chez les personnes qui sont encore asymptomatiques, mais qui présentent un risque élevé de développer la pathologie. La Pr Claire Paquet souligne : « *Toutes ces cohortes permettent de réunir les chercheurs des différents pays pour des collaborations à grande échelle, ce qui est primordial pour répondre aux*

problématiques mondiales. Il ne faut pas oublier les plateformes de données internationales telles que l'EPND (European Platform for Neurodegenerative Disease) qui permettent un partage sécurisé des données de recherche entre les différents acteurs européens, mais également entre les différents CMRR, permettant aux chercheurs cliniciens de présenter des requêtes pour réaliser des analyses à grande échelle. Cela renforce la coopération pour accélérer notamment la découverte, le développement et la validation de biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer en Europe.»

Les domaines les plus actifs et les perspectives d'avenir

La France est très active dans la recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer, avec des domaines spécifiques d'excellence bien établis. Tout d'abord, le pays bénéficie d'un réseau de recherche génétique solide, centralisé à Rouen et impliquant tous les CMRR. Cette coopération a permis des avancées récentes, comme l'identification de mutations *de novo* (altérations génétiques qui apparaissent pour la première fois chez un individu et qui ne sont pas héritées des parents), l'identification de nouvelles mutations de formes débutantes de maladie d'Alzheimer, et la découverte de mutations à pénétrance incomplète (personnes porteuses d'une mutation génétique ne développant pas nécessairement la maladie, ou un âge de début de la maladie variant considérablement entre les individus porteurs de la même mutation).

Un autre domaine actif concerne les biomarqueurs biologiques, avec notamment une concentration d'équipes performantes à Paris Lariboisière, Montpellier, Lille. Des chercheurs cliniciens de renommée internationale y mènent des recherches innovantes sur les marqueurs biologiques de la maladie, dont plasmatiques, visant différentes cibles (protéines bêta-amyloïde

et tau, neurofilaments, neuroinflammation, etc.) qui permettront un diagnostic plus précoce et des stratégies de repérage et de suivi plus efficaces en pratique clinique courante.

La recherche clinique en médecine nucléaire est également un domaine très actif en France, avec des centres de recherche de premier plan à Caen, Paris et Toulouse. Ces équipes se concentrent sur le développement et l'utilisation de techniques d'imagerie avancées telles que l'imagerie TEP de la protéine bêta-amyloïde et de la protéine tau, qui permettent de visualiser les changements cérébraux associés à la maladie d'Alzheimer. La Pr Paquet ajoute : *« En France, ces examens d'imagerie, tels que la TEP amyloïde, ont été remboursés tardivement, ce qui rend la recherche clinique basée sur la pratique clinique encore compliquée ».*

D'autres centres de recherche clinique français se sont spécialisés dans des domaines spécifiques tels que les aspects neuropsychiatriques à Limoges, Lille, Strasbourg et Paris Lariboisière, les critères diagnostiques à Paris Salpêtrière, l'épidémiologie à Bordeaux, et les nouvelles cibles thérapeutiques à Lille et Paris.

En France, les perspectives de la recherche clinique se focalisent notamment sur la mise en place d'une approche multimodale du diagnostic précoce, incluant l'ensemble des biomarqueurs biologiques et d'imagerie, pour harmoniser les pratiques et prédire l'évolution de la maladie. La Pr Paquet explique : *« La maladie d'Alzheimer est une pathologie qui dure très longtemps, une quarantaine d'années, donc elle concerne forcément beaucoup de médecins spécialistes (médecins généralistes, gériatres, psychiatres, neurologues). Par ailleurs, elle touche énormément de patients donc ce n'est pas une seule spécialité médicale qui pourra tous les prendre en charge. Ainsi, en fonction de la spécialité du médecin qui*

prend en soin le malade, du stade du patient et de l'accès aux examens diagnostiques et aux biomarqueurs, il existe une disparité dans la prise en soins des malades sur le territoire français. C'est pour cela qu'il est important d'harmoniser les pratiques. Il faudrait réussir à former l'ensemble du personnel des 450 consultations mémoire françaises. Une formation nationale de haut niveau, comme le DIU MA2 (Diplôme Inter Universitaire Diagnostic et Prise en Charge de la Maladie d'Alzheimer et des Maladies Apparentées), pourrait idéalement relever ce défi». Placée sous l'égide de la Fédération des Centres Mémoires, cette formation qualifiante unique en France est destinée à former les professionnels de santé travaillant et/ou aspirant à travailler au sein des consultations mémoire (www.e-ma2.fr). Cette formation d'excellence renforce les connaissances sur les principales maladies neurocognitives et sur les avancées de la recherche en matière de diagnostic, de prise en charge médico-sociale et de traitements. D'autres diplômes interuniversitaires de qualité existent en France, qui couvrent différentes régions et ciblent davantage un aspect précis de la maladie d'Alzheimer (prise en soins, accompagnement, syndromes apparentés, démarche diagnostique etc.).

Autre perspective d'avenir de la recherche clinique française : l'arrivée imminente des traitements modificateurs de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, dits «disease-modifiers», tels que lecanemab et le donanemab. La Pr Paquet déclare : «*En tant que clinicienne, j'attends l'arrivée de ces nouvelles immunothérapies anti-amyloïde et j'espère que les agences européennes et françaises donneront leur autorisation de mise sur le marché, comme l'ont fait les États-Unis pour le lecanemab.*» Le nombre de patients potentiellement éligibles à ces traitements (malades ayant des troubles cognitifs légers ou atteints d'une maladie d'Alzheimer au stade léger) est estimé à environ 300 000 en France.

Les technologies émergentes

La recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer est en constante évolution, et les technologies émergentes se concentrent sur plusieurs domaines clés.

Tout d'abord, l'enjeu du diagnostic précoce est devenu une priorité majeure. Il est crucial d'identifier la maladie à un stade précoce (diagnostic positif) comme de pouvoir la différencier d'autres pathologies apparentées (diagnostic différentiel), et permettre ainsi une intervention thérapeutique efficace. La recherche s'oriente donc vers le développement de nouveaux outils, comme des tests numériques pour le repérage des troubles cognitifs (telles que les applications Memscreen et Santé Cerveau) et des tests sanguins pour permettre un diagnostic précoce plus précis et accessible.

L'implémentation de l'intelligence artificielle (IA) dans des approches multimodales est une autre tendance prometteuse. À l'instar du dépistage de la trisomie 21 chez la femme enceinte qui évalue un score de risque basé sur la combinaison de plusieurs facteurs, l'IA peut être utilisée dans la maladie d'Alzheimer pour analyser de grandes quantités de données provenant de différentes sources, telles que les images cérébrales, les biomarqueurs et les données cliniques, afin de calculer un score de risque pour le diagnostic et la progression de la pathologie.

La génétique joue également un rôle central dans les technologies émergentes. Les analyses génétiques sont de plus en plus puissantes et permettent de diagnostiquer des formes de la maladie de plus en plus spécifiques et fines ; pour exemple, l'analyse des génomes entiers des trios parents-enfant a permis de déterminer la présence de mutations accidentelles non héritées des parents (mutations *de novo*).

Dans le domaine des immunothérapies, il est de plus en plus évident qu'une approche monothérapie ne sera

probablement pas suffisante pour traiter efficacement la maladie d'Alzheimer. La recherche clinique doit donc continuer à explorer de nouvelles combinaisons de traitements, en mettant l'accent sur le développement de multithérapies pour maximiser leur efficacité, et cibler notamment la protéine tau et le phénomène de neuro-inflammation.

La Pr Paquet ajoute : *« Il est essentiel de ne pas négliger les technologies liées aux approches non-médicamenteuses. Des thérapies telles que la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ou la stimulation électrique par courant continu représentent un espoir dans le traitement des symptômes de la maladie et la préservation des capacités cognitives. Par ailleurs, l'activité physique s'est avérée bénéfique pour la prévention secondaire de la maladie d'Alzheimer et les Serious Game peuvent jouer le rôle de jeux d'entraînement physique pour améliorer la marche, l'équilibre et les capacités visuo-spatiales des malades. La recherche clinique doit continuer à explorer des technologies complémentaires et leur impact potentiel sur la prévention et le traitement de la pathologie. »*

Les freins de la recherche clinique française

La recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer en France se heurte à plusieurs freins et défis majeurs qui peuvent entraver son avancée.

Tout d'abord, les freins réglementaires et la lenteur administrative constituent un obstacle majeur. Les processus d'approbation et d'autorisation pour les essais cliniques sont souvent longs et complexes, avec des équipes réglementaires en sous-effectif, ralentissant ainsi la mise en place des études et la collecte des données nécessaires. La Pr Paquet explique : *« Sur des études de recherche clinique académique, on démarre les projets au minimum un an après leur obtention et parfois plus. On est*

donc en retard par rapport à l'international. En recherche clinique industrielle, de plus en plus d'essais thérapeutiques ne se font plus en France, notamment à cause des freins réglementaires comparative-ment à des pays plus émergents tels que la Pologne, la Roumanie etc. » Même si la complexité administrative en recherche clinique se retrouve partout en Europe, les autres pays semblent plus réactifs que la France. *« Les autorités de santé françaises ont toujours un petit niveau d'exigence supplémentaire par rapport aux autres pays, ce qui alourdit les essais thérapeutiques. »* souligne la Pr Paquet. *« Pour exemple, la France demande de réaliser davantage d'IRM pour surveiller la sécurité d'un traitement, ce qui alourdit l'accès à l'IRM et le protocole du patient. Récemment, la France a été le seul pays en Europe à refuser une phase d'extension d'une étude clinique... nos patients ne pourront probablement pas participer à la suite de l'étude dans laquelle ils sont engagés. Autres exemples : la France a remboursé tardivement l'imagerie TEP par rapport aux autres pays, et du côté des traitements symptomatiques, notre pays est le seul en Europe à avoir déremboursé les 4 médicaments symptomatiques de la maladie d'Alzheimer. Donc on a quand même une petite spécificité française qui freine le développement de la recherche clinique. »* Elle ajoute : *« Et pourtant, nous pourrions avoir les moyens de faire une recherche clinique française rapide et performante, mais finalement elle n'est pas en si bonne santé que ça, principalement du fait de cette lourdeur réglementaire, mais également de par un manque de financement dédié à la maladie d'Alzheimer. »*

En effet, un autre défi important réside dans le manque de financement gouvernemental consacré à la maladie d'Alzheimer. À la suite des différents plans Alzheimer entre 2001 et 2012, la France a lancé un plan plus large de lutte contre les maladies neurodégénératives entre 2014 et 2019.

Actuellement, il existe une feuille de route Maladies Neurodégénératives qui, jusqu'à maintenant, maintient l'existant des mesures des plans précédents, ce qui est crucial. La Pr Paquet commente : « À ce jour, il existe des financements académiques généraux auxquels les chercheurs cliniciens peuvent appliquer, comme les PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique), des appels d'offre de l'ANR et la création d'IHU (Instituts Hospitalo-Universitaires). Mais nous n'avons plus de plan national spécifique à la maladie d'Alzheimer qui permettrait de coordonner les efforts de la recherche clinique, et il n'y a plus d'appels d'offres dédiés, en dehors de ceux émanant des associations et des fondations qui nous soutiennent. Pourtant, au sein de l'AP-HP, des efforts ont été réalisés pour augmenter le montant alloué à la recherche clinique. »

La souffrance hospitalière due au sous-effectif du personnel de santé, avec des demandes de soins croissantes, représente un défi supplémentaire qui retentit sur la recherche clinique. Si les centres mémoire n'ont pas une équipe dédiée, il est très difficile de s'investir pleinement dans la recherche clinique. « Dans mon service, ce sont les ingénieurs d'étude qui font le secrétariat de la recherche clinique, car je n'ai pas de secrétaire pour cela ; mais vous imaginez bien qu'elles pourraient faire autre chose ! » déclare la Pr Paquet.

Côté traitement, si les immunothérapies lecanemab et donanemab sont autorisées en France, elles pourraient, pour certains autres traitements en cours de développement, constituer un frein : « Quand on prend l'exemple des implants cochléaire, dans la surdité, » explique la Pr Paquet, « l'arrivée de ces implants a freiné la recherche clinique car les patients voulaient en bénéficier, plutôt que de rentrer dans une étude ; résultat : les nouvelles thérapies pour corriger les surdités génétiques sont actuellement seulement émergentes. Dans la

maladie d'Alzheimer, les cliniciens ont déjà informé les industriels qu'il faudra être vigilant à ce que l'arrivée des immunothérapies ne provoque pas un coup d'arrêt dans le développement de nouvelles approches de traitement. Les Consultations Mémoire devront jouer un rôle important pour continuer à proposer aux patients de participer aux nouveaux essais cliniques. »

L'impact sur la prise en charge des malades

Les essais cliniques exigent des participants des efforts en terme d'investissement personnel et de contraintes logistiques, ce qui peut être difficile pour certaines personnes et limiter leur participation. Malgré cela, il est indéniable que la recherche clinique a un impact significatif sur la prise en charge des patients, avec des retombées positives importantes. L'un des aspects bénéfiques majeurs est que la participation à un essai thérapeutique permet un meilleur suivi de la personne. Les participants sont étroitement suivis, bénéficient régulièrement des examens approfondis, et toutes les comorbidités et pathologies associées sont diagnostiquées, améliorant ainsi la prise en charge globale du patient. Ce suivi rapproché offre également un accompagnement psychologique précieux, car les patients apprécient les échanges réguliers avec les professionnels de santé, ce qui se traduit par une meilleure adaptation des aides et du mode de vie, conduisant à une amélioration de leur qualité de vie.

La recherche clinique française se distingue également par son expertise dans le diagnostic des formes génétiques de la maladie, ce qui a un impact significatif sur la prise en charge des patients et de leur descendance, ainsi que sur l'information délivrée aux familles concernées. De plus, le développement de biomarqueurs sanguins prometteurs à terme pourrait réduire la nécessité de procéder à des ponctions lombaires, facilitant ainsi le diagnostic de la pathologie.

LA FONDATION VAINCRE ALZHEIMER

Créée en 2005, Vaincre Alzheimer est une Fondation Reconnue d'Utilité Publique.

Elle est née de la volonté d'experts scientifiques de s'unir à travers un réseau indépendant et international. Ce réseau est composé de BrightFocus Foundation (États-Unis), Alzheimer Nederland (Pays-Bas), AFI (Allemagne), SAO/FRA (Belgique) et de la Fondation Vaincre Alzheimer (France).

Dès ses débuts, les structures européennes décident d'organiser un appel à projets de recherche annuel commun. Ils forment ainsi un comité scientifique qui opère la première sélection des projets. Pour garantir l'excellence des choix retenus, des experts internationaux sont également mis à contribution pour une seconde évaluation des projets. L'appartenance au réseau international facilite ainsi les échanges.

Un comité scientifique international composé de chercheurs experts bénévoles renommés, venant du monde entier, garantit les valeurs d'excellence scientifique et de transparence. Grâce à l'expertise de ce Comité scientifique, la Fondation Vaincre Alzheimer bénéficie d'une vue à 360° sur les avancées de la recherche. Cela permet de réaliser des choix de financement en fonction de l'excellence des projets et des sujets à faire progresser en priorité.

La Fondation Vaincre Alzheimer profite donc d'une vision mondiale de la recherche lui permettant de soutenir la recherche médicale d'excellence au niveau national et international pour accélérer l'arrivée de nouveaux traitements et un jour pouvoir **GUÉRIR** la maladie d'Alzheimer et les maladies neurocognitives.

Au-delà du financement de la recherche, la Fondation Vaincre Alzheimer développe deux autres axes stratégiques pour répondre aux enjeux nationaux actuels :

- Former les professionnels de santé pour améliorer le diagnostic et la prise en charge médicale des malades et renforcer les liens entre médecine, recherche et patients pour mieux **SOIGNER**.
- Sensibiliser le grand public, les patients et leurs proches aux méthodes de prévention de la maladie et ainsi **PRÉVENIR**.

Devenue une référence dans le domaine de la lutte contre la maladie d'Alzheimer, la Fondation Vaincre Alzheimer bénéficie désormais du label IDEAS qui atteste de la qualité de ses pratiques en matière de gouvernance, finances et d'évaluation.



LA FONDATION VAINCRE ALZHEIMER EN CHIFFRES

232

Projets de recherche
soutenus depuis 2005

9M €

Investis dans la recherche
médicale d'excellence

33

Chercheurs bénévoles dans
notre comité scientifique,
appuyés par 5000 experts
internationaux

645

Nombre de jeunes
chercheurs soutenus

LA FONDATION VAINCRE ALZHEIMER AU SERVICE DE LA RECHERCHE



Un comité de patients pour améliorer la clarté de
l'information et faire remonter les besoins des malades et
des aidants lors des essais cliniques.



Soutien à une formation unique universitaire spécialisée
dans la maladie d'Alzheimer destinée aux médecins et
professionnels de santé (DIU MA2).



Création d'un annuaire national des études cliniques sur
la maladie d'Alzheimer et les maladies neurocognitives,
en partenariat avec la Fédération des Centres Mémoires.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sukriti S., Razi A., Sunil K. K., «Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review», *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 216, (2021), 113320, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113320>.
2. Passeri E., Elkhoury K., Morsink M., Broersen K., Linder M., Tamayol A., Malaplate C., Yen F. T., Arab-Tehrany E., «Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations». *Int. J. Mol. Sci.* (2022), 23, 13954. <https://doi.org/10.3390/ijms232213954>.
3. Leal N. S., Dentoni G., Schreiner B. et al., «Alterations in mitochondria-endoplasmic reticulum connectivity in human brain biopsies from idiopathic normal pressure hydrocephalus patients». *acta neuropathol commun* 6, 102 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0605-2>.
4. Ferrer I., «Hypothesis review: Alzheimer's overture guidelines». *Brain Pathology*. 2023. 33(1):e13122. <https://doi.org/10.1111/bpa.13122>.
5. Melissa E. Murray et al., «Clinicopathologic and 11C-Pittsburgh compound B implications of Thal amyloid phase across the Alzheimer's disease spectrum», *Brain*, Volume 138, Issue 5, May 2015, Pages 1370-1381, <https://doi.org/10.1093/brain/awv050>
6. Dubois M., «Lien entre maladie d'Alzheimer et maladies parodontales : revue systématique de la littérature», thèse.
7. Cummings J., «New approaches to symptomatic treatments for Alzheimer's disease». *Mol Neurodegeneration* 16, 2 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00424-9>
8. Cummings J., Zhou Y., Lee G., Zhong K., Fonseca J., Cheng F., «Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023». *Alzheimers Dement (N-Y)*. 2023 May 25;9(2):e12385. doi: 10.1002/trc2.12385. Erratum in: *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023 Jun 28;9(2):e12407.
9. Cummings J., Lee G., Nahed P., Kamar M.E.Z.N., Zhong K., Fonseca J., Taghva K., «Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022». *Alzheimers Dement (N-Y)*. 2022 May 4;8(1):e12295. doi: 10.1002/trc2.12295.
10. Cummings J., Lee G., Zhong K., Fonseca J., Taghva K., «Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021». *Alzheimers Dement (N-Y)*. 2021 May 25;7(1):e12179. doi: 10.1002/trc2.12179.
11. Cummings J., Lee G., Ritter A., Sabbagh M., Zhong K., «Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020». *Alzheimers Dement (N-Y)*. 2020 Jul 16;6(1):e12050. doi: 10.1002/trc2.12050.
12. Cummings J., Lee G., Ritter A., Sabbagh M., Zhong K., «Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019». *Alzheimers Dement (N-Y)*. 2019 Jul 9;5:272-293. doi: 10.1016/j.trci.2019.05.008.
13. Cummings J., Lee G., Ritter A., Zhong K., «Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018». *Alzheimers Dement (N-Y)*. 2018 May 3;4:195-214. doi: 10.1016/j.trci.2018.03.009.
14. Cummings J., Lee G., Mortsdorf T., Ritter A., Zhong K., «Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017». *Alzheimers Dement (N-Y)*. 2017 May 24;3(3):367-384. doi: 10.1016/j.trci.2017.05.002.
15. Cummings J., Morstorf T., Lee G., «Alzheimer's drug-development pipeline: 2016». *Alzheimers Dement (N-Y)*. 2016 Aug 17;2(4):222-232. doi: 10.1016/j.trci.2016.07.001.
16. <https://aspe.hhs.gov/collaborations-committees-advisory-groups/napa/napa-documents/napa-national-plan>

Certaines figures ont été créées en utilisant des images de Servier Medical Art. Servier Medical Art par Servier est sous licence Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).



**FONDATION
VAINCRE
ALZHEIMER**

47 rue de Paradis, 75010 Paris • Tél. : 01 42 46 50 86

www.vaincrealzheimer.org