



**HAL**  
open science

## La recherche sur la maladie d'Alzheimer, des raisons d'espérer ...

Fabrice Leclerc

► **To cite this version:**

Fabrice Leclerc. La recherche sur la maladie d'Alzheimer, des raisons d'espérer .... École thématique. Journée Mémoire et Santé, Samedi 08 octobre 2022, Nantes (France), Nantes (44000), France. 2022, pp.23. hal-03882560

**HAL Id: hal-03882560**

**<https://hal.science/hal-03882560v1>**

Submitted on 2 Dec 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

*Journée Mémoire et Santé*  
*Samedi 08 octobre 2022, Nantes*



# JOURNÉE MÉMOIRE ET SANTÉ

## La recherche sur la maladie d'Alzheimer

### des raisons d'espérer ...

**Dr. Fabrice Leclerc**, Institut de Biologie Intégrative de la  
Cellule (I2BC) Univ. Paris Saclay-CNRS-CEA,  
Gif-sur-Yvette F-91198





# ALZHEIMER EN CHIFFRES

## 5ème cause de décès, 1ère cause de dépendance



**1,1 million** de personnes atteintes



**225 000** nouveaux cas chaque année



**30 milliards** d'Euros par an



**20 %** de la population française âgée > 65 ans  
=  
population à risque



La maladie se développe **15 à 20 ans** avant l'apparition des premiers symptômes



**1 malade sur 2** ne serait pas ou mal diagnostiqué





# UNE CHRONOLOGIE DE LA MALADIE

## Une recherche encore récente: de la découverte aux premiers traitements

<b>1907-1960:</b> première découverte	<b>1970-1979:</b> recherche moderne	<b>1980-1989:</b> nouvelle étape	<b>1990-1999:</b> début des traitements	<b>1993 -2009:</b> progrès et espoirs	<b>2009-aujourd'hui:</b> mise en place d'une collaboration européenne
<p>Alois Alzheimer, un neurologue allemand, réalise l'autopsie d'une femme qui souffrait de démence : l'examen révèle une atrophie de son cerveau, ainsi que des dépôts anormaux dans et à l'extérieur des cellules nerveuses.</p>	<p>La maladie d'Alzheimer est identifiée comme la cause de démence la plus fréquente et devient un enjeu majeur de santé publique.</p>	<p>Les chercheurs identifient les bêta-amyloïdes. Ces protéines s'accumulent de manière anormale dans le cerveau, elles y forment des plaques et provoquent des lésions.</p>	<p>On observe une amélioration de la cognition et du fonctionnement global des patients atteints de la maladie d'Alzheimer avec la tacrine, un inhibiteur d'acétylcholinestérase (IChE) mis sur le marché en France en 1994. Avec l'apparition des IChE de seconde génération (donépézil en 1998, puis rivastigmine et galantamine), la tacrine est retirée du marché en 2004.</p>	<p>Découverte, en 1993, du premier facteur de susceptibilité génétique favorisant la survenue d'une maladie d'Alzheimer sporadique. Lancement d'un programme d'analyse génomique (IGAP) en 2009.</p>	<p>Lancement du JPND, la programmation conjointe européenne pour combattre les maladies neurodégénératives et en particulier la maladie d'Alzheimer. Objectif : faciliter les collaborations entre pays européens, réduire la fragmentation des financements et mettre en commun des fonds nationaux de recherche.</p>



Source: GENERALI

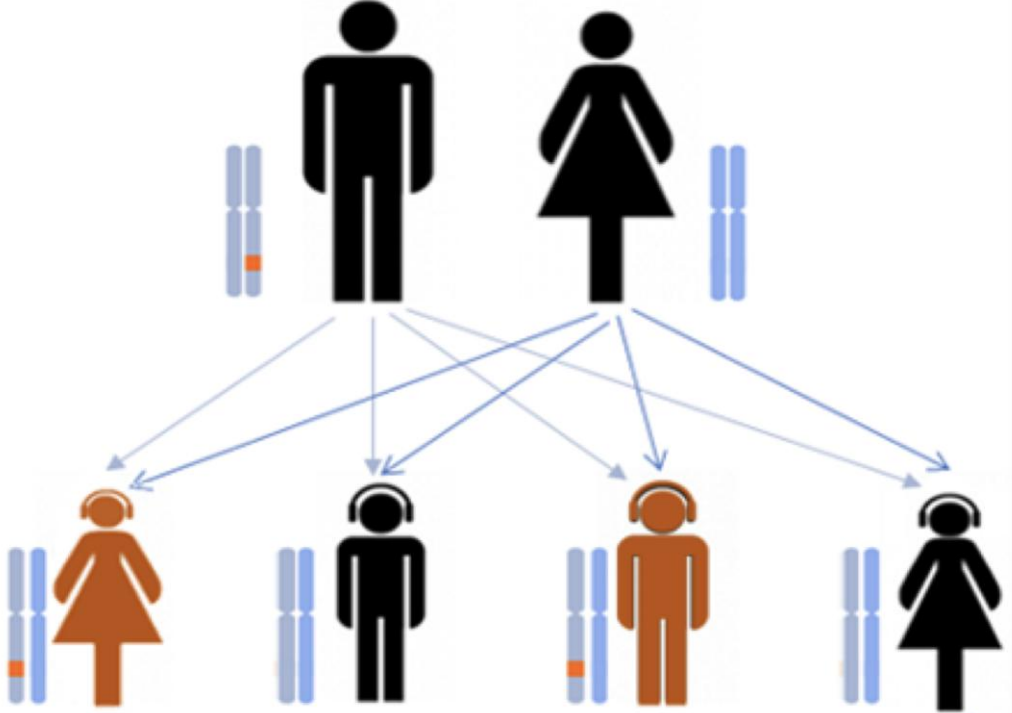


# LES FORMES DE LA MALADIE

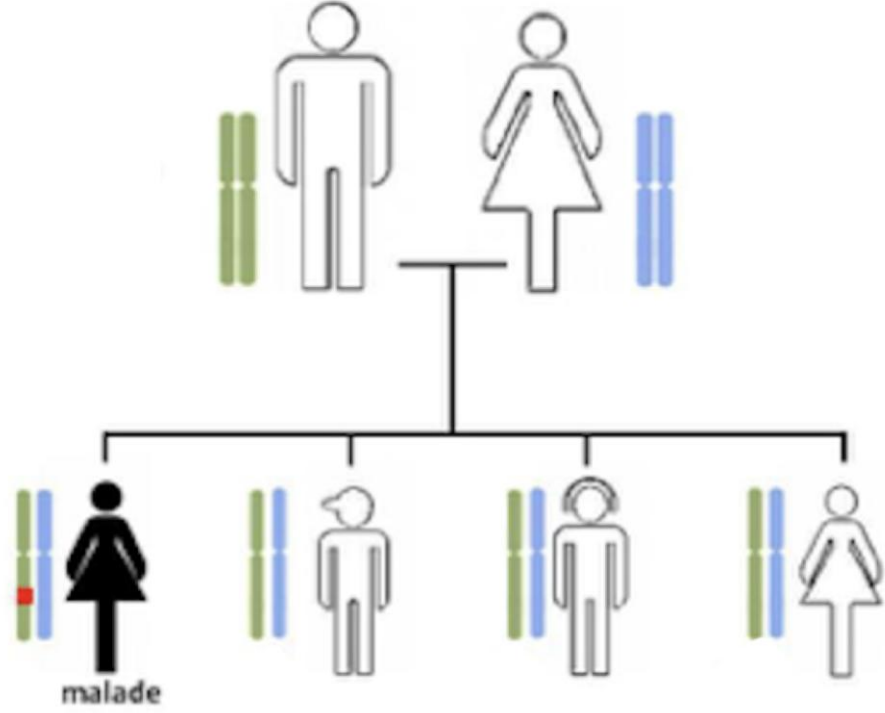
## Les formes génétiques autosomales dominantes et sporadiques



autosomale dominante

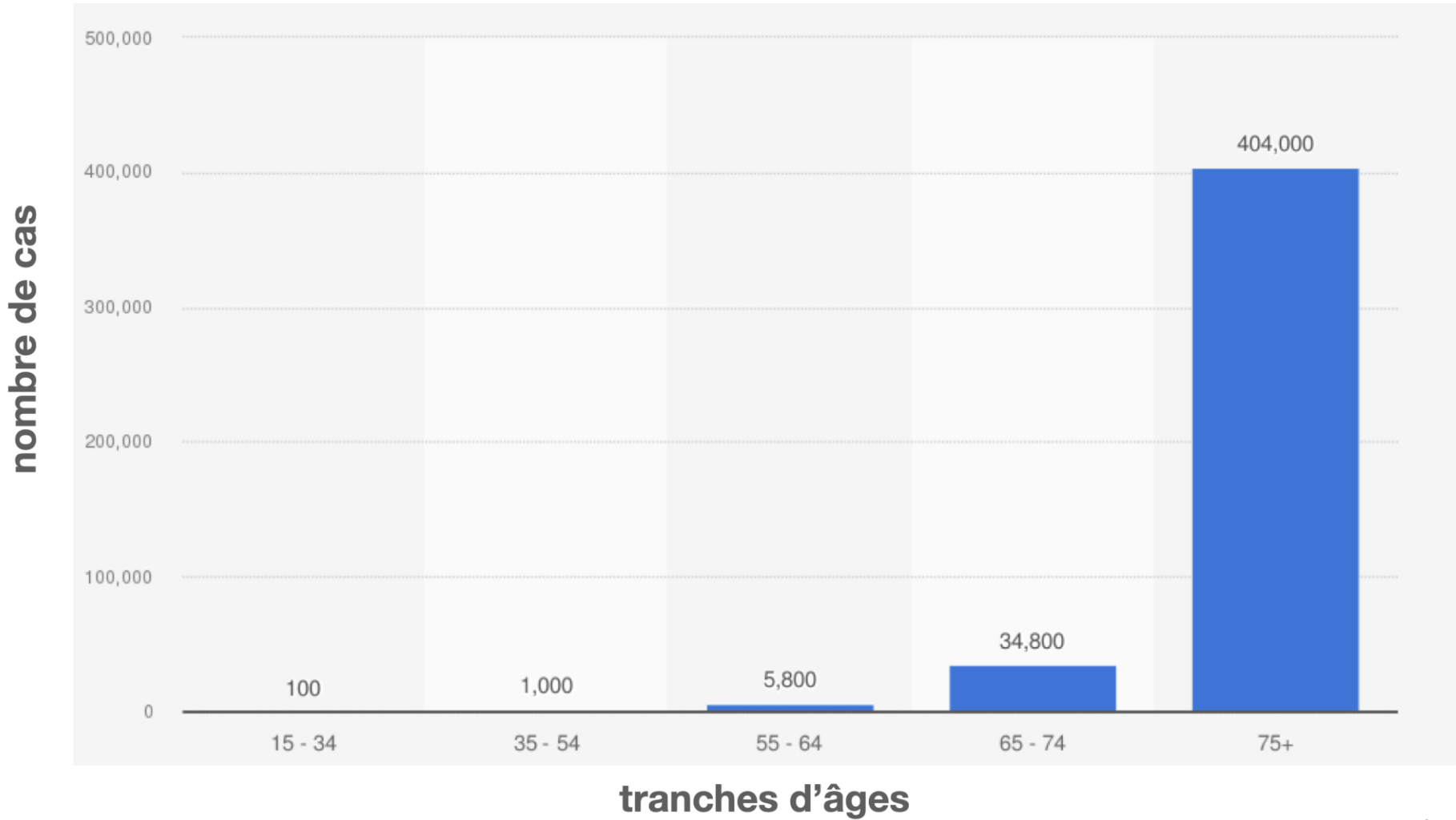


sporadique (multifactorielle)



# L'ÂGE, LE SEXE, LA GENETIQUE, L'ENVIRONNEMENT, ...

## les facteurs de risque et le vieillissement



2/3 femmes  
1/3 hommes

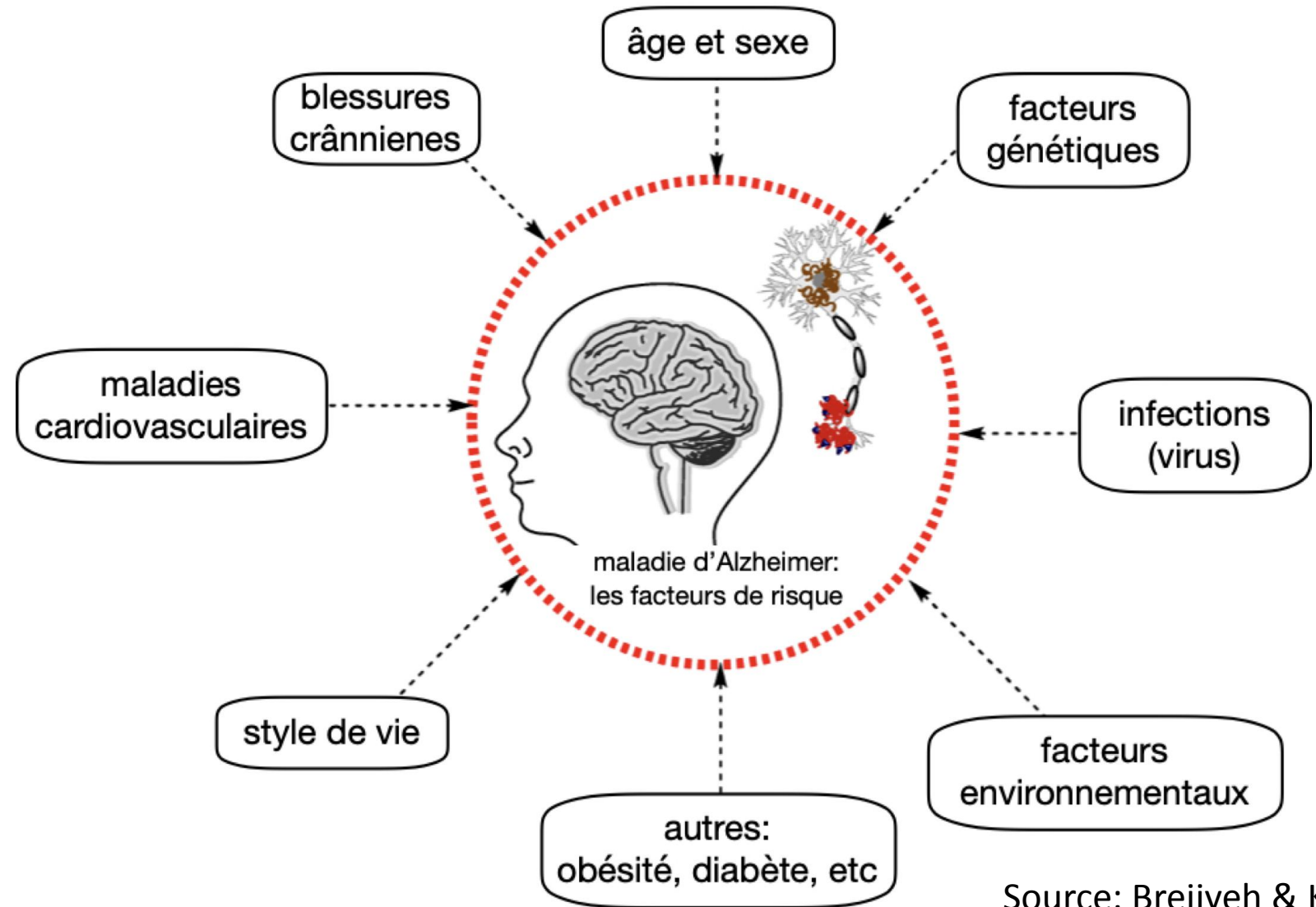


Source: Ameli; CNAM - Statista



# L'ÂGE, LE SEXE, LA GENETIQUE, L'ENVIRONNEMENT, ...

## les autres facteurs de risque identifiés

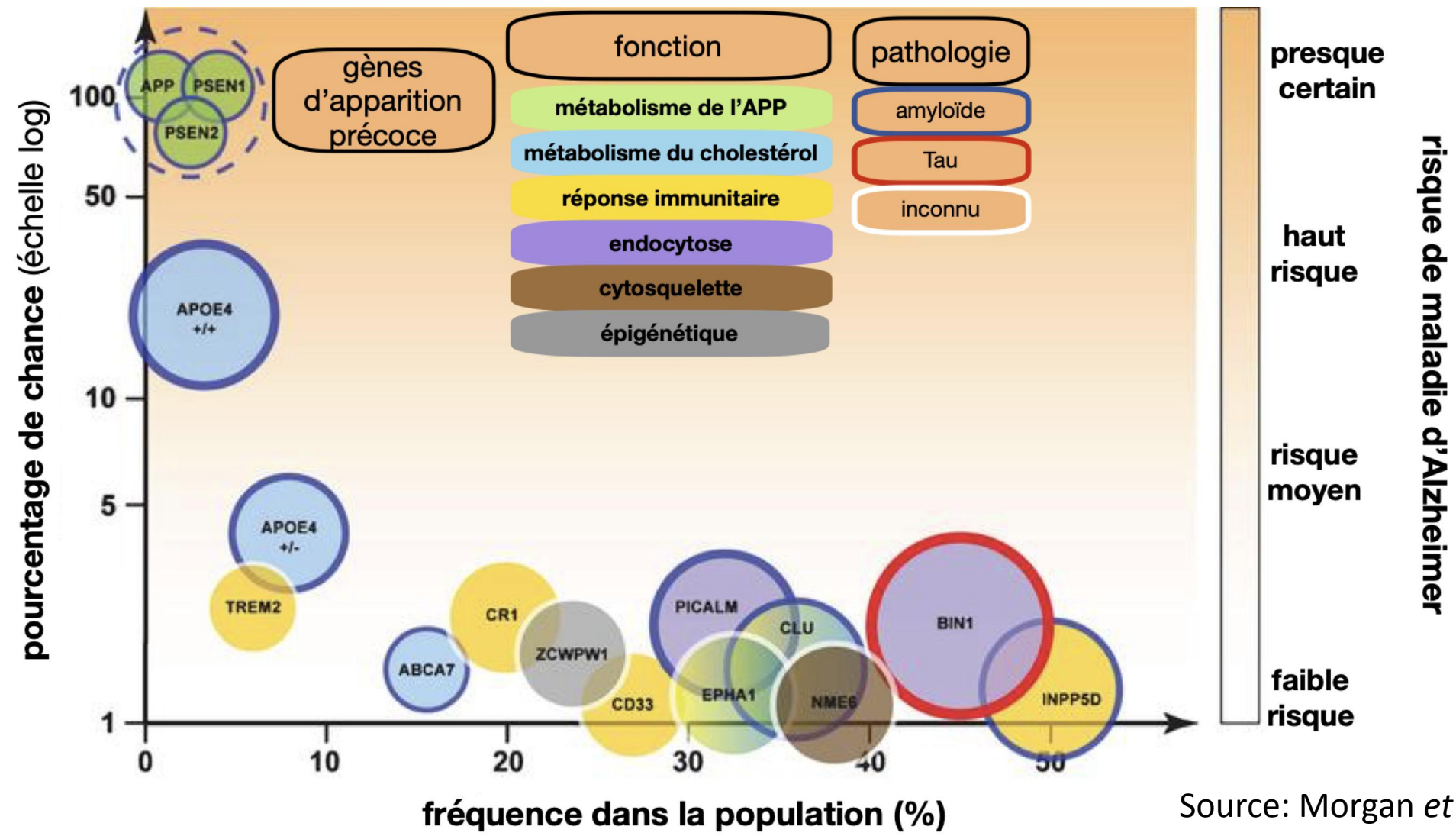


Source: Breijyeh & Karaman, 2020



# L'AGE, LE SEXE, LA GENETIQUE, L'ENVIRONNEMENT, ...

## les facteurs de risque génétique



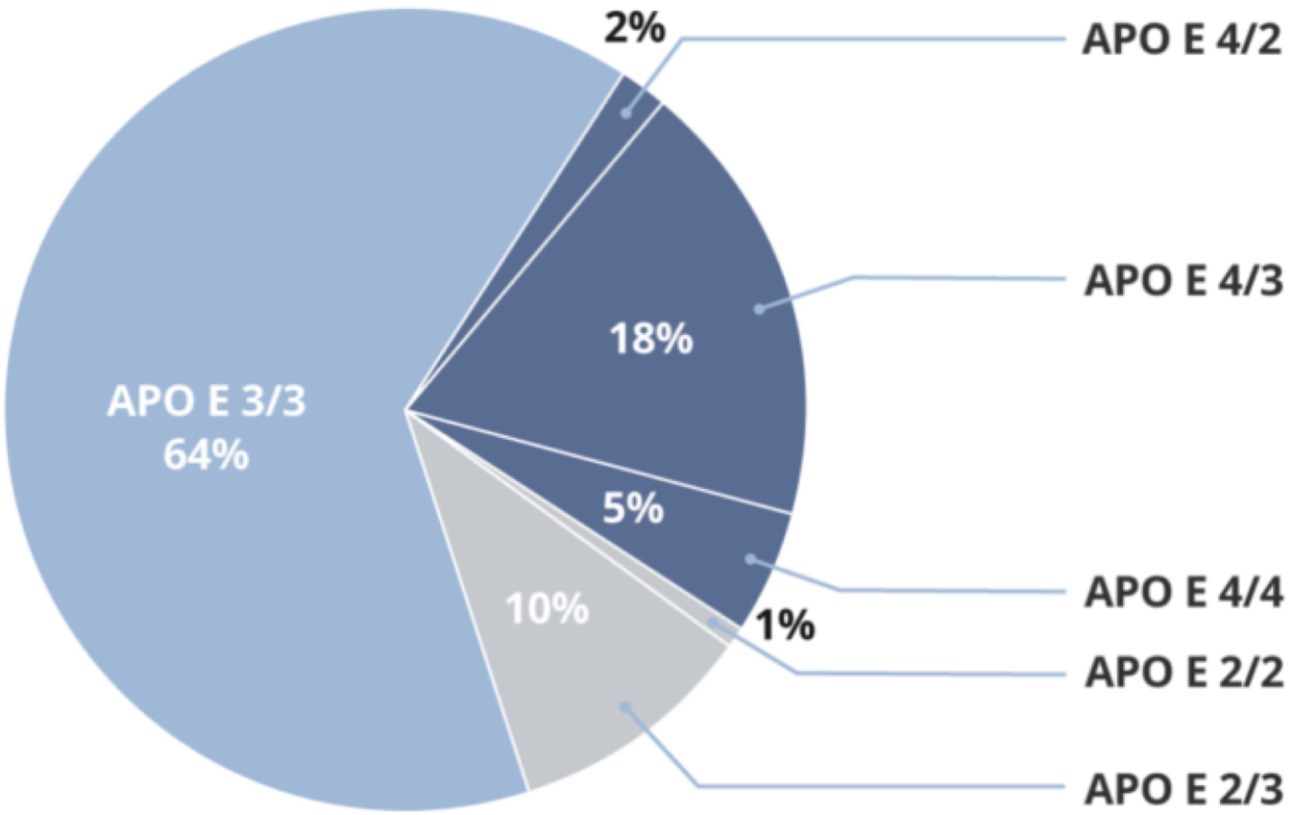
Source: Morgan *et al.*, 2017





# L'AGE, LE SEXE, LA GENETIQUE, L'ENVIRONNEMENT, ...

## les facteurs de risque génétique: le cas d'APOE



généotype	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4
risque	/ 2	/ 2	x 3	x 1	x 3	x 15



Source: P. Anechina; [Alzheimers.org](https://www.alzheimers.org)

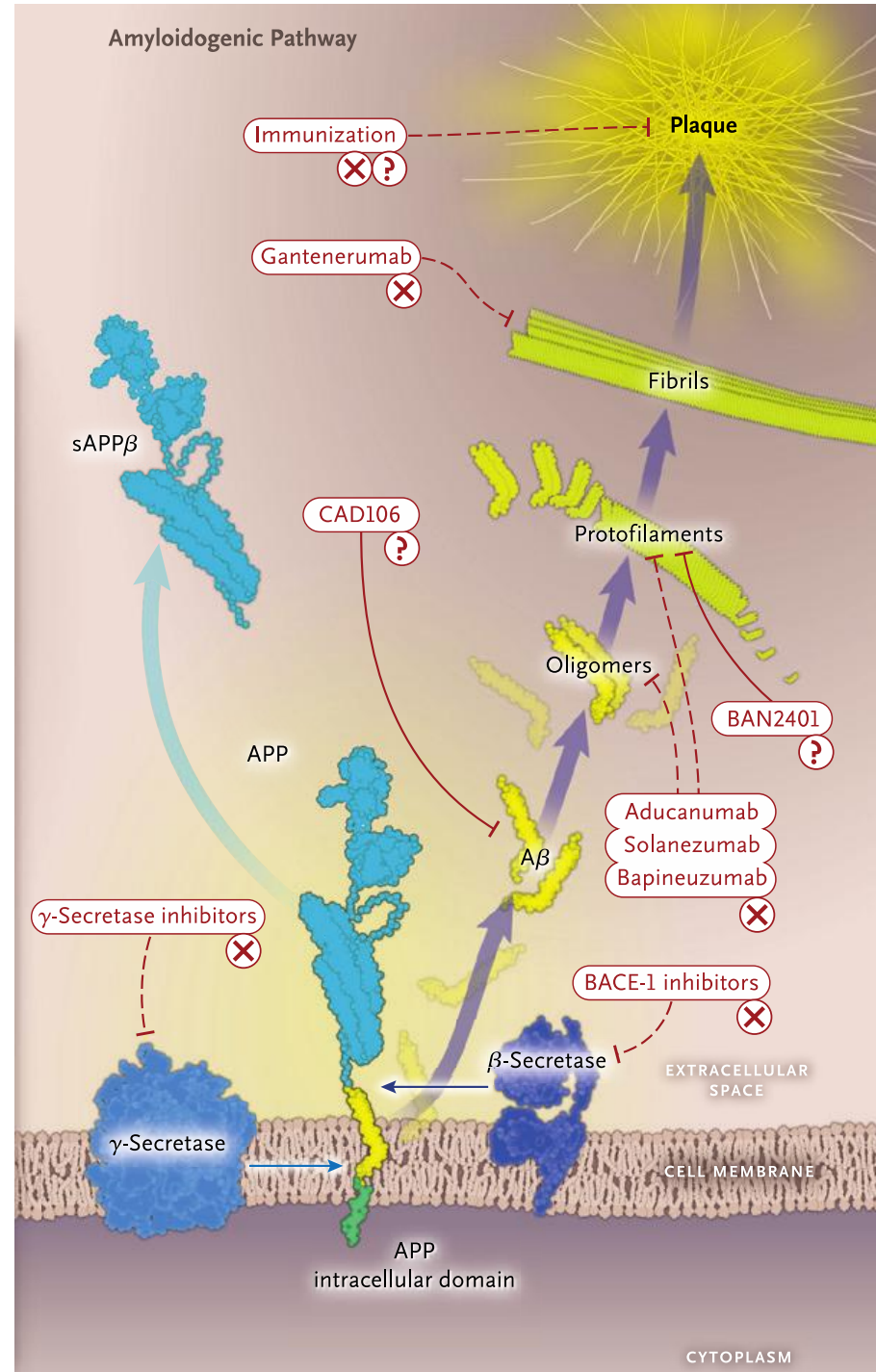


# LES PLAQUES SENILES & LA VOIE AMYLOÏDE

## La protéine précurseur APP et les fragments Aβ

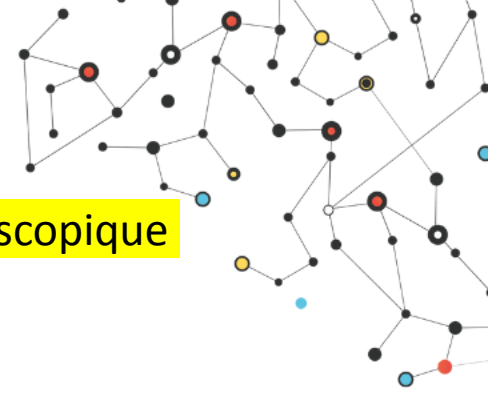


Source: Knopman, 2019



macroscopique

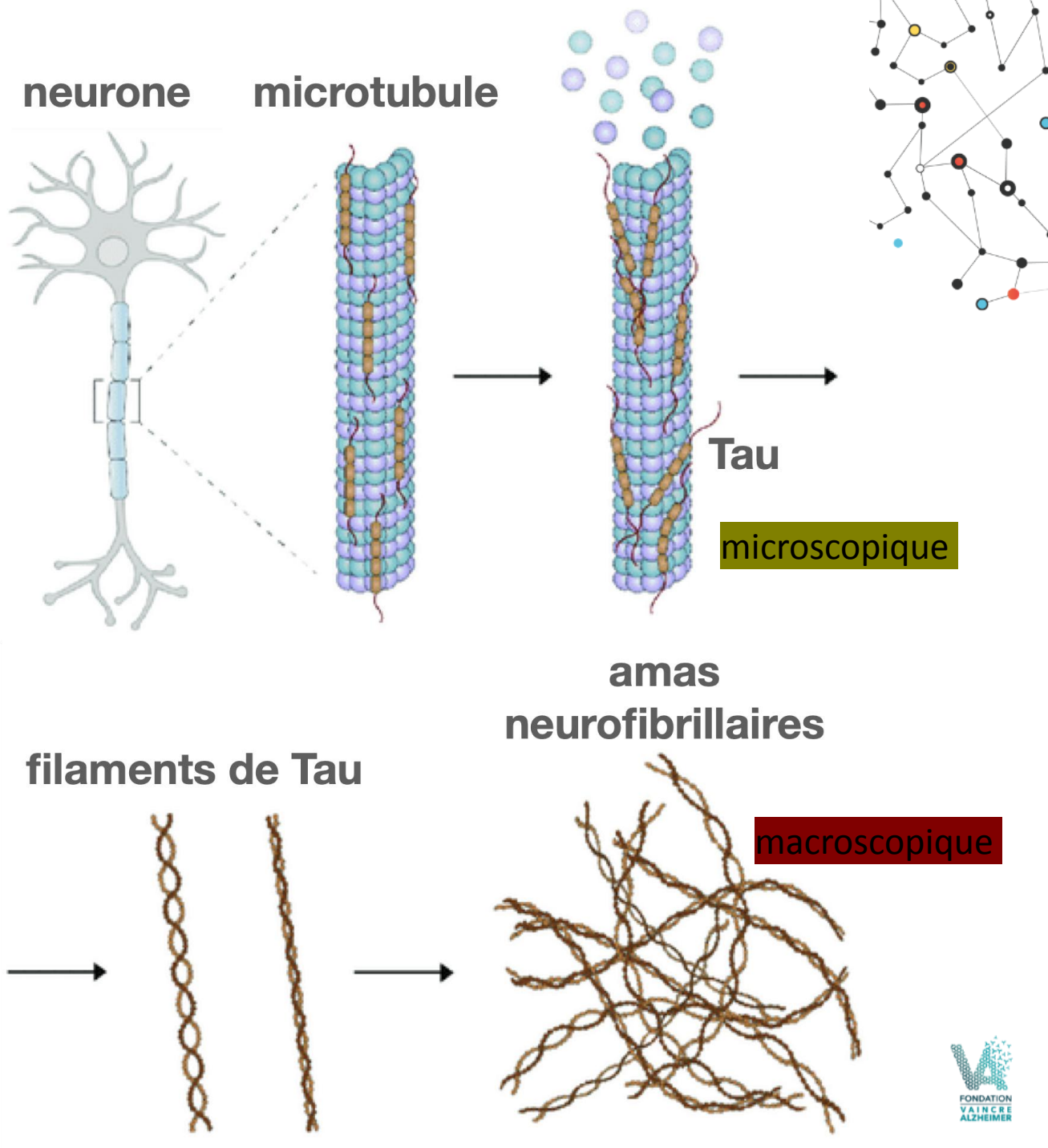
microscopique



# LES AMAS NEUROFIBRILLAIRES

## LA VOIE TAU

### La protéine Tau et ses agrégats



Source: Jie *et al.*, 2021

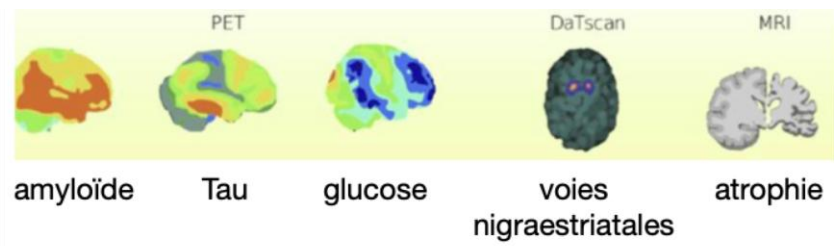


# LES VOIES VERS LE DIAGNOSTIC "PRECOCE"

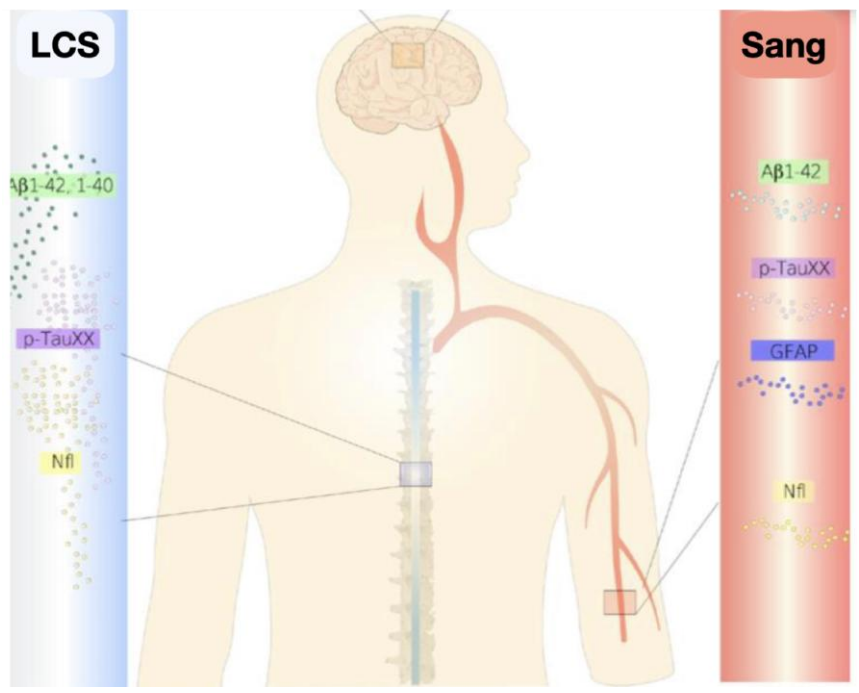
## Les biomarqueurs et leur détection



tests sanguins

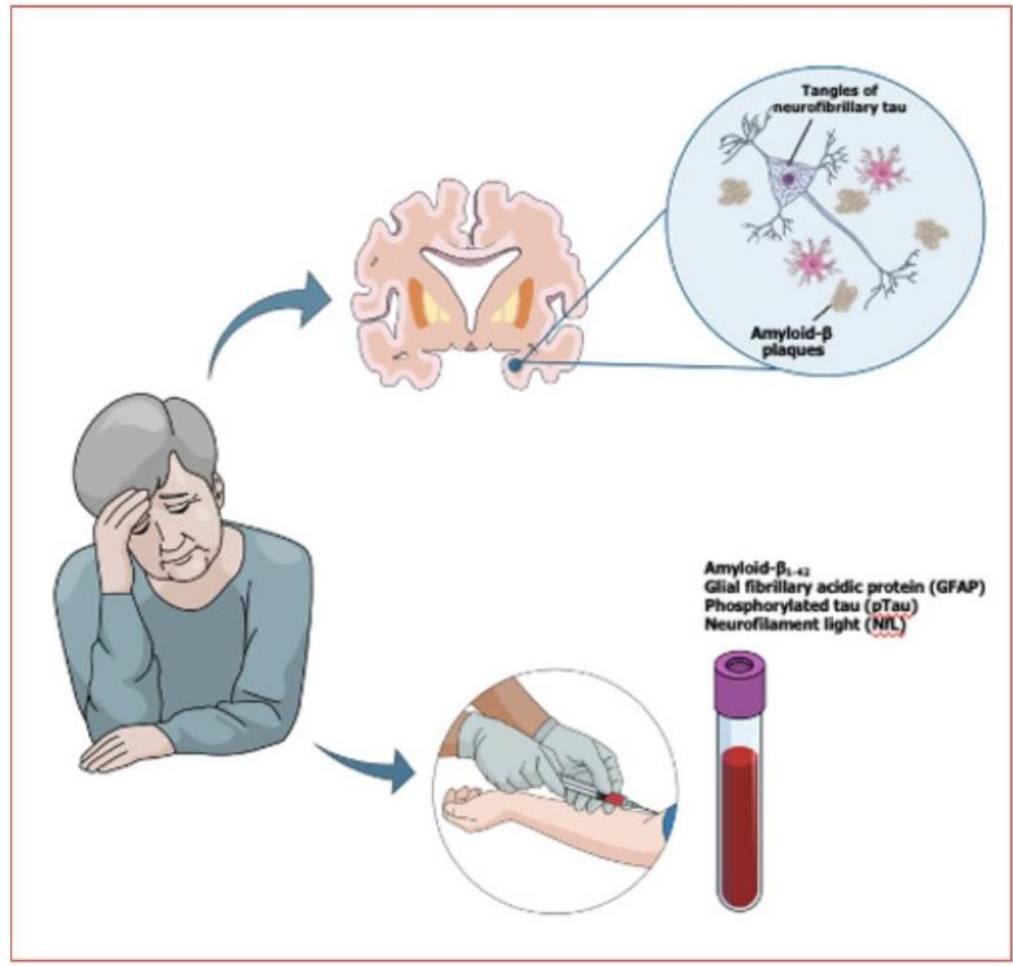


imagerie



p-Tau231

biopsies liquides

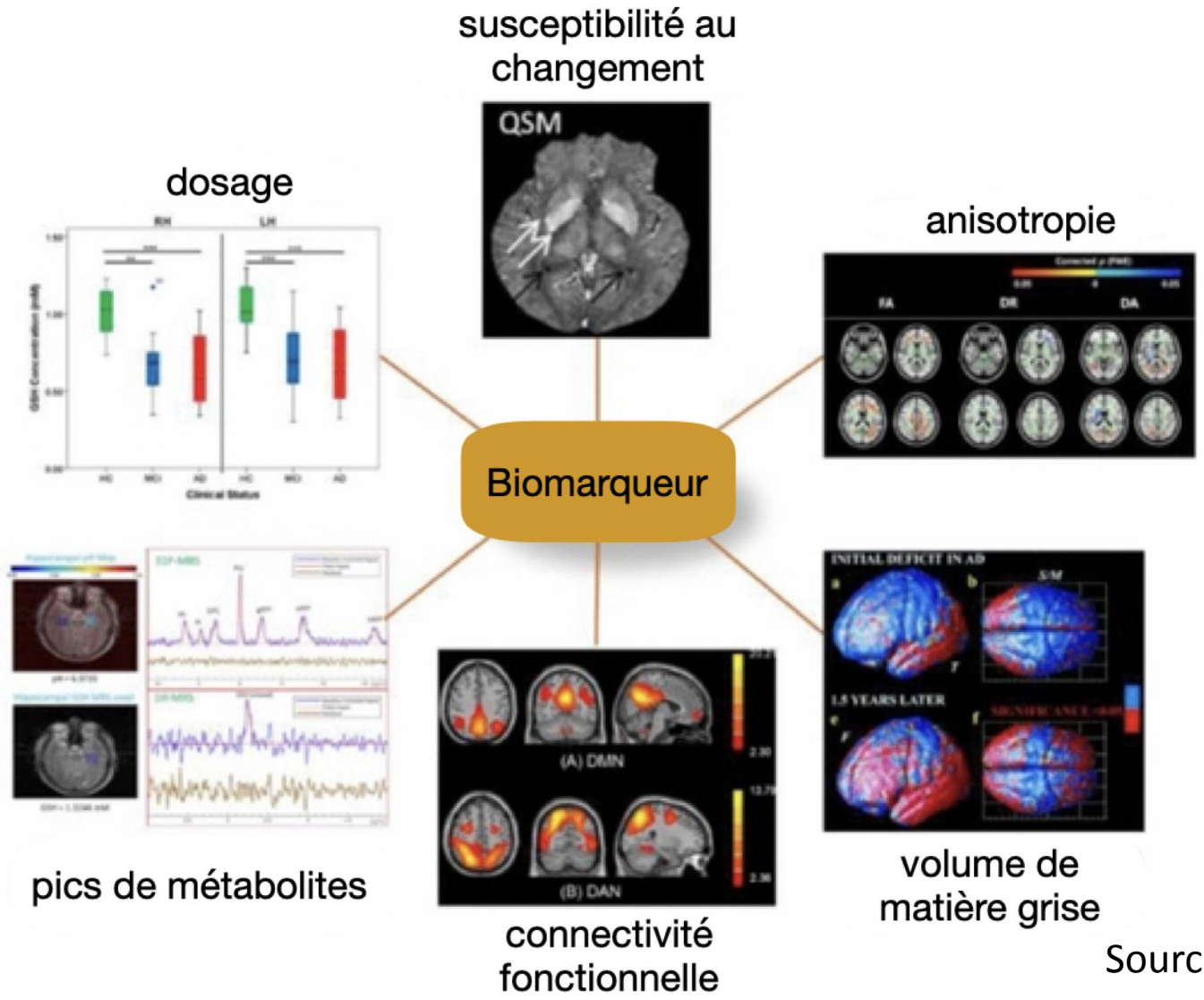


Sources: World Alzheimer Report 2021; Suárez-Calvet *et al.*, 2020; Ashton *et al.*, 2021



# LES VOIES VERS LE DIAGNOSTIC "PRECOCE"

L'imagerie et l'analyse par intelligence artificielle

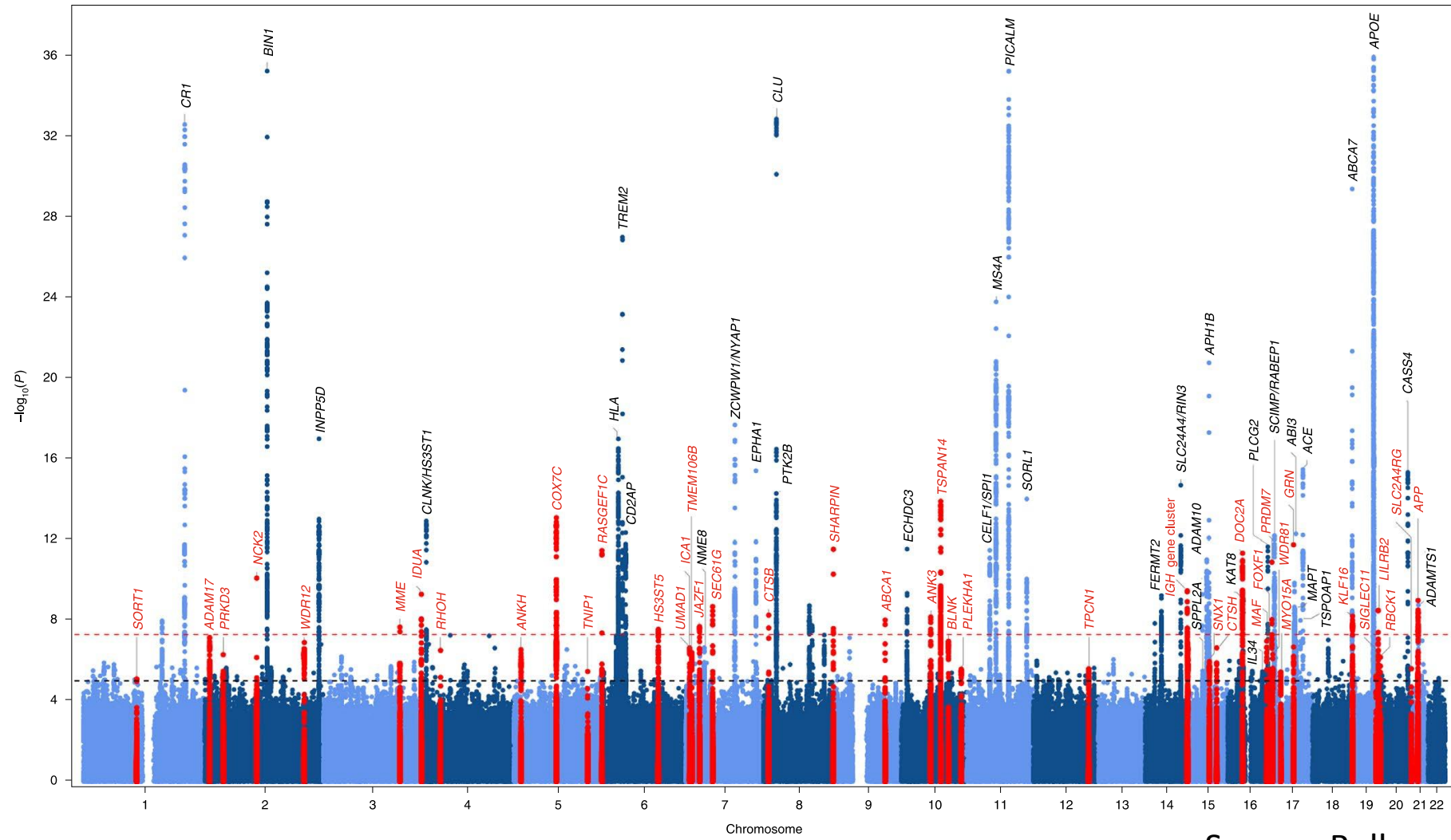


Source: Sharma & Mandal, 2023



# LES VOIES VERS LE DIAGNOSTIC “PRECOCE”

de nouveaux gènes et biomarqueurs & cibles thérapeutiques potentielles

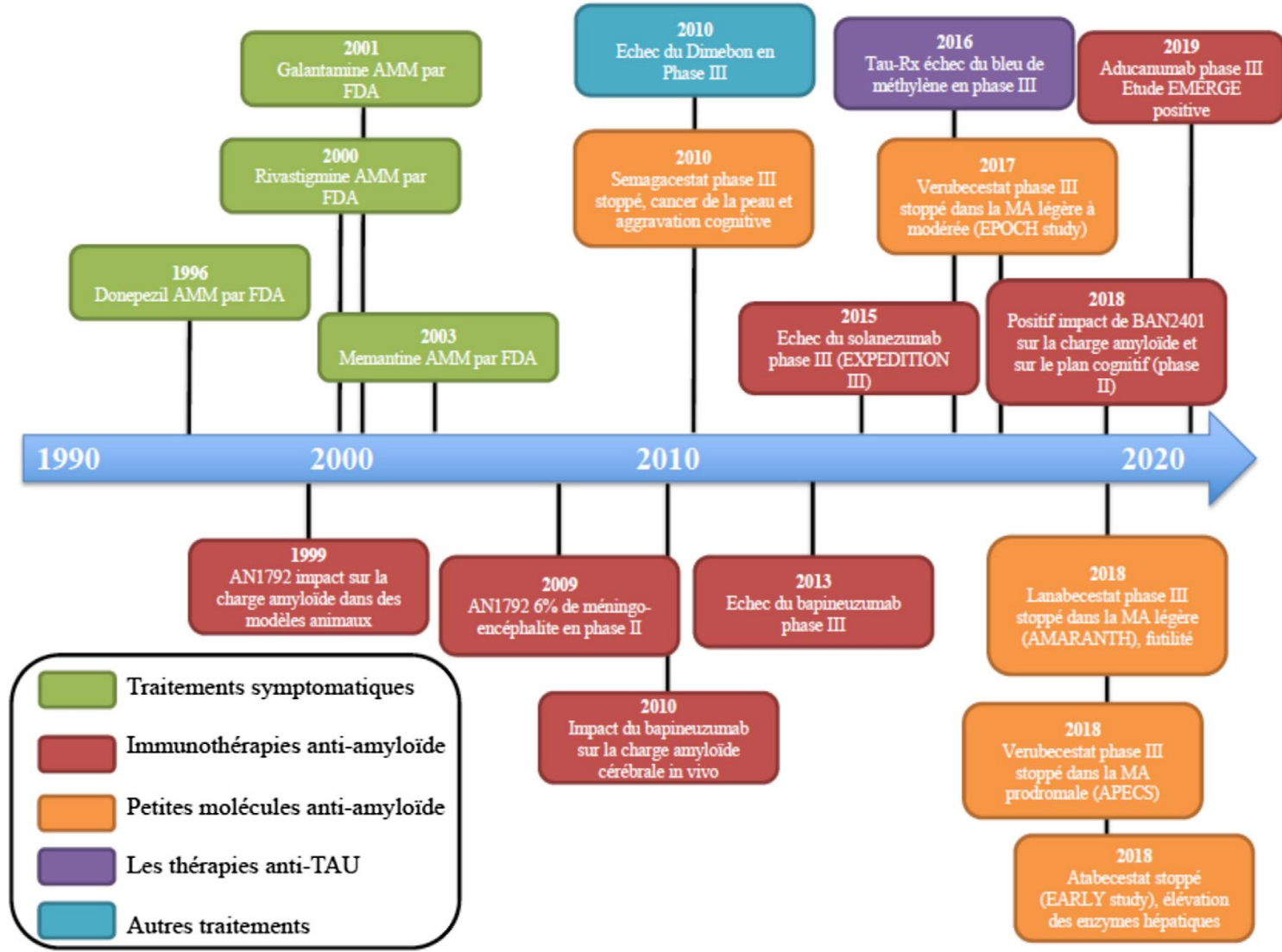


Source: Bellenguez *et al.*, 2022



# LES VOIES THERAPEUTIQUES

## Les différents types de traitements



Source: Delrieu & Vellas, 2020

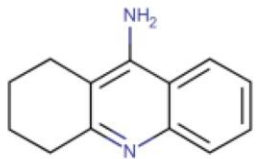
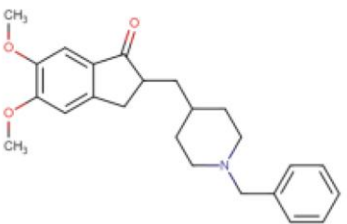
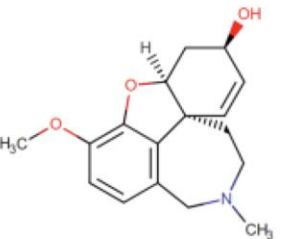


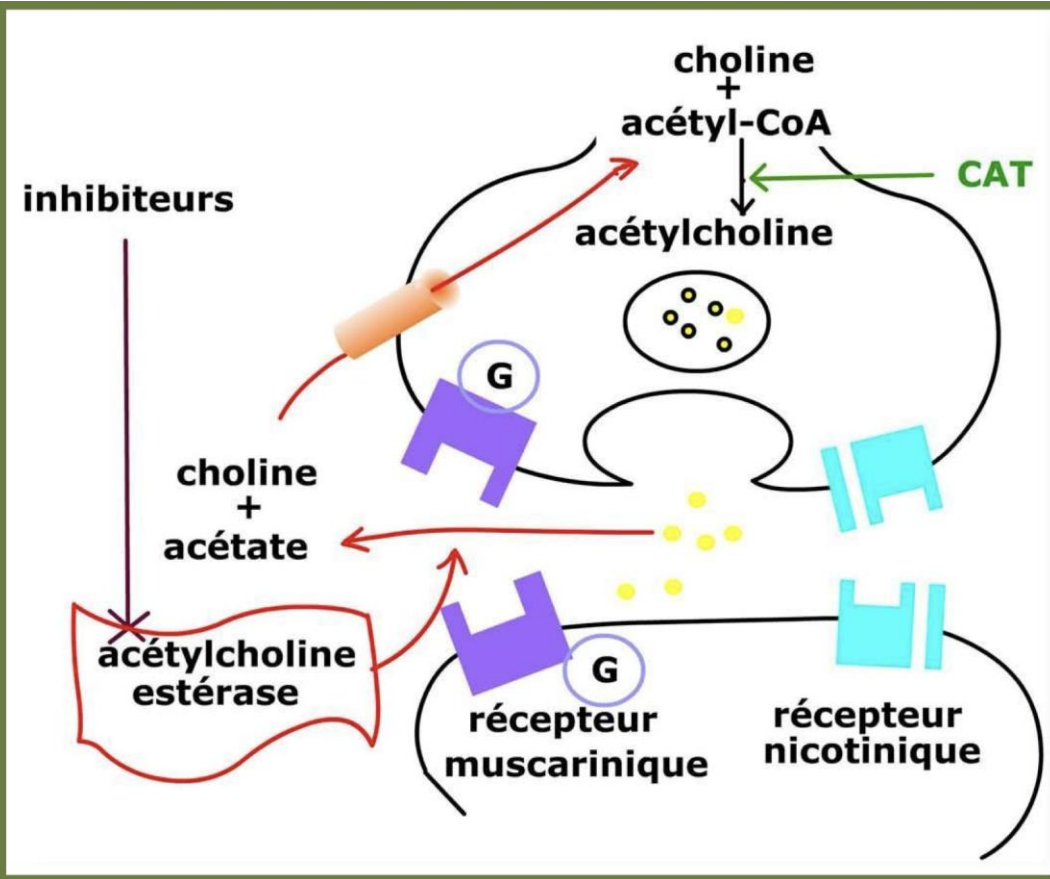
# LES VOIES THERAPEUTIQUES

## Les traitements symptomatiques approuvés



### 1993-2001

	GENERIC NAME	TACRINE
	APPROVAL	1993 (DISCONTINUED IN 2013)
	CHEMICAL FORMULA	C13H14N2
<b>MECHANISM OF ACTION</b>		
CENTRAL INHIBITOR OF ACETYLCHOLINESTERASE		
	GENERIC NAME	DONEPEZIL
	APPROVAL	1996
	CHEMICAL FORMULA	C24H29NO3
<b>MECHANISM OF ACTION</b>		
NON-COMPETITIVE ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITOR		
	GENERIC NAME	GALANTAMINE
	APPROVAL	2001
	CHEMICAL FORMULA	C17H21NO3
<b>MECHANISM OF ACTION</b>		
COMPETITIVE ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITOR		



Source: Pardo-Moreno et al., 2022; © PAHARMACOMédicale.org



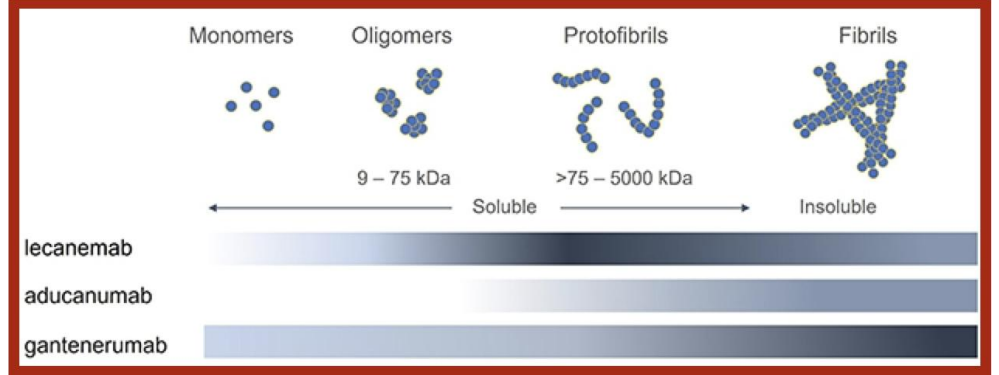


# LES VOIES THERAPEUTIQUES

## les immunotherapies anti-amyloïde actives & passives



	<b>GENERIC NAME</b>	ADUCANUMAB
	<b>APPROVAL</b>	2021
	<b>WEIGHT (kDa)</b>	47,70
	<b>MECHANISM OF ACTION</b>	
MONOCLONAL ANTIBODY SPECIFIC FOR SOLUBLE Aβ PLAQUES		

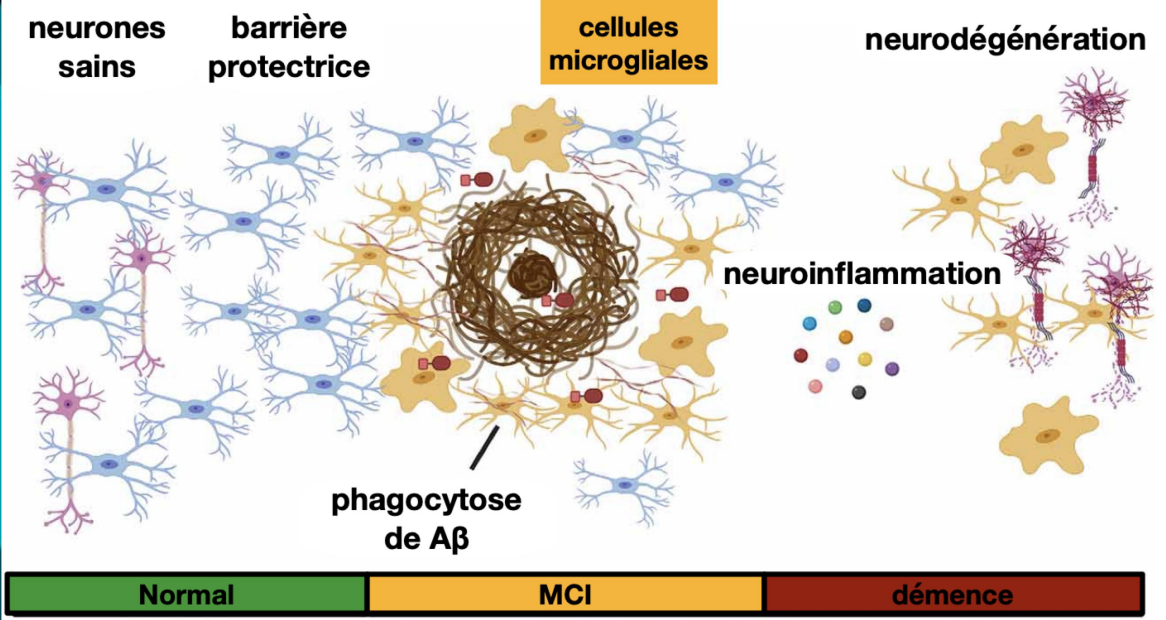


AVANCÉE DE LA RECHERCHE

# ALZHEIMER

LECANEMAB : UN TRAITEMENT CONTRE LA MALADIE ?

Avec Dr. Panchal

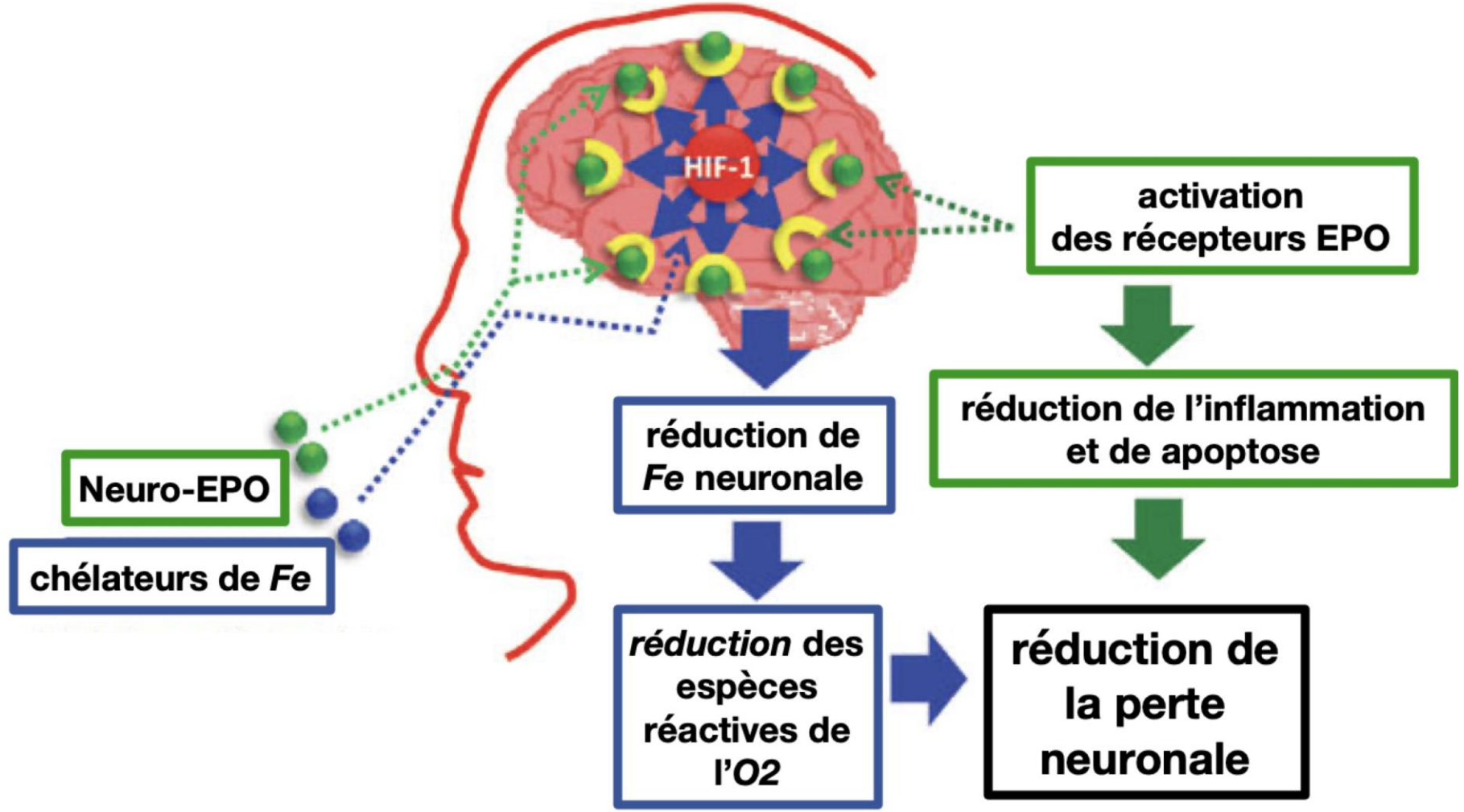


Source: Shippy & Ulland, 2022



# LES VOIES THERAPEUTIQUES

autres voies: les molécules neuro-protectrices (dérivés de l'érythropoïétine)



Source: Merelli *et al.*, 2018



# LES VOIES THERAPEUTIQUES

d'autres molécules comme biomarqueurs et/ou neuro-protectrices

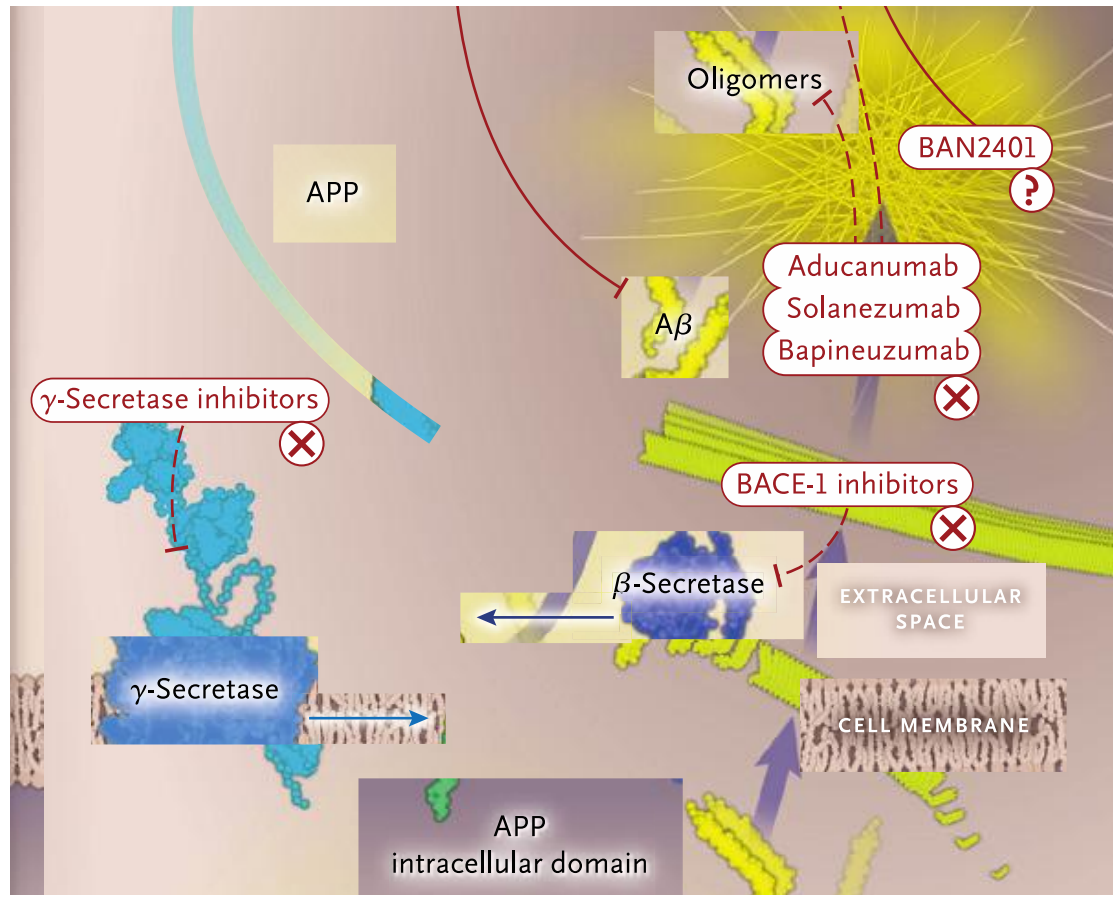
- microprotéine SHMOOSE
- inositol polyphosphate-5-phosphatase D (INPP5D)
- ...



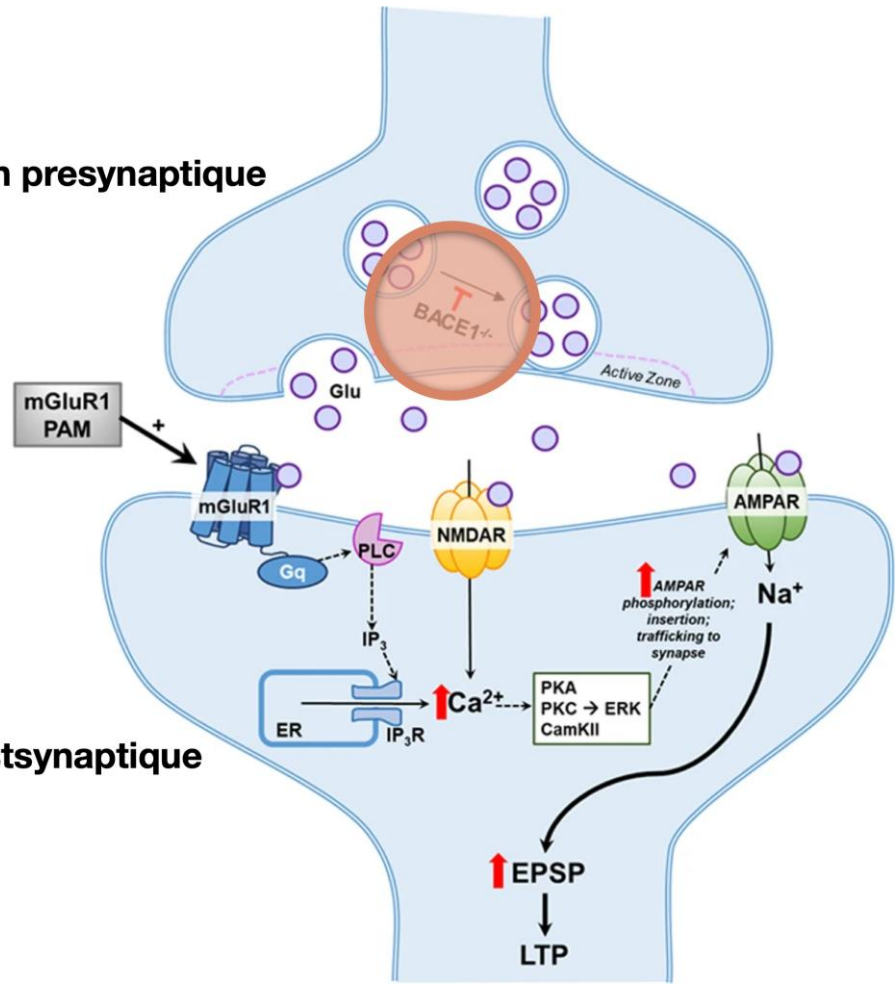
Sources: Miller *et al.*, 2022; Castriano *et al.*, 2022

# LES VOIES THERAPEUTIQUES

## les traitements anti-amyloïde via l'inhibition de la $\beta$ -sécrétase BACE1



### bouton presynaptique

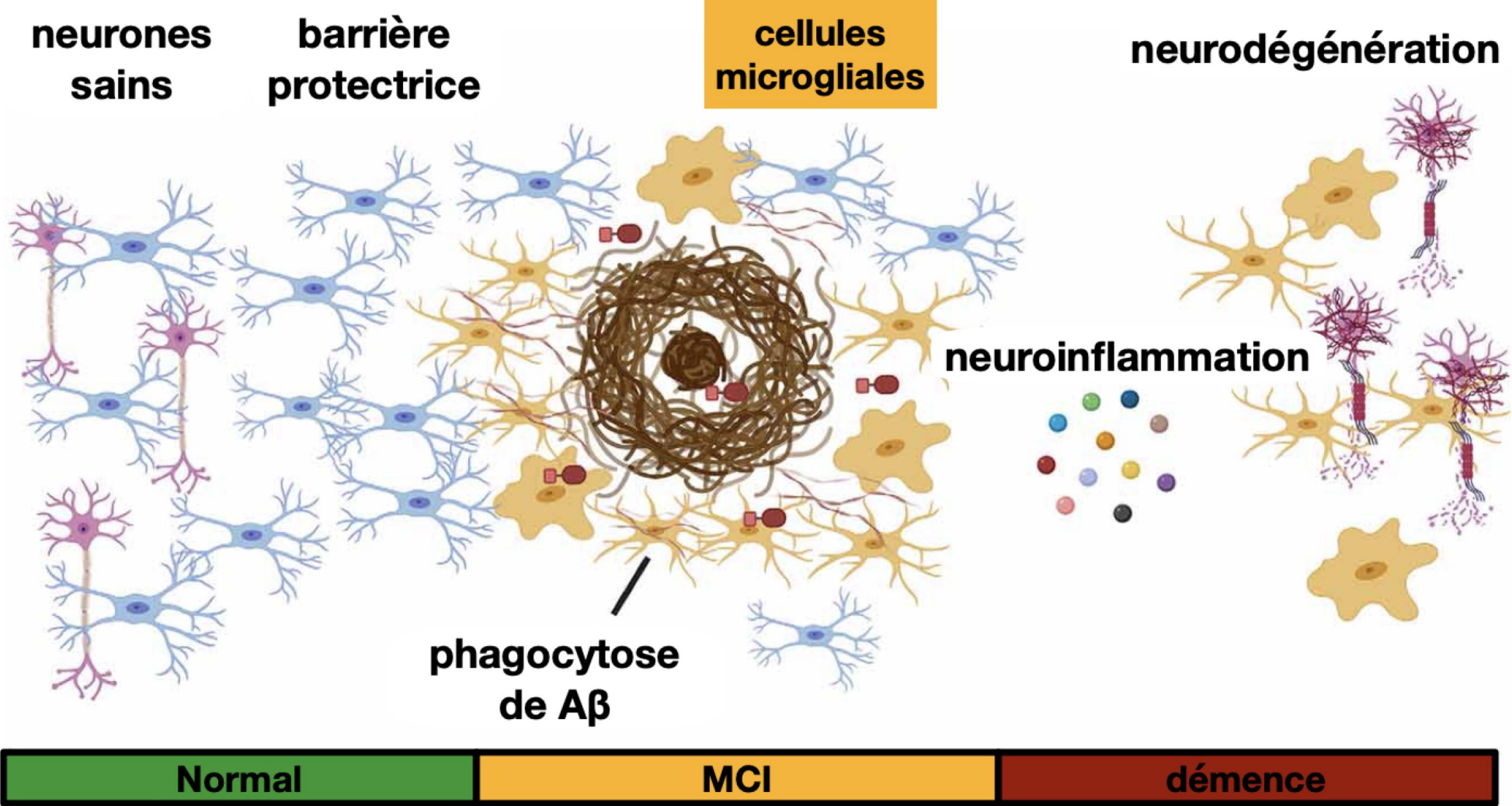


Sources: Knopman, 2019 ; Das *et al.*, 2019



# LES VOIES THERAPEUTIQUES

traitement anti-amyloïde: du “neuf avec du vieux” via l’inhibition de BACE1

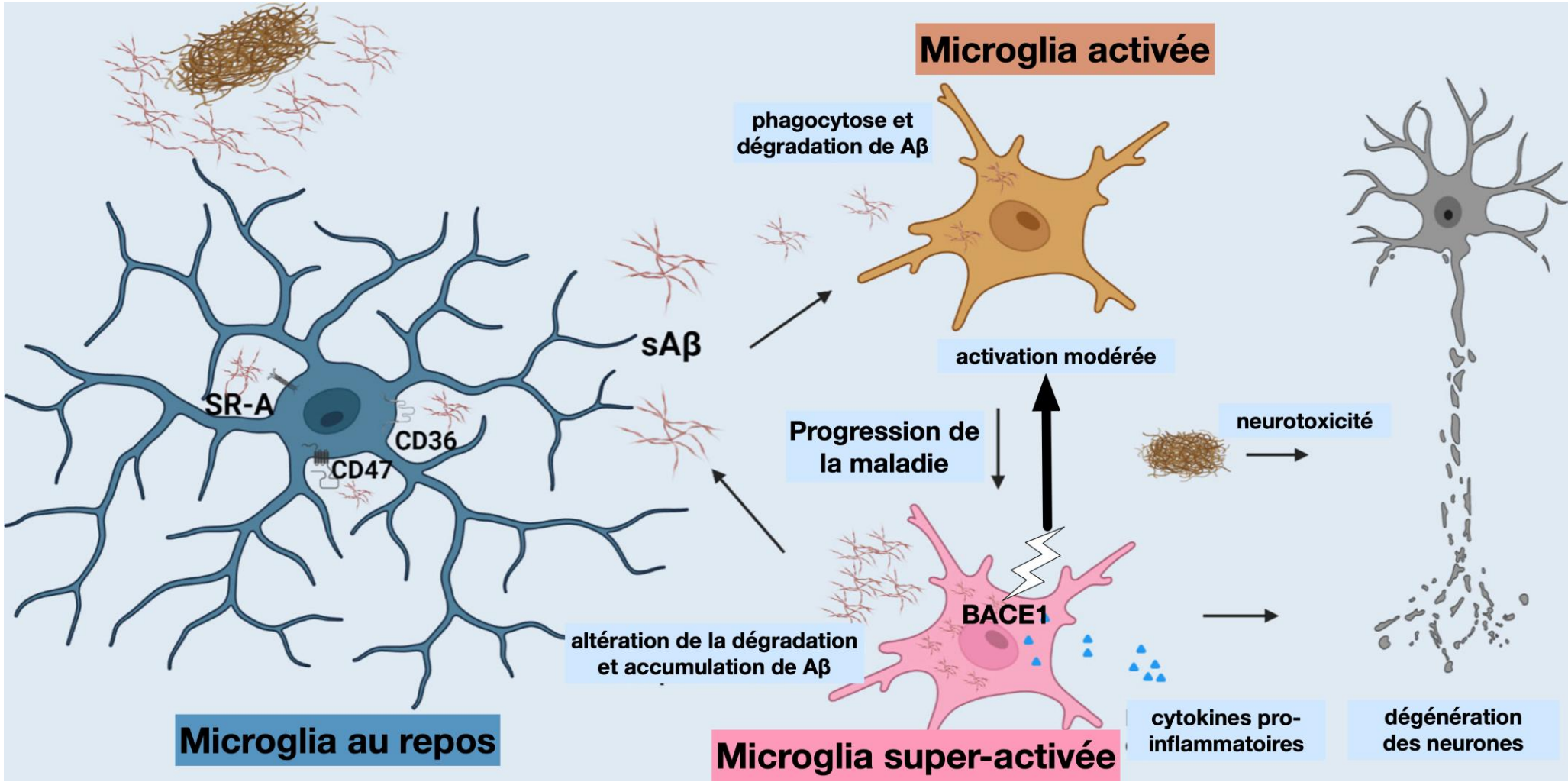


Source: Shippy & Ulland, 2022 ; Singh *et al.*, 2022



# LES VOIES THERAPEUTIQUES

traitement anti-amyloïde: du “neuf avec du vieux” via l’inhibition de BACE1



Source: Cai et al., 2022

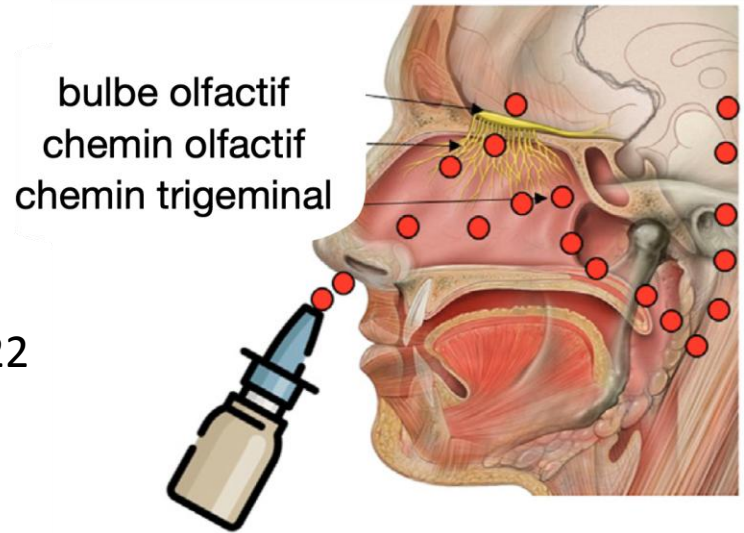


# LES VOIES THERAPEUTIQUES

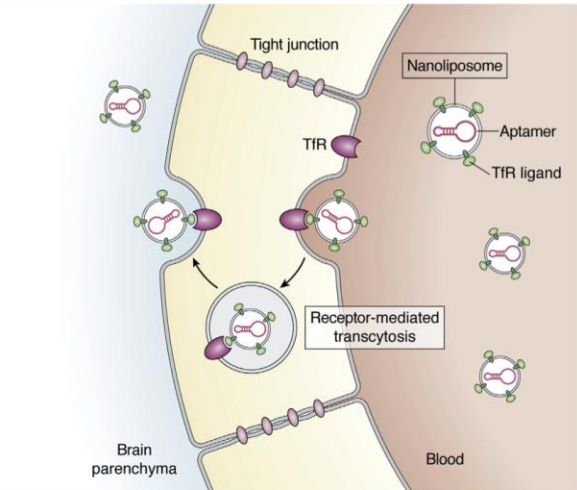
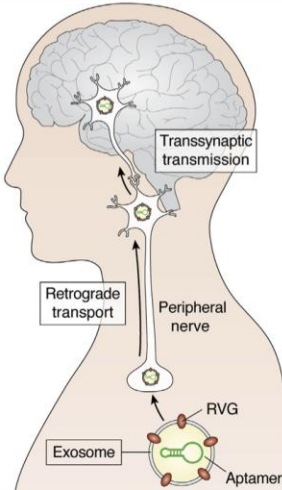
du “neuf avec du vieux”: pseudo-aptamers contre BACE1



**Attendus:** ARN modifiés avec peu d'effets indésirables, « délivrables » dans le cerveau et dans les cellules microgliales:



Source:  
Shah *et al.*, 2022



Source:  
Murakami *et al.*, 2021



# BACE1 AS A MODEL SYTEM FOR IN-SILICO DESIGN OF PSEUDO-APTAMERS (FVA 2020)



## Remerciements

Roy González-Alemán (Ph.D. student, 2019-)



Taher Yacoub (Ph.D. student, 2020-)



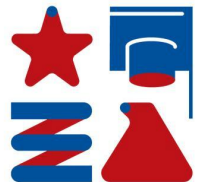
Yann Ponty (Ph.D.)



Martin Karplus (Prof. émérite, Nobel Prize of Chemistry 2013)

Luis Montero-Cabrera (Prof. émérite)

Yoanna Álvarez-Ginarte (Prof.)



cooperación científica y universitaria franco - cubana

Frédéric Checler (Ph.D.)

