

# France Alzheimer

## Financements

## Recherche **2007**



**ASSOCIATION  
FRANCE ALZHEIMER®**  
[www.francealzheimer.org](http://www.francealzheimer.org)

*Un malade, c'est toute une famille qui a besoin d'aide*

Éditorial	3
Comités scientifiques de l'association France Alzheimer	4
Attribution des financements 2007	5
<b>Sciences médicales</b>	
Financements Projets Équipes	6
Financements Chercheur confirmé Yvon Lamour	11
Financements Jeunes chercheurs 1 <sup>ère</sup> année	13
Financements Jeunes chercheurs Renouvellement	17
<b>Sciences humaines</b>	
Financements Projets Équipes	22
Financements Chercheur confirmé Yvon Lamour	24
Financements Jeunes chercheurs 1 <sup>ère</sup> année	25
Financements Jeunes chercheurs Renouvellement	26



## Soutenir la recherche

Dès 1985, alors que peu de monde s'intéressait à la recherche sur la Maladie d'Alzheimer, l'Association France Alzheimer attribuait son premier financement dans ce domaine. Aujourd'hui, elle continue à jouer un rôle important pour développer la recherche médicale et améliorer les connaissances sur cette maladie. Son expertise a été reconnue par la Fondation de France qui a choisi cette année de soutenir des projets de recherche sélectionnés par le Conseil scientifique de l'association.

France Alzheimer alloue des sommes importantes à des chercheurs ou à des équipes. En 2007, ce soutien financier s'élève à 834 800 euros, soit une augmentation de 31 % par rapport à l'année dernière.

En cette année où la maladie a été déclarée Grande cause nationale, les demandes de financements étaient particulièrement nombreuses et de qualité. 21 projets ont été sélectionnés dans des domaines aussi variés que l'étude des mécanismes biochimiques de la maladie, sa détection précoce ou les possibilités de la prévenir.

L'association a également soutenu, pour la troisième année, des projets de recherche en sciences humaines. L'intérêt d'une prise en charge précoce ou la recherche des moyens de renforcer la sécurité à domicile figurent parmi les thématiques sélectionnées.

France Alzheimer a par ailleurs poursuivi, en coopération avec des associations se consacrant aux autres affections neurodégénératives, la mise en place d'une banque de tissus neurologiques dont pourra bénéficier l'ensemble des chercheurs.

Le souhait de France Alzheimer est bien sûr l'accélération et l'aboutissement de la recherche pour mettre en place au plus tôt des thérapies, qu'elles soient médicamenteuses ou non-médicamenteuses, et ainsi permettre aux malades et à leurs familles d'affronter ce terrible problème médico-social.

Nous tenons à remercier les lauréats 2007 pour leur investissement soutenu dans la recherche sur la maladie, porteuse d'espoir pour les personnes atteintes et leurs proches.

**Arlette Meyrieux**  
Présidente

# Les comités scientifiques

## Sciences médicales

*Présidente d'honneur : Professeur Françoise Forette*

Pr. Bruno DUBOIS <b>Président</b>	Neurologie	Chef de service de Neurologie - CHU Pitié-Salpêtrière (Paris) Directeur de recherche INSERM
Pr. Jean-Jacques HAUW <b>Vice-président</b>	Neuropathologie	Chef de service du laboratoire de Neuropathologie CHU Pitié-Salpêtrière (Paris)
Pr. Jacques TOUCHON <b>Vice-président</b>	Neurologie Psychiatrie	Chef de service de Neurologie CHU Guy de Chauliac (Montpellier)
Dr. Luc BUEE	Neurobiologie	Directeur de Recherche CNRS INSERM U837 (Lille)
Dr Dominique CAMPION	Génétique	Directeur de recherche INSERM U614 (Rouen)
Pr. Jean-François DARTIGUES	Epidémiologie	Professeur de santé publique INSERM U897, Université Victor Segalen (Bordeaux)
Dr. Jacques EPELBAUM	Neurobiologie	Directeur de Recherche INSERM INSERM U549, Hôpital Sainte-Anne (Paris)
Pr. Jean-Noël OCTAVE	Neurochimie	Professeur, Laboratoire de pharmacologie expérimentale Université Catholique de Louvain (Belgique)
Pr. Florence PASQUIER	Neurologie	Responsable du pôle de neurologie CHEU Roger Salengro (Lille)
Pr. Bruno VELLAS	Gériatrie	Chef de service de Gériatrie Hôpital La Grave-Casselardit (Toulouse)

## Sciences humaines

Dr. Hélène Amieva <b>Présidente</b>	Neuropsychologie	Chargée de Recherches CNRS Epidémiologie et Neuropsychologie du vieillessement. INSERM U593 Université Victor Segalen (Bordeaux)
Dr. Inge Cantegreil	Psychologie	Docteur en Psychologie Clinique, Service de Gérontologie Clinique, Hôpital Broca (Paris)
M. Fabrice Gzil	Philosophie	Chercheur en philosophie, Institut d'Histoire et de Philosophie des Sciences et des Techniques UMR 8590 (CNRS - ENS - Université Paris-1 Panthéon-Sorbonne)
Dr. Joël Swendsen	Neuropsychologie	Professeur des universités Laboratoire de Psychologie (Bordeaux)
Pr. Jean-François DARTIGUES	Epidémiologie	Professeur de santé publique INSERM U897, Université Victor Segalen (Bordeaux)
Dr. Benoît Verdon	Psychologie clinique & psychopathologie	Maitre de conférence, Laboratoire de Psychologie Clinique et de Psychopathologie, Université René Descartes (Paris)

# Attribution des financements 2007

## Sciences médicales

Le jury de l'Association France Alzheimer, composé des membres du conseil scientifique sciences médicales, présidé par le Professeur Bruno Dubois, et de membres du Conseil d'administration de l'Association, s'est réuni le 10 octobre 2007 pour examiner les dossiers reçus en réponse au 22<sup>ème</sup> appel d'offres.

Cette année, la Fondation de France s'est associée à France Alzheimer en apportant son soutien financier à cinq des projets sélectionnés par le conseil scientifique sciences médicales. Ainsi, en 2007, le jury a pu attribuer 16 financements :

- 3 financements équipes d'un montant de 100 000 €
- 2 financements équipes d'un montant de 50 000 €
- 2 financements chercheur confirmé Yvon Lamour d'un montant de 39 000 €
- 4 financements jeunes chercheurs 1<sup>ère</sup> année d'un montant de 19 800 €
- 5 financements jeunes chercheurs Renouveau d'un montant de 19 800 €

Les quatre financements "jeunes chercheurs 1<sup>ère</sup> année" sont renouvelables deux fois, ainsi France Alzheimer soutiendra ces jeunes chercheurs et leur travail dans la durée tout au long de leur thèse. Quatre des cinq financements "jeunes chercheurs Renouveau" ont été attribués à des jeunes chercheurs déjà financés par l'Association.

Le montant total des financements attribués à la recherche médicale par l'Association France Alzheimer s'élève à 656 200 € pour l'année 2007.

## Sciences humaines

Pour la troisième année consécutive, le jury composé d'experts en sciences humaines oeuvrant dans le domaine de la maladie d'Alzheimer et de membres du Conseil d'administration s'est réuni le 15 octobre 2007 pour examiner les dossiers reçus.

En 2007, le jury a attribué cinq financements :

- 2 financements équipes d'un montant de 50 000€
- 1 financement chercheur confirmé Yvon Lamour d'un montant de 39 000€
- 1 financement jeunes chercheurs 1<sup>ère</sup> année d'un montant de 19 800€
- 1 financement jeunes chercheurs Renouveau d'un montant de 19 800€

Le montant total des financements attribués à la recherche en sciences humaines par l'Association France Alzheimer s'élève à 178 600 € pour l'année 2007.



Pour la première année, la Fondation de France a choisi de soutenir des projets sélectionnés par l'Association France Alzheimer. Ainsi elle apporte un financement à trois projets "jeunes chercheurs 1<sup>ère</sup> année" et à deux projets "équipes".

# Projet d'équipe

100 000 €

## Etude du cytosquelette d'actine et du dysfonctionnement synaptique dans les tauopathies

### **Projet coordonné par Dr Magalie Lecourtois et Dr Dominique Campion**

Génétique médicale et fonctionnelle du cancer et des maladies neuropsychiatriques - Inserm U614 - Rouen

La maladie d'Alzheimer est la principale cause de démence chez les personnes âgées. Elle touche près de 800000 personnes en France et, avec le vieillissement de la population constitue aujourd'hui un véritable problème de santé publique. La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales. Actuellement, les processus responsables de la mort neuronale restent encore mal connus.

Ce projet de recherche a pour but d'étudier les altérations de l'architecture des cellules nerveuses et leurs implications dans les processus de mort neuronale. Dans un premier temps, ces études seront réalisées dans deux modèles animaux mimant certains stigmates de la pathologie humaine : la mouche du vinaigre (*Drosophila melanogaster*) et des souris transgéniques. Les données obtenues dans ces deux modèles animaux de choix seront ensuite validées chez les patients.

Ce projet vise à identifier des acteurs directs ou des facteurs intermédiaires, dans la cascade des événements conduisant au dysfonctionnement neuronal dans cette pathologie. De telles protéines pourraient représenter à la fois des cibles d'intérêt thérapeutiques et des facteurs de diagnostic.

# Projet d'équipe

100 000 €

## Relations entre troubles cognitifs légers (MCI) et lésions cérébrales de la substance blanche

### Projet coordonné par le Dr Sylvaine Artero

Pathologies du système nerveux : recherche épidémiologique et clinique - Inserm U888 - Montpellier

Le MCI ("*Mild Cognitive Impairment*") : Troubles cognitifs légers) peut être défini comme un stade transitionnel entre vieillissement normal et démence. Les recherches dans ce domaine ont pour objectif de mieux détecter et donc de cibler précocement les sujets MCI, afin de mettre en place toute intervention susceptible de réduire la prévalence des démences. Dans ce cadre, la prise en compte de facteurs de risque comme les problèmes vasculaires ou la dépression pourraient être d'un grand intérêt car susceptibles d'être modifiés par un traitement ou une prévention adaptée.

Notre projet, dans le cadre de l'Etude des 3 Citées, a pour but d'évaluer la présence par imagerie en résonance magnétique (IRM) de lésions cérébrales particulières : les hypersignaux de la substance blanche (HSB). Nous évaluerons l'incidence des HSB, ainsi que leur profil de répartition dans le cerveau, sur les probabilités de conversion des sujets MCI vers une démence sur une période de 7 ans. En parallèle, nous étudierons la présence concomitante des HSB avec une symptomatologie dépressive élevée, des facteurs vasculaires et le gène APOE 4. Ces éléments étant susceptibles d'augmenter le risque de développer une démence chez les sujets MCI.

Ce type d'approche devrait contribuer au développement de stratégies préventives dans la démence grâce à une meilleure compréhension du rôle des facteurs vasculaires dans le développement des démences et en particulier les démences de type Alzheimer.

Projet  
soutenu  
par la



# Projet d'équipe



100 000 €

## Synaptotoxicité : implications des formes solubles du peptide $\beta$ -amyloïde

### Projet coordonné par le Pr Alain Buisson

Centre d'imagerie en neuroscience appliquée aux pathologies  
- CNRS UMR6185 - Université de Caen Basse Normandie

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une atrophie cérébrale et par une perte neuronale progressive. Sur des coupes de cerveaux de patients, la présence d'anomalies histologiques que sont les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires constitue la caractéristique principale de la MA. Les plaques séniles sont constituées d'un peptide long de 40 à 42 acides aminés : le peptide  $\beta$ A.

Ce peptide  $\beta$ A présente une structure hydrophobe qui lui confère une capacité d'agrégation progressive dans le parenchyme cérébral. Le peptide  $\beta$ A est présent au niveau du parenchyme cérébral sous différents états d'agrégation : on le retrouve d'abord sous formes solubles et sous forme insoluble fibrillaire. Cette conformation fibrillaire du peptide  $\beta$ A est le constituant principal des plaques séniles. Les formes fibrillaires du peptide  $\beta$ A ont longtemps été considérées comme les seules formes responsables des pertes neuronales associées à la MA. Toutefois, il est maintenant bien admis qu'il n'existe qu'une faible corrélation entre la présence dans différentes régions cérébrales de plaques séniles et les altérations cognitives observées.

Plus récemment l'identification d'une corrélation significative entre la présence des formes solubles du peptide  $\beta$ A dans le cerveau des patients et les pertes de capacités d'apprentissage a été mise en évidence. Sur des modèles expérimentaux, des études ont permis de montrer que la présence des formes solubles du peptide  $\beta$ A diminue la capacité d'apprentissage de souris transgéniques atteints par la MA. Ces données ont ainsi révélé que les formes solubles du peptide  $\beta$ A réduisaient l'influence de la neurotransmission excitatrice et pourraient ainsi être à l'origine des pertes des capacités d'apprentissage.

Notre projet de recherche vise à étudier les mécanismes moléculaires à l'origine des perturbations d'apprentissage observées dans la MA et devrait nous permettre d'élaborer une stratégie thérapeutique pour lutter efficacement contre les pertes de capacités d'apprentissage observées.

# Projet d'équipe

50 000 €

## Corrélats neurophysiologiques des déficits cognitifs chez la souris transgénique APP

### Projet coordonné par le Dr Yoon H. Cho

Centre de Neurosciences Intégratives et Cognitives (CNIC) - CNRS UMR5228 - Talence

Il semble aujourd'hui bien établi que le peptide  $\beta$  amyloïde, le composé dont la concentration trop élevée dans les tissus cérébraux provoque l'apparition des plaques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, soit déjà à l'état soluble nocif de par ses effets sur la transmission synaptique. Sur certaine lignée de souris transgéniques la surexpression du gène de l'APP provoque cette augmentation de concentration dont la toxicité se traduit par des déficits cognitifs légers précoces.

Nous nous proposons d'analyser en détail le mécanisme cellulaire perturbé en enregistrant l'activité des neurones d'une région du cerveau connue pour son importance dans la formation des souvenirs et sa fragilité au cours de la maladie, l'hippocampe. Cet enregistrement aura lieu pendant l'évaluation des capacités mnésiques de ces mêmes souris. Nous sommes, en effet, en mesure d'effectuer chez la souris libre de ses mouvements de tels enregistrements et nous avons mise au point pour la souris transgénique tg 2576 des tests comportementaux de ses capacités mnésiques.

Nous espérons, de la détection des premiers dysfonctionnements chez l'animal vivant, pouvoir identifier et sélectionner une cible thérapeutique tout en disposant d'un moyen d'évaluer l'efficacité des traitements pour la maladie d'Alzheimer.

# Projet d'équipe

50 000 €

## Evaluation des effets d'une immunothérapie anti-amyloïde chez les Primates et développement d'un nouveau modèle Primate de la maladie d'Alzheimer

### Projet coordonné par Dr Marc Dhenain

Maladies neurodégénératives : mécanismes, thérapeutique et imagerie -CEA CNRS URA 2210 - Orsay

L'immunothérapie contre la maladie d'Alzheimer est une voie de recherche fortement active. Des travaux menés chez des rongeurs ont montré qu'elle permet de réduire la charge amyloïde qui est à l'origine de la maladie. Ces travaux ont conduit à des essais cliniques chez l'homme, mais ces derniers ont du être arrêtés suite à l'apparition d'un processus toxique.

Il est maintenant reconnu, que des essais précliniques d'immunothérapies nécessitent des tests chez les Primates. C'est le premier but de notre étude qui évaluera les effets secondaires de nouvelles approches par immunothérapie sur le Primate *Microcebus murinus*. Comme tous les modèles spontanés, tous les microcèbes ne développent pas spontanément en vieillissant des lésions de la maladie d'Alzheimer.

Le deuxième but de nos travaux est de modifier le métabolisme de l'amyloïde et de la protéine tau chez les microcèbes, afin d'induire l'accumulation de ces lésions. Le troisième but de notre étude est de développer des biomarqueurs translationnels (par IRM et tomographie par émission de positons (TEP)), non invasifs, des lésions associées à la maladie d'Alzheimer chez les animaux que nous suivrons. Nous évaluerons des marqueurs anatomiques par IRM, des marqueurs du métabolisme cérébral (par TEP et fluoro-deoxy-glucose). Enfin, des marqueurs de la charge amyloïde seront développés en utilisant l'agent de contraste PIB (pour la TEP) et des agents de contrastes ciblant les dépôts amyloïdes (pour les IRM).

# Chercheur confirmé Yvon Lamour

39 000 €

**Interactions entre les oligomères toxiques de l'amyloïde et la protéine tau dans l'induction des phénotypes neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer**

## **Jonathan Brouillette**

Centre de recherche Jean-Pierre Aubert - Inserm U837 - Lille

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par deux lésions cérébrales : les dépôts amyloïdes et les neurones en dégénérescence neurofibrillaire. Il existe une boucle d'amplification entre ces deux lésions qui reste inconnue.

Notre projet consiste à injecter les formes oligomériques toxiques de l'amyloïde dans le cerveau de modèles murins avec dégénérescences neurofibrillaires pour mieux comprendre les mécanismes de toxicité. Ces mêmes formes toxiques d'amyloïde seront également injectées dans le cerveau de souris n'exprimant pas le constituant des dégénérescences neurofibrillaires (la protéine tau).

Au total, ce projet nous permettra d'identifier les mécanismes impliqués dans la mort neuronale par la voir amyloïde et sa relation à la dégénérescence neurofibrillaire. Cette approche permettra d'identifier de nouvelles cibles diagnostiques et thérapeutiques.

# Chercheur confirmé Yvon Lamour

39 000 €

## Etude des relations entre alimentation et risque de déclin cognitif, de démence et de maladie d'Alzheimer chez des sujets âgés des cohortes française et scandinaves

### Catherine Féart

Epidémiologie de la nutrition et des comportements alimentaires  
Inserm U593 - Bordeaux

Le rôle de l'alimentation constitue une nouvelle piste de recherche dans la prévention de la démence et de la maladie d'Alzheimer. Les acides gras de type Oméga3 d'une part et les anti-oxydants d'autre part seraient des nutriments protecteurs contre le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer. Cependant les études épidémiologiques menées dans différents pays ont donné des résultats discordants.

L'objectif de ce projet de recherche est d'harmoniser les bases de données nutritionnelles disponibles dans des études de cohorte française et scandinaves (Trois-Cités, CAIDE et SNACK) pour y étudier le rôle de l'alimentation sur le risque de survenue d'une démence ou d'une maladie d'Alzheimer chez des sujets d'âge moyen (40-45 ans) et avancé (60 ans et plus) suivis dans ces cohortes.

L'impact des consommations conjointes d'aliments sources d'acides gras (poissons gras, huiles végétales) et d'anti-oxydants (fruits et légumes) sur le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer, d'abord mis en évidence dans chaque cohorte, sera ensuite comparé entre les pays. Les facteurs sociodémographiques et environnementaux qui peuvent influencer les consommations alimentaires seront également comparés entre les pays.

Il sera alors possible de définir des profils d'"alimentation santé" associés à un moindre risque de démence et de maladie d'Alzheimer sur lesquels pourront être basées des recommandations nutritionnelles, avant d'envisager un éventuel essai d'intervention pour la prévention de la démence.

# Jeune chercheur 1<sup>ère</sup> année

19 800 €

## Autophagie dans le système nerveux central et neuroprotection

**Amandine Magnaudeix**

Homéostasie et pathologies cellulaires - EA3842 - Limoges

Avec le système ubiquitine-protéasome, dédié à la dégradation des protéines à demi-vie courte, l'autophagie est l'autre mécanisme cellulaire majeur de dégradation. Ce mécanisme lysosomal prend en charge les protéines à demi-vie longue et les organites lésés. Les causes de l'agrégation du peptide A $\beta$  et de la protéine tau au cours de la maladie d'Alzheimer ainsi que leur contribution à la dégénérescence neuronale demeurent mal compris. Des anomalies de l'activité autophagique ont été proposées comme pouvant être à l'origine de ces agrégations de protéines.

Etant donné que l'activité du protéasome décroît avec l'âge et par conséquent dans la maladie d'Alzheimer, nous émettons donc l'hypothèse suivante : l'activité autophagique (qui devrait en principe compenser ce déficit du protéasome) serait intrinsèquement moindre dans les neurones comparés aux autres cellules du système nerveux central, et une perte de cette activité pourrait potentialiser l'agrégation de protéines anormales et augmenter la vulnérabilité des neurones. Ainsi, nous nous proposons d'étudier l'autophagie dans les neurones en comparaison avec d'autres cellules du système nerveux. Pour cela, nous utiliserons des cultures primaires de neurones d'embryons de rat.

S'il s'avère que le niveau d'autophagie est réduit dans les neurones et si l'on admet que le processus autophagique constitue un mécanisme de neuroprotection, à travers l'augmentation de la clairance des agrégats des protéines, existe-t-il de nouvelles substances capables d'induire l'autophagie (sans être neurotoxiques) et de procurer ainsi une protection des neurones ? Dans ce domaine, nous avons identifié les propriétés pro-autophagiques d'une substance naturelle que nous avons baptisé F2332. Nous projetons de caractériser cette activité ainsi que ses éventuels effets neuroprotecteurs dans des modèles in vitro (toxicité du peptide  $\beta$ -amyloïde) et, à plus long terme, in vivo (souris transgéniques "Alzheimer").

Ainsi, le but ultime de ce travail est d'élaborer des stratégies de neuroprotection basées sur l'induction de l'autophagie.

# Jeune chercheur

## 1<sup>ère</sup> année

Projet  
soutenu  
par la



19 800 €

### Contribution respective du processus pathologique et du vieillissement cérébral dans la démence de type Alzheimer

#### Leonardo Cruz de Souza

Centre des maladies cognitives et du comportement - Inserm U610 - Paris

Les formes à début précoce et à début tardif de la MA se distinguent par leur profil clinique, le profil d'atrophie corticale mesurée en IRM et par leur pronostic. Cette différence est donc en faveur d'un "facteur vieillissement" qui s'associerait à la démence dans les LOAD (late onset AD). Nous souhaitons tester l'hypothèse que, pour un même niveau global de démence, la charge lésionnelle spécifique de la MA mesurée par les biomarqueurs et par la l'utilisation d'un traceur amyloïde (PIB) en tomographie à émission de positons (TEP) est moindre dans les LOAD. Nous voulons aussi identifier les "facteurs vieillissement" qui rendent compte de cette différence.

Le projet vise 1) à analyser la charge lésionnelle spécifique de la MA en fonction de l'âge par la mesure des biomarqueurs du LCR et par la mesure quantitative du potentiel de fixation du PIB en TEP ; 2) à identifier l'effet du vieillissement et des troubles associés dans la présentation phénotypique de la démence par la comparaison des groupes EOAD (early onset AD) et LOAD. Pendant l'étude, chaque patient passera des bilans cliniques, des prélèvements biologiques (avec PL) et des IRM. A l'issue du projet, il sera éventuellement possible d'obtenir un examen neuropathologique du cerveau post mortem des patients.

Nous nous attendons à ce que, pour un même niveau global de démence, les patients plus âgés aient des facteurs de risque cardiovasculaires et des hypersignaux de la SB plus nombreux rendant compte d'une charge lésionnelle pour la MA peut-être moins intense, confirmée par des taux de biomarqueurs du LCR inférieurs à ceux des sujets plus jeunes.

# Jeune chercheur 1<sup>ère</sup> année

19 800 €

## Rôle de la kinase PKR dans l'inflammation au cours de la maladie d'Alzheimer

### Julien Couturier

Laboratoire de signalisation moléculaire et thérapeutique - EA 3808 - Poitiers

Des études récentes suggèrent que le processus d'inflammation peut participer significativement à la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (MA). Le spectre des médiateurs inflammatoires, dont  $TNF\alpha$ , IL-1, IL-6 et les facteurs du complément, implique de nombreuses voies de signalisation capable de conduire à la mort neuronale. Il est désormais bien connu que la MA se caractérise aussi par une activation significative de la voie PKR (double-stranded RNA-dependent Protein Kinase). Récemment, des travaux ont montré que PKR peut contrôler l'expression et l'activité de différents médiateurs inflammatoires. Cependant, le rôle de PKR dans la réaction inflammatoire au cours de la MA reste à démontrer.

Le projet de recherche que nous proposons vise à étudier dans un premier temps l'implication de PKR dans l'expression et la libération de médiateurs inflammatoires dans un modèle de neurotoxicité amyloïde. Dans un second temps, nous étudierons les effets d'un inhibiteur de PKR, le composé C16 déjà utilisé in vitro et in vivo dans le laboratoire, sur la composante inflammatoire développée dans un modèle de souris transgéniques Alzheimer. De plus, nous suivrons dans un troisième temps, les taux de ces facteurs inflammatoires dans le sang et les lymphocytes des patients atteints de MA afin de pouvoir corréler les résultats avec les taux de PKR activé et les scores obtenus aux tests neuropsychologiques.

Ce projet de recherche pourra non seulement améliorer nos connaissances sur des mécanismes moléculaires conduisant à la mort neuronale mais aussi voir si PKR peut être une nouvelle cible thérapeutique dans la MA.

Projet  
soutenu  
par la



# Jeune chercheur 1<sup>ère</sup> année

19 800 €

## Approches vaccinales des maladies neurodégénératives Applications aux maladies à prions

### Antoine Sacquin

Système immunitaire et maladies à prions - Inserm U712 - Paris

Un certain nombre de maladies neurodégénératives partagent un même mécanisme pathologique qui implique la conversion d'une protéine soluble normale en une protéine formant des fibrilles amyloïdes qui s'accumulent dans le cerveau et provoquent la mort des neurones. Comme la maladie d'Alzheimer, les maladies à prions font partie de ces pathologies. Elles touchent de nombreuses espèces comme les ovins (treublante), les bovins (vache folle) et l'homme (Creutzfeldt-Jakob). De plus, des évidences de transmission sanguine en font un des enjeux majeurs de la santé publique des années à venir.

Lors du processus pathogénique, la protéine prion (PrP), produite de façon normale par l'hôte, change de structure et devient pathogène (PrPsc ou "scrapie"). L'apparition de ce "soi modifié" n'alerte pas le système immunitaire, du fait de la tolérance vis-à-vis de la protéine PrP normale.

Aucune thérapie efficace n'est actuellement disponible pour les maladies à prions. Il a cependant été démontré que des anticorps reconnaissant la PrP pourraient jouer un rôle protecteur dans des modèles expérimentaux. Notre projet est d'étudier si une réponse immunitaire cytotoxique à médiation cellulaire dirigée contre la PrP pourrait avoir un rôle thérapeutique, cette voie n'ayant jusqu'alors jamais été explorée. À cette fin, nous utiliserons des méthodes ayant fait leurs preuves dans l'immunothérapie anti-tumorale, où l'on doit également faire face à une forme de "soi modifié". Ces approches, tout d'abord validées dans un modèle de maladie à prions chez la souris, seront par la suite appliquées dans des modèles précliniques de maladies de Creutzfeldt-Jakob chez des souris transgéniques humanisées.

Projet  
soutenu  
par la



# Jeune chercheur renouvellement

19 800 €

## Etude des activités gamma sécrétase, epsilon sécrétase et présénilines dans la maladie d'Alzheimer

**Jean Sévalle**

Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire - CNRS  
UMR6097 - Sophia Antipolis

La maladie d'Alzheimer se caractérise par l'apparition de plaques séniles dans le cerveau. Ces agrégats protéiques extracellulaires sont constitués de peptides, amyloïdes, produits à partir d'un précurseur, bêta APP ( $\beta$ APP), par l'action de deux activités enzymatiques appelées bêta et gamma ( $\beta$  et  $\gamma$ ) sécrétase. Celle-ci est impliquée dans la coupure de nombreux substrats dont le récepteur NOTCH.

Ce projet a pour but de mettre au point de nouveaux dosages des activités de type  $\gamma$ -sécrétase en utilisant des substrats fluorescents basés sur les séquences des sites de coupures sur  $\beta$ APP et NOTCH. Dans un 2<sup>e</sup> temps, ces dosages pourront permettre de tester des inhibiteurs spécifiques de la coupure  $\gamma$  sur la  $\beta$ APP. En effet, une inhibition totale de la  $\gamma$ -sécrétase aurait des effets délétères.

Un autre aspect de ce projet consiste à développer des inhibiteurs d'une activité "présénilase" qui intervient dans la maturation des présénilines. Ces protéines sont membres du complexe multiprotéique qui est supposé être porteur de l'activité gamma sécrétase et nécessitent d'être coupées pour être dans leur configuration biologiquement active.

Des résultats préliminaires montrent que différentes activités de type  $\gamma$ -sécrétase peuvent être discriminées à partir des dosages fluorimétriques. Nous avons également mis au point un composé ciblant la maturation des présénilines qui réduit drastiquement la production de peptide amyloïde par des cellules en culture.

# Jeune chercheur renouvellement

19 800 €

## ESCRT et Maladies Neurodégénératives

### Agnès Belly

Institut des neurosciences - Inserm U836 - Grenoble

A l'instar de la maladie d'Alzheimer, la démence fronto temporelle (DFT) est une maladie neurodégénérative qui afflige les patients à partir de la quarantaine. Au cours du temps, divers troubles du comportement apparaissent et s'aggravent jusqu'à la dépendance générale. Au stade final de la maladie, les neurones du cortex cérébral (fronto-temporal) dégèrent et meurent en masse. Ceci est le terme d'un processus qui commence probablement par des altérations plus subtiles au niveau des synapses\_structures qui permettent la transmission du message nerveux.

La recherche récente a montré que la maladie pouvait découler, dans certains cas, d'une mutation dans une protéine, appelée CHMP2B. Cette protéine fait partie d'un complexe multiprotéiques, nommé ESCRT, impliqué dans le trafic de molécules à l'intérieur des neurones.

Nous avons montré que l'expression de la protéine mutée dans des neurones en culture, provoque la disparition de certains récepteurs aux neurotransmetteurs de la surface des neurones ; et il semble que la densité de synapses soit fortement diminuée. Ces données pourraient expliquer les difficultés du message nerveux à être convoyé.

Notre projet a pour objectif d'étudier en détail le mécanisme pathogène mis en jeu par la protéine mutée au niveau des synapses ; afin d'envisager une intervention à un stade précoce.

# Jeune chercheur renouvellement

19 800 €

**La neurotransmission cholinergique et la maladie d'Alzheimer : étude in vivo de la fonction des neurones cholinergiques de la voie septo-hippocampique et des relations entre neurotransmission et dépôts amyloïdes**

## **Julie Santamaria**

Laboratoire de génétique moléculaire de la neurotransmission et des processus neurodégénératifs - CNRS UMR7091 - Paris

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la dégénérescence de certains neurones, les neurones cholinergiques, dont l'importance est étroitement liée à la sévérité des troubles cognitifs. Un autre fait marquant de cette maladie est la formation de dépôts de peptide  $\beta$ -amyloïde (A $\beta$ ) dans le cerveau des patients, notamment dans le cortex et l'hippocampe. Cependant, les mécanismes par lesquels les neurones cholinergiques participent aux fonctions cognitives ou dégénèrent au cours de la maladie sont encore méconnus. De plus, le lien entre la formation des dépôts A $\beta$  et la neurotransmission cholinergique reste encore obscur.

Ce projet de recherche a pour but de générer des modèles animaux nouveaux (rat, souris) dans lesquels les neurones cholinergiques qui innervent l'hippocampe sont inactivés de manière sélective par la méthode d'interférence par l'ARN afin d'étudier in vivo chez la souris : i) les conséquences fonctionnelles de l'inactivation de ces neurones ; ii) les relations entre le dysfonctionnement cholinergique et les dépôts amyloïdes. L'inactivation des neurones cholinergiques dans une lignée de souris qui développe des dépôts A $\beta$ , permettra de déterminer s'il existe une interaction fonctionnelle entre la neurotransmission cholinergique et les dépôts amyloïdes.

Ce projet ouvre des perspectives nouvelles dans la connaissance de la fonction cholinergique et des processus pathologiques de la maladie d'Alzheimer.

# Jeune chercheur renouvellement

19 800 €

## Passage à travers la barrière hématoencéphalique de molécules à visée diagnostique de la maladie d'Alzheimer

### Nacira Darghal

Laboratoire de biophysique moléculaire cellulaire et tissulaire  
- CNRS UMR7033 - Université Paris 13 - Bobigny

La maladie d'Alzheimer est une affection dégénérative du cerveau, caractérisée par la formation dans le cortex cérébral de deux types de lésions : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Le diagnostic précoce de cette maladie à l'aide de molécules marqueurs spécifiques représente un des enjeux majeurs de la recherche actuelle dans ce domaine. Cependant, étant donné la perméabilité restreinte de la barrière hémato-encéphalique (BHE) localisée au niveau des capillaires cérébraux, vis à vis de la plupart des molécules marqueurs, le diagnostic reste difficile.

Dans le but de comprendre la perméabilité restreinte de la BHE et d'orienter la synthèse de nouvelles molécules capables de franchir la BHE, nous étudions le mécanisme de transport, dans des modèles cellulaires, de molécules marqueurs de dépôts amyloïdes et des agents de contraste utilisables en IRM. Ainsi, nous avons montré que la Thioflavine T une molécule marqueur de dépôts amyloïdes est prise en charge par la P-glycoprotéine (P-gp), pompe d'efflux présente au niveau de la BHE, ce qui pourrait expliquer sa faible accumulation dans le cerveau.

Par ailleurs, certains des nouveaux agents de contraste que nous avons étudiés sont capables de traverser la membrane plasmique, de s'accumuler dans les cellules et ne sont pas éflués par la P-gp. Des études de transport in vivo chez la souris, nous permettront de confirmer si ces agents sont capables de traverser la BHE.

# Jeune chercheur renouvellement

19 800 €

## SET : un acteur reliant APP, tau et mort neuronale?

### Stéphanie Briand

Neurobiologie et Pharmacologie moléculaire - Inserm U573 - Institut Paul Broca - Paris

Le clivage anormal en peptide amyloïde et l'hyperphosphorylation de tau sont les deux anomalies observées dans le cerveau des patients Alzheimer. Le peptide amyloïde est issu du clivage d'une protéine précurseur, l'APP.

Ces dernières années il a été montré que l'APP pouvait subir un clivage supplémentaire spécialement dans le cerveau des patients Alzheimer. Ce clivage va générer d'autres fragments toxiques pour le neurone. Nous avons observé qu'une protéine dénommée SET, était impliquée dans la mort neuronale par ces fragments. SET peut à la fois activer des gènes mais aussi phosphoryler tau.

Nous étudions comment SET par ses deux fonctions essentielles, pourrait faire la liaison entre l'APP, les dépôts amyloïdes, la mort neuronale et l'hyperphosphorylation de tau. Ces travaux devraient permettre d'ouvrir la voie vers de nouvelles stratégies thérapeutiques.

# Projet d'équipe

50 000 €

## Etude de la relation entre personnalité et cognition sociale dans la maladie d'Alzheimer : une étude ancillaire de la cohorte PACO

### Projet coordonné par Pierre Krolak-Salmon

Dynamique cérébrale et cognition - Inserm U821 - Pierre Bénit

Les manifestations cliniques de la maladie d'Alzheimer (MA) se caractérisent par une altération cognitive progressive et par des troubles du comportement. L'impact des troubles du comportement sur la vie quotidienne est lourd pour le patient et son entourage. Les troubles du comportement sont associés à une plus mauvaise qualité de vie, un risque accru de dépression de l'aidant et une augmentation du risque d'hospitalisation. Ils représentent un des premiers facteurs de risque d'institutionnalisation. Une meilleure connaissance des facteurs de risque des troubles du comportement permettrait de mieux repérer les patients particulièrement à risque, d'anticiper les situations de crise en proposant une prise en charge précoce et adaptée.

L'objectif principal de cette étude est de mesurer l'effet de la personnalité antérieure sur le risque de survenue de troubles du comportement chez des patients présentant une MA. Cette étude vise aussi à évaluer le rôle des événements de la vie sur le risque de survenue des troubles du comportement, évaluer les relations entre les capacités à détecter les messages sociaux et le risque de trouble du comportement ainsi qu'avec l'atrophie cérébrale.

La retombée principale escomptée de l'étude est de mieux identifier les patients atteints de maladie d'Alzheimer à risque de développer des symptômes comportementaux et psychologiques. Cette étude vise également à mieux comprendre les répercussions de la MA à un stade léger sur le comportement social et à rechercher des corrélats neuro-anatomiques des troubles du **comportement**.

# Projet d'équipe

50 000 €

**Sécuriser le domicile des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Comment rendre plus efficaces et plus sûres les activités de la vie quotidienne**

## **Projet coordonné par Didier Le Gall**

Laboratoire de psychologie "processus de pensée" - UPRES EA 2646 - Angers

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent des troubles d'utilisation des objets qui, en rendant inefficaces les actions entreprises et en exposant les malades à des risques de blessures physiques, interrogent le maintien à domicile. Comme pour tout handicap, notre mission est de développer des palliatifs dont la visée est, en ce qui nous concerne, de rehausser l'autonomie des patients dans les activités de vie quotidienne.

Nous proposons d'étudier, au moyen d'un protocole original, les stratégies de compensation mises en place par les malades lorsqu'ils utilisent les objets. La validation de ce protocole permettra d'envisager des activités de vie quotidienne aménagées qui contraindront les patients à être efficaces parce qu'elles mobiliseront ces stratégies de compensation.

Dans l'immédiat, le projet poursuit deux objectifs principaux. D'une part, il s'agit d'élaborer un protocole constitué d'épreuves cliniques permettant d'analyser les troubles d'utilisation des objets et de prédire des difficultés d'apparition plus tardives. Par conséquent, l'évaluation se fera à deux moments d'avancée dans la maladie (à environ 18 mois d'intervalle). D'autre part, les données recueillies à partir du protocole clinique seront recoupées avec des évaluations à domicile.

Ce recoupement permettra de s'assurer de la sensibilité et de la pertinence du protocole au regard des difficultés réelles rencontrées par les malades à leur domicile.

# Chercheur confirmé Yvon Lamour

39 000 €

Compréhension des prescriptions médicales.  
Etude chez les sujets âgés sains, et présentant  
un déficit cognitif (MCI et Maladie d'Alzheimer)

## Emmanuel Monfort

Laboratoire de psychologie "Processus de pensée" - UPRES  
EA 2646 - Angers

Le maintien de l'autonomie passe par l'observance médicale. Il s'avère donc nécessaire d'identifier les difficultés à respecter les ordonnances médicales pour mieux les prévenir, mais aussi de proposer des stratégies permettant de les compenser.

Le travail entrepris auprès d'adultes jeunes, âgés en bonne santé, souffrant de "*mild cognitive impairment*" (MCI) et de maladie d'Alzheimer concerne, d'une part, les processus spécifiques impliqués dans la compréhension des prescriptions, ainsi que les rôles particuliers qu'y jouent l'inhibition et la mémoire de travail et, d'autre part, l'apport d'une aide imagée à cette compréhension.

Les premiers résultats obtenus vont dans le sens d'une atteinte sélective des processus nécessaires à la compréhension des prescriptions médicales et notamment de l'inhibition au cours du vieillissement normal. Il s'agit maintenant de systématiser et de compléter ces données par une évaluation de patients MCI et de malades Alzheimer.

Les données recueillies dans le cadre de notre protocole d'évaluation du bénéfice apporté par un tableau détaillant de façon imagée les prescriptions médicales ont montré l'intérêt de ce type de supports chez des personnes âgées et chez des malades Alzheimer, y compris à un stade modéré de la maladie.

L'ensemble des données obtenues nécessite maintenant d'être confronté aux pratiques quotidiennes des patients MCI et des malades Alzheimer, par une étude en situation des conduites nécessaires à l'utilisation d'une ordonnance et d'un pilulier.

# Jeune chercheur 1<sup>ère</sup> année

19 800 €

**Évaluation des effets d'une prise en charge précoce, psycho-éducative structurée sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et leurs proches (conjoint ou enfants) : Étude PRISMA**

## **Velina Negovanska**

Centre des Maladies Cognitives et du Comportement - Inserm U610 - Paris

Des études préliminaires sur les interventions structurées auprès de patients MA et leur proches suggèrent des effets positifs sur le décours de la maladie : ayant un impact favorable sur la qualité de vie des patients et de leurs proches et montrant un effet bénéfique sur l'anxiété de ces derniers, ces prises en charge permettent ainsi de retarder l'institutionnalisation du patient de quelques années et d'éviter toute hospitalisation liée à la maladie.

L'objectif de cette recherche sera de comparer les effets d'une prise charge précoce, psycho-éducative, structurée, à une prise en charge classique hospitalière chez des patients atteints de MA et leurs proches. Un des objectifs secondaires de celle-ci sera également de mettre en évidence les spécificités d'intervention selon qu'il s'agira du conjoint ou des enfants du malade.

Cette étude, monocentrique, en groupes parallèles, portera sur 80 patients MA au total, suivis à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière ainsi que leurs proches (conjoint ou enfants). La prise en charge psycho-éducative, structurée et précoce consistera en des séances individuelles de type cognitivo-comportemental pour le patient et ses proches (travail sur les croyances dysfonctionnelles, la résolution de problèmes, le stress et les possibilités de relaxation) et en des réunions de groupe : réunions de malades et réunions de familles (travail sur l'assouplissement des schémas et l'amélioration des connaissances par rapport à la maladie). L'évaluation des patients et de leur proches (à 0, 6, 12 et 24 mois de la prise en charge) comprendra des échelles diagnostiques et de sévérité (état global, autonomie, comportement, état psychologique et émotionnel) et les effets de cette intervention seront comparés aux effets liés à un suivi hospitalier classique.

# Jeune chercheur renouvellement

19 800 €

## Evaluation de la vigilance chez les aidants informels et perception des problèmes concernant la sécurité à domicile de leur proche présentant une démence de type Alzheimer

**Julie Bourgeois**

Laboratoire inter-universitaire de psychologie : personnalité, cognition, changement social - EA 4145 - Grenoble

Du fait de la détérioration cognitive, le patient dément est susceptible d'être confronté à des situations dangereuses pour lui ou pour autrui (accidents domestiques, chutes, fugues...) Ainsi, l'aidant doit faire preuve d'une vigilance plus ou moins importante afin d'anticiper les risques éventuels auxquels peut s'exposer son proche, qui peuvent même remettre en cause sa capacité à vivre seul. En conséquences, même en dehors des temps consacrés à l'accompagnement du malade, un sentiment de responsabilité pèse sur les épaules de l'aidant et ceci, même en l'absence de danger réel.

Cette recherche vise à étudier la vigilance chez les aidants informels, en lien avec la sécurité à domicile au cours d'une consultation mémoire. Les aidants remplissent les différentes échelles qui composent notre outil de recherche : la Grille d'Evaluation de la Sécurité, l'Echelle de Vigilance de l'aidant, l'Echelle de Zarit évaluant le fardeau, un outil évaluant la dépression et l'anxiété (HAD), et une échelle estimant le temps passé à prendre en charge le patient dément (RUD). Les résultats préliminaires indiquent que la perception de vigilance chez l'aidant est multi-componentielle, et qu'elle varie d'un individu à un autre : certains se sentant avec leur proche "de garde" 24h/24 et d'autres se percevant comme peu ou pas vigilants. Les résultats nous permettent de cerner les problèmes de sécurité à domicile, et notamment la fréquence chez des personnes démentes d'accidents de la vie courante. Il est prévu d'étudier les éventuels liens entre la perception de vigilance de l'aidant et la sécurité à domicile de leur proche ; le fardeau de l'aidant et la symptomatologie anxieuse ou dépressive chez celui-ci.



La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées touchent aujourd'hui 860 000 personnes en France. L'Association France Alzheimer, seule association reconnue d'utilité publique dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, soutient les malades et leur famille, informe l'opinion et les pouvoirs publics, contribue à la recherche et forme les bénévoles et les professionnels de santé depuis 1985. Présente partout en France avec 106 associations départementales et antennes de proximité, elle compte 90 000 adhérents et donateurs.

**Union Nationale  
des Associations Alzheimer**

21, boulevard Montmartre - 75002 Paris

**0 811 112 112**

*numéro azur  
coût d'un appel local*

Fax : 01 42 96 04 70

[www.francealzheimer.org](http://www.francealzheimer.org)



**ASSOCIATION  
FRANCE ALZHEIMER®**  
[www.francealzheimer.org](http://www.francealzheimer.org)

*Un malade, c'est toute une famille qui a besoin d'aide*