

Bourses de recherche 2005



**ASSOCIATION
FRANCE ALZHEIMER**
www.francealzheimer.org

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

SOMMAIRE

Editorial	p. 1
Le Comité scientifique de l'Association France Alzheimer	p. 2
Attribution des Bourses 2005	p. 3
Espoir de Mémoire, un partenariat entre France Alzheimer et la FNCPG-CATM	p. 4
Bourses de recherche médicale	
- Bourse « Chercheur confirmé »	p. 5
- Bourse « Yvon Lamour »	p. 6
- Bourse « 25 000 euros »	p. 7
- Bourses « Jeunes chercheurs »	p. 8 à 28
Bourses de recherche en Sciences sociales	p. 29 à 31

Soutenir la recherche : une mission essentielle

Parmi les missions de notre Association, l'une de celles à laquelle nous sommes très attachés est le soutien à la Recherche.

Nous sommes heureux de remettre, aujourd'hui, les Bourses de Recherche 2005 à vingt-huit chercheurs. Ils savent l'enthousiasme que nous portons à leurs travaux.

Depuis 1985, notre système de Bourses n'a cessé de se développer et de s'amplifier. Cette année, nous avons souhaité élargir les sujets de recherche au domaine des sciences sociales. Ainsi sur les vingt-huit Bourses attribuées, trois portent sur des sujets de cette discipline. Nous avons l'intention de développer cet axe dans les années à venir.

Outre l'attribution annuelle de bourses, nous participons à la constitution d'une banque tissulaire Alzheimer. Nous avons aussi la volonté de contribuer à la mise en œuvre de projets structurants. La publication prochaine d'un document sur la Recherche - état de l'existant, orientations de développement proposées, répartition des tâches entre les acteurs - éclairera ceux-ci. Ce travail a été réalisé grâce à notre Comité scientifique qui rassemble les sommités expertes de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées.

Ainsi, l'Association France Alzheimer tient un rôle majeur dans la dynamisation de la recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer, volet très important de notre projet associatif, espoir d'une solution globale réelle d'un problème de Santé Publique, aujourd'hui redoutable.



Arlette Meyrieux
Présidente de l'Association France Alzheimer

LE COMITE SCIENTIFIQUE DE L'ASSOCIATION FRANCE ALZHEIMER

Présidente d'honneur : Professeur Françoise Forette

TITRE	PRENOM	NOM	LABORATOIRE DE RATTACHEMENT	VILLE	
Professeur	Bruno	DUBOIS	Directeur de l'Unité INSERM U610	Paris	Président
Professeur	Jean-Jacques	HAUW	Laboratoire de neuropathologie R. Escourolle, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, INSERM U360 Paris		Vice-Président
Professeur	Jacques	TOUCHON	Unité de Neurologie (UNCD), Hôpitaux de Montpellier Comportementale Dégénérative	Montpellier	Vice-Président
Docteur	Bernadette	ALLINQUANT	INSERM U573	Paris	Membre
Professeur	Jean-Claude	BARON	Département de neurologie	Cambridge UK	Membre
Docteur	Nicole	BAUMANN	Neurochimie INSERM U495 Salpêtrière	Paris	Membre
Docteur	Luc	BUEE	Neurobiologie CNRS	Lille	Membre
Docteur	Dominique	CAMPION	INSERM U614 IRFMP, Faculté de Médecine et de Pharmacie	Rouen	Membre
Docteur	Frédéric	CHECLER	UMR 6097 CNRS/UNSA	Nice/Sophia Antipolis	Membre
Professeur	Jean-François	DARTIGUES	Neurologie, INSERM	Bordeaux	Membre
Docteur	Jacques	EPELBAUM	Unité INSERM U549, Neurobiologie de la croissance et de la sénescence	Paris	Membre
Docteur	Jean-Charles	LAMBERT	INSERM U508 Institut Pasteur	Lille	Membre
Professeur	Michel	LE MOAL	INSERM U588 Université Victor Ségalen	Bordeaux 2	Membre
Docteur	Jacques	MALLET	Neurosciences, La Pitié-Salpêtrière	Paris	Membre
Professeur	Jean-Noël	OCTAVE	Faculté Catholique de Louvain Laboratoire de Neurochimie	Louvain-la-Neuve	Membre
Professeur	Florence	PASQUIER	CMMR, Clinique Neurologique EA 2691	Lille	Membre
Professeur	Michel	PONCET	Hôpital de la Timone	Marseille	Membre
Professeur	Philippe	ROBERT	CMRR-PACA/JE INSERM Psychobiologie des comportements	Nice	Membre
Docteur	Joël	SWENDSEN	Laboratoire psycho-clinique et psychopathologique, Université Victor Segalen	Bordeaux 2	Membre
Professeur	Bruno	VELLAS	Hôpital La Grave-Casselardit médecine gériatrie Pavillon Junod	Toulouse	Membre

* Composition au 27 septembre 2005

ATTRIBUTION DES BOURSES 2005

■ BOURSES DE RECHERCHE MÉDICALE

Le jury de l'Association France Alzheimer, composé de membres du Conseil d'administration et des membres du Comité scientifique, s'est réuni le 27 septembre 2005 pour examiner les dossiers reçus à la suite du 20^e appel d'offres.

Pour 2005, le Jury a décidé d'attribuer 24 bourses pour un montant de 418 000 euros

- 1 Bourse « Chercheur confirmé » 32 000 €
- 1 Bourse « Yvon Lamour* » 25 000 €
- 1 Bourse « 25 000 euros » 25 000 €
- 21 Bourses « Jeunes chercheurs » 16 000 €

Douze des Bourses «Jeunes chercheurs» ont été financées par des fonds venant de la FNCPG-CATM, neuf de ces boursiers étant rattachés à des laboratoires de province et trois à des laboratoires parisiens.

Pour quatorze bourses, le travail se situe dans le domaine fondamental et pour les onze autres dans les domaines cliniques (cinq portant sur l'imagerie, deux sur l'épidémiologie et quatre sur la neuro-psychologie).

Il s'agit d'un renouvellement pour huit boursiers, tous dans la catégorie «Jeunes chercheurs», d'une deuxième attribution dans trois cas et d'une troisième attribution dans cinq cas. A noter qu'en 2004 il y avait eu onze cas de renouvellement sur vingt-deux boursiers.

* du nom du Professeur Yvon Lamour, neurologue et membre du Comité scientifique, disparu tragiquement en 1996.

■ BOURSES DE RECHERCHE EN SCIENCES SOCIALES

Pour la première fois, le jury composé d'experts en sciences sociales orientées vers le domaine de la maladie d'Alzheimer, du Président du Comité scientifique de France Alzheimer et de membres du Conseil d'administration de l'Association, a examiné le 20 octobre 2005 les dossiers reçus à la suite du 1^{er} appel d'offres. Il a décidé d'attribuer 3 bourses de 8 000 euros chacune.

COMPOSITION DU JURY

Michel BILLÉ, Sociologue, spécialiste des personnes âgées et de la dépendance, Directeur de l'IRTS, Institut Régional du Travail Social Poitou-Charentes, Poitiers

Stéphanie HENNETTE-VAUCHEZ, Professeur de droit public, Université Paris XII Saint Maur-Paris

Hélène THOMAS, Directrice du pôle Sciences Politiques et Droit, MCF en science politique (CSU-IRESCO/CERAP) - Université Paris XIII Villetaneuse

« ESPOIR DE MÉMOIRE »

Un partenariat fructueux entre France Alzheimer
et la FNCPG-CATM (Fédération Nationale des Combattants
Prisonniers de Guerre et Combattants d'Algérie-Tunisie-Maroc)

Le 3 septembre dernier, l'Union des Associations France Alzheimer et la FNCPG-CATM -Fédération Nationale des Combattants Prisonniers de Guerre et Combattants d'Algérie-Tunisie-Maroc- signaient une convention. Son objectif : pendant une année, à l'occasion du soixantième anniversaire de la FNCPG-CATM, collecter des dons au profit de la recherche sur la maladie d'Alzheimer. La mobilisation des anciens combattants a été forte et c'est ainsi qu'en 2005, douze Bourses de recherche «Jeunes chercheurs» de 16 000 euros chacune sont financées grâce à leur générosité et portent le label «Espoir de mémoire».



Complémentation de la fonction du fragment sAPP α par le peptide N1 correspondant au produit de la protéolyse de la PrP^c par l' α -sécrétase et implication de BACE 1 dans la coupure pathogène de la PrP^c



**Institut de Pharmacologie Moléculaire et cellulaire
Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire du
vieillessement normal et pathologique - Valbonne**

Claire Sunyach

Selon l'hypothèse dite "amyloïdogénique" dans la maladie d'Alzheimer, l'initiation du processus neurodégénératif serait en partie due à l'exacerbation de la production du peptide A β . Cette surproduction s'accompagne d'une baisse du fragment sAPP α produit par les désintégrines. sAPP α a pour rôle de protéger les cellules contre la toxicité du peptide A β . Chez les malades, la baisse de production de sAPP α n'est pas due à une diminution des désintégrines, la formation par ces mêmes désintégrines du peptide N1 dérivé de la protéine prion cellulaire (PrP^c) reste donc intacte. Nous pensons que le fragment N1 joue le même rôle que sAPP α et pourrait donc se substituer à celui-ci pour protéger contre le peptide A β . Nous avons déjà démontré que les fragments N1 et sAPP α ont la même fonction dans nos modèles cellulaires. Nous allons maintenant tester la capacité de N1 à protéger les cellules du peptide amyloïde.

Parallèlement, dans les maladies à prions, il y a apparition d'un fragment N2 de la protéine PrP^c au détriment du fragment N1. Nous nous proposons de tester l'implication de la protéase acide BACE 1, impliquée dans la maladie d'Alzheimer, dans cette coupure anormale de la PrP^c.

Modèle animal de neuroinflammation et maladie d'Alzheimer : approches électrophysiologiques *in vivo*



Laboratoire de Neurobiologie de la Croissance et de la Sénescence - UMR549 INSERM
Faculté de Médecine - Université Paris-Descartes

Aline Stéphan

L'accumulation anormale dans le cerveau d'une petite protéine, appelée le peptide bêta-amyloïde, constitue l'un des deux marqueurs neuropathologiques principaux de la maladie d'Alzheimer. A partir d'un modèle expérimental chez le rat, nous étudions les effets fonctionnels des dépôts de peptide bêta-amyloïde dans le septum médian, une structure en partie cholinergique essentielle à la neurotransmission dans l'hippocampe et le cortex. Grâce aux techniques d'enregistrement chez l'animal développées dans le laboratoire, nous évaluons particulièrement l'action locale des cellules inflammatoires du cerveau sur l'activité électrique rythmique des neurones, en parallèle avec les capacités d'apprentissage des animaux.

La caractérisation du rôle central joué par la neuroinflammation dans les communications entre les neurones et les cellules gliales et dans l'activité électrique des réseaux de neurones nécessaire à la mémorisation des informations nous permettra de mieux comprendre l'origine cellulaire des déficits de mémoire et de tester de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Transporteurs ABCA1 et ABCA2 et maladie d'Alzheimer



**Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML)
Marseille**

Cyril Broccardo

Les échanges de cholestérol et de lipides entre les différentes cellules du système nerveux central (dont le cerveau) semblent jouer un rôle clé dans le déclenchement ou le développement de la pathologie Alzheimer. Bien que le cerveau contienne près de 20 % du cholestérol de l'organisme, très peu de choses sont connues sur ce qui régule ces échanges lipidiques.

Notre laboratoire étudie la fonction d'une famille de transporteurs, appelés ATP Binding Cassette A (ABCA), fréquemment associés à des maladies génétiques. Parmi ceux-ci, ABCA1 et ABCA2 pourraient jouer un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre du cholestérol et des lipides au niveau du système nerveux central.

Ce projet a pour but de créer des modèles animaux et des modèles cellulaires dans lesquels la fonction de ABCA1 et ABCA2 est détruite. Nous évaluerons l'influence des mutations dans ces gènes sur l'évolution de la pathologie Alzheimer. Ce projet permettra peut-être de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Étude des maladies neurodégénératives par des anticorps homodimériques



**Unité de génétique et biochimie du Développement
Institut Pasteur
25 rue du docteur Roux - 75015 Paris**

Ikbel Achour

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par l'accumulation de la protéine amyloïde A β 42 dans le cerveau sous forme d'agrégats extra- et/ou intra-neuronaux. Actuellement, il n'existe pas de traitement de la maladie d'Alzheimer. Cependant, plusieurs travaux suggèrent que l'administration d'anticorps dirigés contre la protéine A β 42 pourrait prévenir ou réverser l'agrégation. La découverte chez les camélidés d'une nouvelle classe d'anticorps plus petits que les anticorps classiques offre une perspective nouvelle pour l'immunothérapie. En effet, ces anticorps, appelés homodimériques, ont une structure particulière reconnaissant des régions moléculaires peu accessibles aux anticorps classiques et sont dotés d'un pouvoir de diffusion élevé lié à leur taille.

Au laboratoire, un premier anticorps homodimérique anti-A β 42 a été obtenu. Afin d'en évaluer le potentiel anti-agrégatif, nous envisageons de déterminer si de tels anticorps sont capables d'atteindre le système nerveux central.

Étude épidémiologique des facteurs biologiques nutritionnels dans le vieillissement cérébral



**Pathologies du système nerveux :
recherche épidémiologique et clinique
INSERM E0361 - Montpellier**

Nassime Akbaraly

L'objectif de mes travaux de thèse est d'étudier l'influence de facteurs biologiques dans le vieillissement cérébral chez les personnes âgées. Ce projet de recherche repose sur l'analyse des données épidémiologiques de l'étude EVA. Dans cette étude, 1 389 personnes âgées de 59 à 70 ans ont été recrutées en 1991 et ont été suivies pendant une durée de dix ans. L'évaluation du fonctionnement cognitif et différents examens de santé (prélèvement sanguin, recueil des traitements médicaux...) ont été effectués tous les deux ans si bien qu'il est possible de suivre l'évolution des paramètres cognitifs et biologiques de ces personnes. Nous avons récemment montré qu'il y avait une évolution concomitante entre la diminution d'un oligo-élément appelé le sélénium et le déclin cognitif sur toute la durée de l'étude.

Nous souhaitons étudier les relations entre l'évolution du niveau de cholestérol et l'évolution des performances cognitives en prenant en compte les traitements médicamenteux prescrits.



Impact du peptide amyloïde A β sur le trafic de récepteurs synaptiques dans le système endosomal des neurones



**Neurodégénérescence et plasticité
INSERM EMI 0108 - Grenoble**

Agnès Belly

La maladie d'Alzheimer se caractérise par la formation, dans le cerveau, de dépôts composés d'une substance appelée «amyloïde bêta». La recherche récente montre que cet amyloïde β nuit au fonctionnement des synapses qui constituent les connexions entre cellules nerveuses indispensables à la mémoire et au raisonnement. L'amyloïde β semble affecter le trafic, à travers les synapses, de molécules particulières -les récepteurs- chargées de convoier le message nerveux au niveau de ces connexions.

Mon projet a pour objectif d'étudier le mécanisme détaillé suivant lequel l'amyloïde β empêche la circulation ou le remplacement normaux des récepteurs aux synapses.

La connaissance de ce mécanisme pourrait fournir un point de départ au développement de médicaments susceptibles de stopper ou de ralentir la progression de la maladie ou d'en améliorer les symptômes.



Recherche de gènes potentiellement impliqués dans les formes tardives de la maladie d'Alzheimer



**Unité INSERM 508
Lille**

Faiza Bensemain

La génétique de la maladie d'Alzheimer est encore peu connue. Afin de caractériser de nouveaux déterminants génétiques de cette pathologie, nous avons comparé, dans des cerveaux de témoins et de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, le niveau d'expression de gènes localisés dans des régions chromosomiques liées à la maladie. Nous avons identifié à l'aide de biopuces la modulation de l'expression de 61 de ces gènes d'intérêt dans le tissu cérébral de malades par rapport aux témoins. Nous avons déjà pu observer que deux d'entre eux étaient associés au risque de développer la maladie d'Alzheimer. Ces résultats sont encourageants et semblent valider la pertinence de notre approche.

Afin d'approfondir la recherche sur ces 61 gènes, nous avons en outre mis en œuvre une étude systématique de gènes présentant un événement d'épissage alternatif supplémentaire encore inconnu. Ainsi, ces gènes seront proposés comme «gènes candidats» pour la maladie d'Alzheimer et des études génétiques à grande échelle seront entreprises.



Sulfatides, marqueurs biologiques de la maladie d'Alzheimer ?



**Université Pierre et Marie Curie - Paris VI
INSERM UMR 711 et CNRS UMR 7613**

Benoît Colsch

Dans la maladie d'Alzheimer, il a été mis en évidence une diminution importante de sphingoglycolipides sulfatés : les sulfatides. Cette diminution peut être liée à la disparition des neurones à un stade très précoce de la maladie. Ces études sont effectuées en spectrométrie de masse en utilisant un standard interne pour la quantification.

Nous avons fait l'hypothèse que la diminution importante des sulfatides cérébraux pouvait entraîner une sulfatidurie. La présence de sulfatides dans les urines pourrait constituer un marqueur précoce de la dégénérescence cérébrale observée dans la maladie d'Alzheimer. Nous pouvons mettre en évidence les sulfatides urinaires chez des sujets atteints de maladie d'Alzheimer.

Chez des sujets «contrôles» de même âge, les sulfatides sont totalement absents. Nous souhaitons valider la relation entre présence de sulfatides dans les urines et stade précoce de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, un test urinaire rapide pourrait être mis en place pour le diagnostic de la maladie.

Données récentes sur l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer



**Service de Médecine Interne et Gériatrie Clinique
Inserm U558
CHU Purpan - Toulouse**

Frédéric Cortes

Actuellement, la maladie d'Alzheimer est la première cause de démence chez les personnes âgées ; les modalités évolutives de cette maladie imposent une prise en charge adaptée de chacun des patients. Récemment, des médicaments spécifiques qui permettent de ralentir l'évolution de la maladie sont apparus et la prise en charge non médicamenteuse s'est sensiblement améliorée. Le but de ce travail est d'étudier l'impact de ces récents changements sur l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer puis de rechercher différents facteurs qui peuvent influencer l'évolution de la pathologie tels que les filières de soin, l'influence des antécédents familiaux de démence et l'impact des traitements spécifiques. Les premiers résultats obtenus tendent à démontrer que les traitements médicamenteux et l'amélioration de la prise en charge des patients ont tendance à ralentir l'évolution de la maladie et que l'existence d'une histoire familiale de démence n'influence pas la progression des troubles.

Ce travail permettra au final d'avoir une vue d'ensemble de l'évolution de la maladie d'Alzheimer dans le contexte actuel.



Recherche de mécanismes à la base du basculement d'un trouble de mémoire spatiale léger vers un trouble cognitif plus grave : étude longitudinale chez la souris



**Laboratoire de Neurobiologie des processus adaptatifs
UMR-CNRS 7102 - PARIS 6**

Arnaud Cressant

Nous souhaitons identifier des mécanismes compensateurs de déficits liés à l'âge permettant de pallier les dysfonctionnements précoces de réseaux neuronaux impliqués dans l'orientation spatiale. Ces mécanismes permettraient la conservation d'un comportement adapté, sans déficit majeur.

Avec le Dr. L. Rondi-Reig au sein du Laboratoire de neurobiologie des processus adaptatifs dirigé par le Pr. J. Mariani, je suivrai l'évolution du comportement des animaux. Nous rechercherons, à l'aide d'un marqueur d'activité neuronale, C-Fos, les structures compensatrices éventuelles ou celles dont le dysfonctionnement pourrait conduire à l'apparition de troubles cognitifs majeurs. Ces connaissances permettront d'obtenir des références à comparer ensuite aux observations pathologiques, notamment dans la maladie d'Alzheimer.

Évaluation et taxonomie de l'apathie dans la maladie d'Alzheimer



**Neuro-anatomie fonctionnelle du comportement
et de ses troubles**
Unité INSERM U610 - Paris

Virginie Czernecki

L'apathie est une manifestation neuropsychiatrique majeure dans la maladie d'Alzheimer affectant environ 70 % des patients à des stades modérés d'évolution et près de 90 % des patients à des stades avancés. Les études montrent une corrélation avec l'atteinte cognitive et la sévérité de la charge pour l'entourage. L'apathie, qui se définit comme un manque de motivation, d'intérêt et d'émotions, s'objective par une diminution des comportements et peut être classée en sous-types selon les processus atteints.

Les objectifs de notre étude consistent à préciser les liens entre ces différentes apathies et le fonctionnement cérébral frontal, cingulaire et sous-cortical grâce à une investigation nouvelle et précise du symptôme apathique, puis à déterminer les processus responsables de l'apparition de l'apathie dans la maladie d'Alzheimer et à les comparer avec ceux d'autres affections neurodégénératives afin de déterminer si différentes pathologies présentant des atteintes neuronales différentes conduisent à des symptômes apathiques distincts.



Étude du transport à travers la barrière hémato-encéphalique de molécules potentielles pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer



Laboratoire de Biophysique Moléculaire Cellulaire et Tissulaire (BioMoCeTi) - UMR 7033
Université Paris 13 UFR Santé, Médecine et Biologie humaine
74 rue Marcel Cachin - 93017 Bobigny Cedex

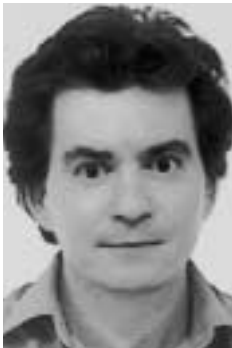
Nacira Darghal

La maladie d'Alzheimer constitue la première cause de démence dégénérative, elle est caractérisée par la formation des dépôts amyloïdes dans le cerveau et par une dégénérescence neurofibrillaire. A l'heure actuelle, il n'existe pas de diagnostic précoce de cette maladie.

Un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer pourrait être réalisé par des techniques d'imagerie en présence de molécules capables de détecter ces dépôts amyloïdes. Mais celui-ci reste difficile en présence de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui protège le cerveau en expulsant les composés exogènes hors du cerveau par des pompes d'efflux. L'objectif de notre projet sera donc d'étudier ce mécanisme de transport par les pompes de composés utilisables en IRM et marquant les dépôts d'amyloïdes. Ceci pour mieux comprendre la perméabilité restreinte de la BHE et pouvoir orienter la synthèse de nouvelles molécules capables de franchir la BHE et donc diagnostiquer précocement cette maladie.



Étude pilote : «système IGF-I et maladie d'Alzheimer»



**Institut Fédératif de Recherches Broca-Sainte-Anne
sur les affections du système nerveux central (IFR 77)
Centre Paul-Broca, 2 ter rue d'Alésia - 75014 Paris**

Benoît Funalot

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la présence de dépôts appelés «plaques séniles» dans le cortex cérébral. Le composant principal de ces plaques séniles est un fragment protéique appelé «peptide amyloïde», toxique pour les neurones. Ce peptide est produit tout au long de la vie dans le cortex cérébral mais ne s'y accumule pas car il est éliminé. L'une des voies d'élimination de ce peptide est un transport du cerveau vers la circulation sanguine et il a été montré qu'une protéine appelée IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I) favorise cette évacuation chez l'animal.

Nous allons rechercher un éventuel déficit en IGF-I chez 200 personnes atteintes de maladie d'Alzheimer en comparant leurs taux sanguins d'IGF-I avec ceux de 200 témoins âgés bien portants. Nous effectuerons également une étude génétique pour rechercher si les gènes qui contrôlent les taux sanguins d'IGF-I influencent le risque de maladie d'Alzheimer.



Étude électrophysiologique et en neuroimagerie de la mémoire émotionnelle chez le sujet sain dans la maladie d'Alzheimer et la démence frontotemporale : analyse intégrative des signaux



**Neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine
INSERM E0218 - CHU - Caen**

Pascal Hot

La mémorisation des informations émotionnelles engage des réseaux cérébraux spécialisés précocement touchés dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer et dans la démence frontotemporale (DFT). La précocité des atteintes décrites laisse augurer des perturbations différentielles des relations entre mémoire et émotions qui pourraient s'avérer être un outil diagnostique de tout premier plan.

Au niveau opérationnel, le premier apport original de cette étude réside dans l'évaluation des relations entre mémoire et émotions en relation avec la dynamique évolutive des pathologies étudiées, comparées à celles chez l'adulte sain et, enfin, à son évolution au cours de la sénescence.

Le degré de perturbation de la mémorisation d'informations émotionnelles sera examiné de manière transversale, à différents degrés de sévérité de la démence chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de DFT. Le second apport repose sur l'emploi conjoint des approches d'électrophysiologie cognitive et de neuro-imagerie qui permettra d'appréhender le phénomène étudié dans toute sa complexité.



Étude en IRMf de la compensation neuronale dans le cortex frontal au cours de l'encodage en mémoire épisodique chez des patients en début de DTA et chez des sujets MCI



**Laboratoire vieillissement et développement adulte
EA 114 - Université François Rabelais
3 rue des Tanneurs - 37000 Tours**

Lionel Landré

Un des objectifs importants des travaux actuels consiste en l'identification par Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) d'indicateurs neuronaux de la maladie d'Alzheimer (DTA).

Des travaux récents ont mis en évidence une utilisation moindre et plus symétrique du lobe frontal chez les sujets âgés au cours d'une tâche de mémoire pouvant être compensée par l'utilisation de stratégies d'encodage spécifiques. Ces observations suggèrent que l'ampleur de la restauration neuronale peut alors être utilisée comme indicateur des ressources impliquées dans la mémorisation permettant d'identifier des profils dysfonctionnels.

Dans ce projet, l'observation portera sur les régions frontales typiquement associées à l'encodage verbal. Nous formulons l'hypothèse d'une diminution significative des possibilités de restauration de l'activation frontale chez des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer et, dans une moindre mesure, chez des sujets atteints d'un déficit cognitif léger (MCI).



Aspects phénotypiques et génétiques des démences frontotemporales associées ou non à une sclérose latérale amyotrophique



INSERM U679
Neurologie et thérapeutique expérimentale
Paris

Isabelle Le Ber

Les démences frontotemporales (DFT) sont des maladies apparentées à la maladie d'Alzheimer où prédominent des troubles comportementaux et du langage. Les DFT sont rarement associées à une sclérose latérale amyotrophique (DFT-SLA) responsable d'un déficit moteur progressif sévère. Aucun gène n'est connu dans les formes familiales de DFT-SLA ; cependant, trois régions ont été localisées sur les chromosomes 9, 16 et 17. Un nombre important de familles atteintes ont été incluses dans une étude clinique et génétique. Les régions préalablement identifiées et les principaux gènes candidats vont être analysés dans ces familles afin d'identifier de nouveaux gènes/loci responsables de DFT-SLA.

Ce projet sera réalisé à l'unité INSERM U679. Outre la possibilité d'un diagnostic de certitude de cette maladie, l'identification des gènes responsables de DFT-SLA permettra une meilleure compréhension des mécanismes de la maladie et fournira à long terme de nouvelles cibles pour une approche thérapeutique.

Etude des interactions marqueurs-plaques amyloïdes : vers la mise au point de nouveaux marqueurs fluorés des plaques séniles pour la détection précoce par imagerie d'émission de positrons



Laboratoire de Chimie de Coordination - CNRS UPR 8241
Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie des Molécules d'Intérêt Biologique
CNRS - Université Paul Sabatier UMR 5068 - Toulouse

Rodrigue Leuma Yona

La maladie d'Alzheimer comporte principalement deux types de lésions conduisant à la mort des neurones : les dégénérescences neurofibrillaires (amas intracellulaires de protéines) et les plaques amyloïdes (amas extracellulaires de peptides). Ces amas extracellulaires sont des précurseurs potentiels du développement complexe de cette maladie. Leur détection précoce *in vivo* serait un atout majeur pour la prise en charge des malades. Elle permettrait, de plus, d'évaluer les vaccins anti-amyloïdes et les autres approches thérapeutiques.

Ce projet de recherche vise à mettre au point des marqueurs des plaques amyloïdes intégrant un isotope radioactif du fluor donnant accès à l'imagerie *in vivo* de ces plaques par tomographie d'émission de positrons.

Notre travail consistera à synthétiser des molécules fluorées et à tester leurs aptitudes à se fixer sélectivement sur les plaques amyloïdes par diverses méthodes physico-chimiques. Le marquage par un atome de fluor radioactif conduira alors aux tests *in vivo* chez l'animal puis chez l'homme (collaboration avec l'EA 3033 du CHU de Toulouse Purpan).

Études des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la neurotoxicité du glutamate au cours de la maladie d'Alzheimer



Neurodégénérescence : modèles et stratégies thérapeutiques
UMR CNRS 6185 - Centre CYCERON
Boulevard Henri Becquerel - BP 5229 - 14074 Caen Cedex

Frédéric Lèveillé

Le peptide β -amyloïde (β A) est présent sous différentes formes dans le cerveau : d'abord sous forme soluble et ensuite sous forme insoluble. Les formes solubles du peptide pourraient perturber les processus cellulaires impliqués dans la mémoire. Ces processus mettent principalement en jeu la libération neuronale de glutamate. Le glutamate, principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux central, active plusieurs récepteurs sur les neurones. Parmi ces récepteurs, le récepteur NMDA joue un rôle central dans les mécanismes permettant d'améliorer la transmission d'un message nerveux. En modifiant le fonctionnement de ce récepteur NMDA, le peptide β A pourrait provoquer l'altération des fonctions cognitives.

L'objectif de notre projet de recherche est donc d'identifier l'influence du peptide β A soluble ou insoluble sur la neurotransmission liée au glutamate. Dans un premier temps, nous analyserons l'influence du peptide sur l'activation des récepteurs NMDA par vidéomicroscopie. Dans un second temps, nous étudierons les effets du peptide β -amyloïde sur les mécanismes intracellulaires au niveau des neurones.

L'ensemble de ces résultats permettra de mieux comprendre les mécanismes neurotoxiques induits par les différentes formes du peptide β A sur la neurotransmission excitatrice.

Mécanismes de la mort neuronale induite par le domaine cytoplasmique du précurseur du peptide amyloïde



INSERM U573 - Paris

Laboratoire de neurobiologie et pharmacologie moléculaire

Alexandra Madeira

Une activité enzymatique responsable de la fragmentation du précurseur du peptide amyloïde (APP), protéine clé dans la maladie d'Alzheimer, a été détectée chez les patients. Ces fragments induisent de la mort cellulaire lorsqu'ils s'accumulent dans les neurones en culture. L'étude de ce phénomène nous a permis de mettre en évidence SET, une protéine impliquée dans cette mort. De plus, des résultats préliminaires montrent un changement de localisation cellulaire de SET au cours de la maladie d'Alzheimer. Nous nous proposons de rechercher les liens entre cette délocalisation et la présence de fragments de l'APP.

Parallèlement, nous continuerons l'étude de PAT-1, une autre protéine mise en jeu dans la mort neuronale observée en culture. Ainsi, l'ensemble de ce travail permettra d'élucider certains des mécanismes aboutissant à une perte neuronale au cours de la maladie d'Alzheimer.

Étude de l'action protectrice des acides gras polyinsaturés oméga 3 dans le développement des troubles cognitifs et de l'humeur associés à la maladie d'Alzheimer



**Laboratoire de neurobiologie intégrative
UMR INRA 1244 - FRE CNRS 2723
Université Victor Segalen - Bordeaux 2**

Aurélie Moranis

Dans le cerveau des sujets âgés, la présence de facteurs inflammatoires a des effets néfastes et peut favoriser l'apparition de la maladie d'Alzheimer.

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga 3 issus de l'alimentation ont été identifiés comme facteurs protecteurs contre la maladie d'Alzheimer. Cette action bénéfique des AGPI oméga 3 pourrait s'expliquer par leur capacité à moduler l'inflammation, phénomène bien connu dans le système immunitaire mais peu étudié au sein du cerveau.

Chez des souris transgéniques modèles de la maladie d'Alzheimer, nous étudierons l'impact d'un régime enrichi ou carencé en AGPI oméga 3 sur l'inflammation cérébrale, d'une part, et les troubles caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, d'autre part. Si notre hypothèse est vérifiée, ce travail permettra d'identifier l'inflammation cérébrale comme cible de l'action préventive des AGPI oméga 3 contre la maladie d'Alzheimer et apportera des arguments supplémentaires en faveur des recommandations nutritionnelles concernant les oméga 3.



Ré-évaluation du mécanisme de mort cellulaire programmée associée à la maladie d'Alzheimer



**INMED INSEM U29 Marseille et
Centre de Recherche de l'Hôpital Douglas
Département de psychiatrie - Université Mc Gill, Montréal**

Stéphanie Reix

L'élaboration de traitements préventifs ou curatifs des maladies neurodégénératives, et plus particulièrement de la maladie d'Alzheimer, requiert nécessairement une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaire sous-jacents.

L'une des manifestations caractéristiques de la maladie d'Alzheimer est la dégénérescence des neurones du cortex cérébral et de l'hippocampe. Les mécanismes de cette mort neuronale liés à la dégénérescence sont encore mal connus. L'hypothèse décrivant la mort cellulaire classique (apoptose) comme le seul processus de mort associé à la maladie d'Alzheimer a récemment été remise en cause.

L'objectif de ce projet est donc d'étudier l'implication dans la maladie d'Alzheimer d'une forme de mort cellulaire atypique appelée mort caspase-indépendente. Des techniques de biologie moléculaire et de biochimie seront en particulier utilisées afin de caractériser un rôle éventuel de l'Apoptosis-Inducing Factor, l'effecteur principal de ce type de mort.



Apport de l'imagerie moléculaire pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer



**Laboratoire de Biophysique Médicale et Pharmaceutique
INSERM U619
CHU Bretonneau - Tours**

Jiao Pu Song

Pour concevoir des moyens de diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, il faut comprendre les mécanismes moléculaires impliquant la neurotransmission, système très touché dans cette démence. La diminution du nombre de transporteurs vésiculaires de l'acétylcholine (VAcHT) et du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR) en font des cibles pour l'imagerie fonctionnelle *in vivo*. Par ailleurs, l'apparition de plaques β amyloïdes sont aussi des cibles moléculaires pour l'exploration scintigraphique de la maladie.

Les premiers travaux ont montré que le ciblage du VAcHT par le [123 I]-IBVM donne des résultats reproductibles. Son utilisation en imagerie est actuellement en cours chez les patients et chez les témoins au CHU de Tours et de Bordeaux (Service du Pr M. Allard).

Un projet complémentaire sur l'imagerie moléculaire des plaques β amyloïdes chez la souris, à l'aide d'un autre radiotracer, [125 I]IMPY, donne des résultats *in vitro* très prometteurs qui pourraient être envisagés chez l'homme.

Ce travail permettra d'avoir une vue ensemble sur l'exploration du système cholinergique chez l'homme ainsi qu'une approche par imagerie des plaques β amyloïdes pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer.

Apports diagnostiques du ^{18}F -MPPF en tomographie par émission de positons dans la maladie d'Alzheimer



**Service de Neurologie du Pr Vighetto
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer
Lyon**

Lydie Truchot

Une étude récente permet d'évaluer à plus d'un million le nombre de cas de démences en France. Les dépenses de santé et l'organisation de la société doivent être rapidement adaptées à ce phénomène. Le diagnostic n'est établi que dans un tiers des cas alors que la prise en charge précoce des patients permet de retarder la mise en institution et donc de diminuer le coût de la maladie.

Les traitements d'avenir seront spécifiques et d'autant plus efficaces que leur administration apparaîtra tôt dans le processus dégénératif. Seul un diagnostic probable est envisageable du vivant du patient. Il est déterminant de combiner les approches diagnostiques afin d'optimiser la sensibilité et la spécificité du diagnostic *in vivo*.

Nous proposons d'utiliser la tomographie par émission de positons dans cette approche diagnostique grâce à deux marqueurs récemment développés, le MPPF marquant les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} et le composé B de Pittsburg marquant les plaques amyloïdes. L'utilisation de ces marqueurs explorant des voies métaboliques différentes sera complétée par la recherche de marqueurs biologiques dans le liquide céphalo-rachidien.



Étude fonctionnelle de la protéine APP, une protéine clé de la maladie d'Alzheimer



**Unité INSERM 422
Lille**

Valérie Vingtdeux

Le dysfonctionnement du métabolisme de l'APP est l'une des causes de la maladie d'Alzheimer. La dégradation de l'APP entraîne la production du peptide Abéta (responsable des dépôts amyloïdes) et de l'AICD (qui serait essentiel à la signalisation cellulaire). Au cours de cette thèse financée par l'association France Alzheimer, nous avons recherché les facteurs qui pourraient réguler la production du peptide Abéta et de l'AICD ainsi que les mécanismes qui interviendraient dans la dégradation de l'AICD (ce dernier est diminué au cours de la maladie d'Alzheimer).

Au total, notre travail devrait permettre une meilleure compréhension des mécanismes régulant le métabolisme de l'APP, plus particulièrement celui de la production du peptide Abéta. De plus, nos résultats sur la régulation (production et dégradation) de l'AICD devraient aider à mieux comprendre quel pourrait être son rôle dans la régulation génique.

Pour une phénoménologie juridique de la maladie d'Alzheimer



CERAP - Paris
Centre d'étude et de recherche
sur l'Administration publique

Géraldine Aïdan

Alors que la maladie d'Alzheimer devient un objet de préoccupation sociétale et politique, elle n'est pas encore, en tant que telle, objet de droit. Ainsi, et malgré la spécificité des symptômes, le phénomène Alzheimer ne bénéficie pas d'une reconnaissance spécifique et globale en droit.

C'est au détour de tel ou tel texte juridique, en fonction de telle ou telle caractéristique que la maladie et les malades sont saisis par une catégorie juridique (ce sera, par exemple, en tant que «personne âgée et dépendante» ou «handicapée psychique» que le malade sera perçu). Il en résulte une appréhension juridique éclatée, par éclipses (on songe à l'image du kaléidoscope de catégories juridiques applicables selon les cas).

Dès lors, l'ambition de cette recherche est d'identifier par une approche phénoménologique l'ensemble de ces catégories juridiques qualifiant le malade et la maladie. Sur le plan scientifique, cette problématique permet de s'interroger sur le fondement de la reconnaissance de droits à une catégorie juridique spécifique d'individus.

Plus généralement, cette recherche vise à cerner «l'identité» juridique du malade d'Alzheimer afin d'améliorer sa (re)connaissance et sa prise en charge concrètes.

Le langage dans le cas de la maladie d'Alzheimer : contributions aux études linguistiques de la relation entre le langage et la mémoire



**UMR 5191 ICAR - Lyon (France)
UNICAMP-IEL (Brésil)**

Fernanda Miranda da Cruz

Dans le cadre de la linguistique interactionnelle qui s'intéresse aux pratiques par lesquelles les acteurs sociaux accomplissent les activités dans lesquelles ils sont engagés avec d'autres, cette thèse se concentre sur l'étude des relations entre le langage et la mémoire ainsi que sur le fonctionnement social-cognitif de la mémoire et des processus linguistiques impliqués dans les cas de la maladie d'Alzheimer.

L'intérêt scientifique de ce projet est de contribuer à une connaissance du langage tel qu'il est effectivement utilisé en contexte par les patients à différents stades de la maladie. L'observation des pratiques langagières en interaction permettra de compléter ou de revisiter les résultats présents dans la littérature à ce sujet en soulignant des détails relevant de la spécificité de l'oral en interaction et des emplois situés et multimodaux (concernant les gestes, les regards, les postures du corps).

Dépistage de la maladie d'Alzheimer par les médecins généralistes et accessibilité des consultations mémoire



**Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales
Paris**

Claire Scodellaro

La maladie d'Alzheimer est fortement sous-diagnostiquée en France, ce qui constitue un problème de santé publique impliquant la qualité de vie des malades et de leur entourage. En effet, un retard au diagnostic est à l'origine, du côté des malades, d'une réduction majorée de leur autonomie, d'institutionnalisations plus précoces et non désirées, voire de décès prématurés. Du côté de l'entourage familial, l'incompréhension des comportements du parent malade et le défaut de soutien institutionnel accroissent leur souffrance.

L'objet de notre recherche est de mettre en évidence les obstacles à un dépistage efficace de cette pathologie en nous focalisant sur l'accessibilité des soins et les acteurs primordiaux que constituent les médecins généralistes du fait de leurs contacts fréquents avec les personnes âgées. Leurs connaissances et représentations du vieillissement «normal» ou «pathologique» ainsi que les obstacles tenant à leurs conditions d'exercice seront analysés par le biais d'entretiens. Quant à l'accessibilité des soins, elle fera l'objet d'une recherche statistique portant sur la population dépistée dans les consultations mémoire.

L'ASSOCIATION FRANCE ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées touchent à l'heure actuelle 850 000 personnes en France. L'Association France Alzheimer, seule association reconnue d'utilité publique dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, soutient les familles des malades, informe l'opinion et les pouvoirs publics, contribue à la recherche et forme les bénévoles et les professionnels de santé depuis 1985. Présente dans toute la France à travers ses 105 associations départementales, elle compte 90 000 adhérents et donateurs.

Pour plus d'informations : www.francealzheimer.org

mémoire
souvenir
espérer
oublier



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

**ASSOCIATION
FRANCE ALZHEIMER**
www.francealzheimer.org

France Alzheimer et Maladies Apparentées

Union Nationale des Associations Alzheimer

21, boulevard Montmartre - 75002 Paris
Tél. : 01 42 97 52 41