



pour le cerveau." Dans le même ordre d'idées, elle évoque l'activité physique comme un rempart pour ralentir les premiers symptômes de la maladie, la surveillance de l'hypertension artérielle "à partir de 45 ans" et la lutte contre l'obésité.

“
Les noix, noisettes
ou amandes
sont très bonnes
pour le cerveau.”

SANDRINE ANDRIEU, PRÉSIDENTE
DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DE
"FRANCE ALZHEIMER" ET
PROFESSEUR EN SANTÉ PUBLIQUE
AU CHU DE TOULOUSE

Sans pour autant l'expliquer, le lien entre dépression et maladie d'Alzheimer est une réalité. Un sommeil perturbé, le manque d'initiative, "tout le cortège de signes qui entourent la dépression", sont autant de facteurs à identifier pour une prise en charge précoce. Car lorsque la dépression n'est pas, ou insuffisamment, traitée, elle devient une cause "aggravante de démence". Enfin, si à l'échelle individuelle, on peut lutter pour retarder Alzheimer, il est un facteur plus difficilement modifiable : la pollution. "Des travaux récents ont montré que la pollution atmosphérique aurait pour conséquence de moins bonnes performances cognitives." Toujours est-il que ces "facteurs cumulés" expliquent 40% des causes de la maladie. Sans oublier l'âge qui reste le principal facteur de risque. Même si le "mode de vie anti-Alzheimer" ne garantit pas le risque zéro, "quelques années supplémentaires en bonne santé", c'est toujours ça de gagné.

Florence COTTIN

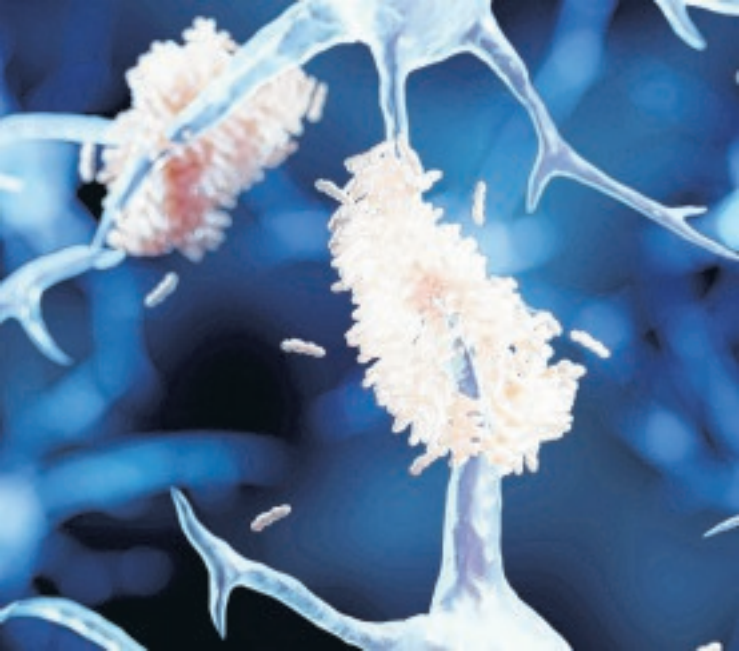
Le diagnostic : le grand enjeu de la recherche marseillaise

Entre déconvenues et échecs, de nouvelles avancées sont venues booster le moral des scientifiques. À Marseille, dans l'un des plus gros laboratoires français, on décrypte les mécanismes de la maladie pour mettre au point un test de dépistage.

C'est une course contre la montre qui se joue. D'un côté, la maladie d'Alzheimer qui reste de loin la maladie neurodégénérative la plus fréquente (60% des cas environ) et dont la prévalence devrait encore augmenter en raison du vieillissement de la population. De l'autre, une communauté scientifique qui cherche, par tous les moyens, à ralentir sa progression. Pour preuve les quelque 180 essais cliniques disséminés dans le monde et la centaine de molécules actuellement testées. En France, comme ailleurs, les travaux engagés par la recherche ne cessent de se multiplier. À Marseille, plusieurs études sont menées au sein de l'Institut de NeuroPhysiopathologie (INP), créé en 2018 sous la tutelle du CNRS et d'Aix-Marseille université. Les six équipes qui bossent à temps plein dans ce "gros" laboratoire français de recherche sur Alzheimer, tentent de percer quelques secrets de cette maladie neurologique. "Elle est le résultat d'une accumulation d'éléments à la fois environnementaux et génétiques. On découvre aujourd'hui de plus en plus de gènes susceptibles d'augmenter le risque de déclarer la maladie", indique François Devred, directeur de l'INP.

"Un rayon d'espoir"

Après quelques décennies d'expérimentations souvent décevantes, il affirme qu'aujourd'hui,



Les plaques amyloïdes accumulées sur des neurones dans le cerveau sont l'une des plus importantes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. /PHOTO DR

il y a "un rayon d'espoir." Même s'il ne faut pas "s'attendre à un médicament miracle" qui réduira tous les problèmes, "la recherche est sur la bonne voie", promet-il. En témoignent les travaux engagés par ces équipes. Parmi les axes à l'étude, le rôle de l'horloge circadienne (notre horloge biologique de 24 heures) sur la maladie d'Alzheimer. De précédents travaux, ont déjà établi qu'un cycle perturbé est associé à l'apparition de maladies comme le diabète ou le cancer. "La question se pose aussi avec les maladies neurodégénératives. Par notre approche, on essaie de démontrer que l'altération du rythme circadien est une des causes de la maladie", détaille Santiago Rivera, responsable des équipes Alzheimer à l'INP. Sur la paillasse, les scientifiques s'intéressent aux métalloprotéases matricielles, des protéines particulièrement impliquées

dans la maladie. "Nous testons actuellement des molécules capables d'inhiber les produits toxiques que les métalloprotéases matricielles produisent. Les premiers résultats sont assez encourageants", dit-il.

"Certains travaux sur le cancer peuvent être transposés à cette maladie"

D'autres tentent de trouver l'ouverture de la barrière entourant le cerveau et réputée "infranchissable" pour y amener directement les traitements. "Certains travaux sur le cancer peuvent être transposés à cette maladie. C'est le cas avec ceux étudiés par la biotech marseillaise Vect-Horus qui développe des vecteurs permettant d'assurer le passage des médicaments du sang vers le tissu nerveux. Cette distribution de molécules thérapeutiques aura forcément plus d'impact sur des maladies difficiles à traiter comme la

Si les travaux marquent des points, à quand une possible application chez l'homme?

maladie d'Alzheimer." Reste l'essai qui suscite beaucoup d'espoir chez ces scientifiques : la mise au point d'un test sanguin permettant de mettre en évidence une "signature Alzheimer". François Devred s'en explique : "On a développé cette approche pour la cancérologie. Cette aide au diagnostic fonctionne bien. On souhaite la transposer pour Alzheimer. On collecte des échantillons de plasma chez les patients atteints d'Alzheimer et on regarde s'il y a un profil spécifique. À terme, on vise la possibilité de détecter précocement la maladie ou, en tout cas, de classer les différentes maladies neurodégénératives qui se ressemblent. C'est une aide précieuse pour le médecin dans le diagnostic. Nos premiers retours semblent solides."

"On ne peut pas vendre encore du rêve"

Si les travaux marquent des points, à quand une possible application chez l'homme? Peut-on espérer un dépistage organisé dans quelques années? François Devred s'en défend. "Il faut être prudent. Si on a un diagnostic précoce, il faut pouvoir donner une solution thérapeutique efficace derrière sinon on risque d'effoler la population. C'est tout l'enjeu de nos recherches. Même s'il y a de l'espoir, on ne peut pas vendre encore du rêve."

F.C.

TRAITEMENT

Des voies thérapeutiques porteuses d'espoir ?

Après deux décennies sans traitements actifs sur la maladie et autant d'espoirs déçus, 2024 pourrait enfin s'imposer comme l'année Alzheimer. Deux molécules attendent leur mise sur le marché en France. Elles sont réservées aux formes débutantes ou légères.

Annoncées depuis des mois, deux nouvelles molécules devraient être bientôt disponibles en Europe, sous réserve de validation par l'agence européenne du médicament (EMA) puis par la Haute Autorité de Santé (HAS) en France. "Ça frémit, se réjouit le Pr Mathieu Ceccaldi, neurologue à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM) et responsable du Centre Expert Mémoire Alzheimer Régional Paca Ouest. Les premières réponses des deux agences interviendraient, dans le meilleur des cas d'ici la fin de l'été. Ces deux nouvelles molécules, des anticorps monoclonaux, ont passé les essais thérapeutiques avec succès." Pour preuve, le lecanemab, produit par les laboratoires Eisai et Biogen a déjà obtenu le feu vert aux États-Unis et



Le Pr Mathieu Ceccaldi, neurologue à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille. /PHOTO DR

au Japon et le donanemab du laboratoire Lilly est en cours d'évaluation à la FDA, l'agence américaine du médicament.

"Il ne faut pas y voir un traitement miracle qui stoppera le déclin cognitif" Malgré cette attente forte, Mathieu Ceccaldi nuance. "Il ne faut pas y voir un traitement miracle qui stoppera le déclin

cognitif. L'action de ces deux thérapeutiques est de ralentir sa progression. Après 18 mois de traitement, on gagne environ 4 mois. C'est peu mais c'est déjà ça." La clé de cette avancée : une meilleure connaissance du rôle central joué par la protéine amyloïde dans la maladie. "Le mécanisme de l'anticorps est de neutraliser la protéine amyloïde présente dans le cerveau en se fixant dessus puis de le nettoyer. Les effets symptomatiques ne sont pas immédiats. Le mécanisme agit dans le temps."

Des médicaments à ne pas "mettre dans toutes les mains"

Au risque de décevoir, tous les patients ne seront pas éligibles à ces traitements. "Si pour la première fois, on a des médicaments qui agissent sur l'un des mécanismes d'Alzheimer, ils ne seront pas à mettre dans toutes les mains", tempère Mathieu Ceccaldi. Seront exclus d'emblée, des patients porteurs d'un gène qui est un facteur de risque important dans le développement de la maladie d'Alzheimer. La raison, une menace majeure d'effets secondaires. Autre condition d'exclusion : les personnes sous anticoagulants. "La prudence s'impose, ces molécules vont être réservées à des patients autonomes

ayant une forme légère de la maladie et ne présentant pas de risques vasculaires importants."

L'arrivée de ces nouvelles molécules dynamise le domaine de la recherche

Pour le professionnel, le succès de l'année 2024 repose aussi sur les dernières technologies permettant un diagnostic plus fin. "On a un arsenal de plus en plus efficace. Outre la ponction lombaire pour doser des biomarqueurs dans le liquide cérébro-spinal, nous bénéficions aussi d'une imagerie médicale plus performante." C'est le cas avec la scintigraphie (ou PET-scan) cérébrale à l'amyloïde utilisé, depuis peu, pour réaliser le bilan des troubles de la mémoire et des maladies neurodégénératives du cerveau. "C'est une évolution très récente. Utilisé jusqu'ici dans le cadre de la recherche, on a obtenu une autorisation dans le cadre des soins courants. L'atout de ce scanner spécifique est d'écarter le diagnostic de Maladie d'Alzheimer chez des patients ayant des troubles de la mémoire pourtant avérés." Et de conclure : "On ne va pas se plaindre. Après des années de disette, l'arrivée de ces nouvelles molécules dynamise le domaine de la recherche sur la maladie d'Alzheimer."

F.C.