



MÉDICAMENTS CONTRE LA MALADIE D'ALZHEIMER, AUJOURD'HUI ET DEMAIN

L'hypothèse amyloïde, publiée en 1992, affirme que la protéine bêta-amyloïde, principale composante des plaques dans le cerveau des patients atteints d'Alzheimer, est responsable de la maladie, car elle entraîne la formation de fibrilles de tau, la mort des cellules et donc la démence. Trente ans plus tard, trois médicaments ciblent cette protéine.

Bêta-amyloïde et tau en bref

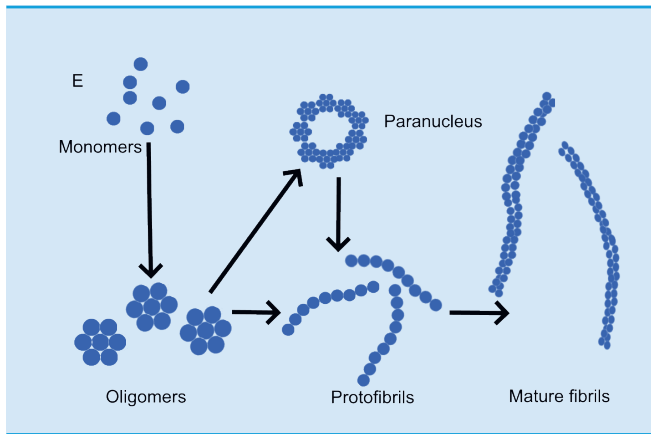
La bêta-amyloïde est issue du clivage d'une protéine naturellement présente dans l'organisme, l'APP. Les fragments de bêta-amyloïde qui en résultent (monomères) se combinent pour former des oligomères. Ceux-ci s'agglomèrent et constituent des enchevêtrements appelés fibrilles, puis des plaques. Les plaques contiennent en outre une forme modifiée de la bêta-amyloïde - le N3-pyroglytamate - jugée particulièrement dangereuse pour les cellules cérébrales. La bêta-amyloïde entraîne la mutation de la protéine tau en une forme toxique qui produit des fibrilles dans les cellules cérébrales. La recherche explore encore la façon dont la protéine tau et les différentes formes de bêta-amyloïde détruisent les cellules dans le cerveau.

Des anticorps comme stratégie pour éliminer la bêta-amyloïde

Depuis que l'hypothèse amyloïde a été formulée, les efforts visent à éliminer la bêta-amyloïde dans le cerveau. Les dépôts étant trop diffus, le recours à la chirurgie n'est pas possible - d'où l'emploi d'anticorps. Les anticorps sont produits par le système immunitaire. Ils se lient aux agents pathogènes et aux corps étrangers et permettent aux cellules immunitaires d'identifier et de détruire ceux-ci. Ils peuvent aussi être utilisés comme médicaments, une pratique courante en oncologie. Les cellules immunitaires dans le cerveau pourraient ainsi détruire la bêta-amyloïde liée aux anticorps.

Trois médicaments porteurs d'espoir

La liste des anticorps ciblant la bêta-amyloïde qui n'ont pas passé le cap des études cliniques est longue. Le professeur Scheltens, spécialiste du domaine, explique: «Ce n'est pas étonnant. La possibilité d'identifier clairement la bêta-amyloïde dans le cerveau des patients au moyen de l'imagerie médicale n'existe que depuis 2004. Par rapport à l'oncologie, la recherche sur la démence n'en est qu'à ses balbutiements.» Une



percée a enfin eu lieu en 2021 : l'Agence américaine des médicaments (FDA) a autorisé pour la première fois un anticorps ciblant la bêta-amyloïde. L'Aducanumab lie les plaques; son efficacité a été contrôlée dans deux études de phase 3. L'une d'elles a débouché sur des résultats négatifs; l'autre fait état d'un ralentissement de la maladie de 20 % environ chez les personnes atteintes d'un Alzheimer léger. L'Agence européenne des médicaments n'a pas autorisé le médicament, les risques étant jugés trop importants par rapport aux bénéfices. La fabricant Biogen a retiré sa demande de mise sur le marché en 2022.

Les résultats d'une étude de phase 3 avec une autre substance active, le Lecanemab, ont été publiés en septembre 2022. Le Lecanemab s'attaque avant tout aux fibrilles de bêta-amyloïde et ralentirait d'environ 30 % le déclin cognitif chez les personnes présentant des troubles légers. Cela signifie que le médicament prolonge la phase des symptômes peu importants d'environ 7,5 mois. Un net recul de la bêta-amyloïde a pu être constaté. Le Lecanemab a lui aussi entraîné des effets secondaires, quoique moins fréquents que l'Aducanumab. Le médicament a été autorisé par la FDA aux États-Unis en juillet 2023; il est commercialisé sous le nom de Leqembi et coûte 26500 dollars pour une année. Commentaire du professeur Philip Scheltens, Alzheimer Center, Clinique Universitaire de l'Université Libre d'Amsterdam: « Ici encore, il faut comparer avec l'oncologie. Bon nombre de médicaments contre le cancer sont nettement plus chers et ne prolongent souvent la vie que de quelques mois. » L'EMA et Swissmedic n'ont pas homologué le Leqembi pour l'instant.

Les résultats d'une étude de phase 3 sur l'efficacité d'un troisième anticorps, le Donanemab, ont été publiés en mai de cette année. Le Donanemab cible le N3-pyroglytamate. C'est lui qui a obtenu les meilleurs résultats à ce jour, avec un ralentissement du déclin cognitif de 35 % et des effets secondaires un peu plus rares (24 %). Le feu vert de la FDA est attendu d'ici à la fin de l'année.

Bilan de la situation

Après des décennies de recherche, on dispose désormais de trois anticorps capables de ralentir la progression de la maladie, toutefois uniquement au stade des troubles cognitifs légers. Cela montre qu'un traitement précoce, avant l'apparition des premiers symptômes, revêtera une importance cruciale à l'avenir. Les gouvernements sont par conséquent appelés à mettre en place des systèmes de dépistage de l'Alzheimer. La recherche s'intéresse actuellement aux biomarqueurs afin de déceler la maladie le plus tôt possible. Les effets secondaires sont également au centre de l'attention, des décès ayant été enregistrés dans les études de phase 3. Selon le professeur Scheltens, « il serait en fait possible de contrôler efficacement les effets secondaires en assurant la surveillance systématique des patientes et patients. Par ailleurs, il est important que les médecins pèsent les avantages et les inconvénients de ces médicaments dans chaque cas particulier. »

Perspectives

Des douzaines d'autres substances actives sont à l'étude. La recherche porte aussi bien sur les anticorps que sur les petites molécules, voire la thérapie génique. Bien des approches visent à éliminer la bêta-amyloïde ou à empêcher la formation des plaques. Mais les scientifiques explorent également des pistes très différentes, car de nombreux spécialistes s'accordent à dire que la maladie a des causes multifactorielles. Des inflammations chroniques jouent sans doute aussi un rôle déterminant, à l'instar du bilan énergétique des cellules. Pour le professeur Scheltens, les petites molécules contre différentes formes de bêta-amyloïde, les vaccins contre la bêta-amyloïde et la thérapie génique sont particulièrement prometteuses. Cette dernière permettrait notamment de réparer des variants de gènes qui favorisent l'Alzheimer.



Prof. Dr. Philip Scheltens

Le traitement de la maladie d'Alzheimer n'en est encore qu'à ses débuts. Il est réjouissant de constater qu'il est possible de freiner quelque peu le déclin des capacités cognitives grâce aux anticorps dans les cas légers. Ce ralentissement offre des moments de vie précieux aux personnes touchées tout en diminuant le fardeau pour les proches. Un vaste travail de recherche reste néanmoins nécessaire à différents niveaux pour pouvoir traiter efficacement, voire prévenir l'Alzheimer à l'avenir.



DES ESPACES EXTÉRIEURS QUI APPORTENT UN PLUS

Spécialisé dans la démence, le centre Sonnweid à Wetzikon ZH peut offrir un chez soi à 174 pensionnaires. Le concept de logement et d'encadrement est adapté en fonction du stade de la maladie et propose trois formes d'hébergement différentes ainsi qu'un service de soins semi-aigus pour les personnes qui requièrent une prise en charge particulière et une structure de jour et de nuit qui offre un accueil à la journée ou durant les vacances pour soulager les proches aidants. Le principal objectif est de permettre des moments de bonheur



malgré une maladie grave et évolutive. L'accent est mis sur les relations humaines et la proximité dans l'encadrement, les soins et le traitement – autant d'éléments déterminants pour que les pensionnaires se sentent bien et en sécurité. L'environnement revêt également une importance fondamentale. De nombreuses personnes atteintes de démence sont très agitées et ne tiennent pas en place. Il est donc indispensable d'avoir des structures qui leur permettent de bouger afin de leur garantir une certaine autonomie et de limiter le recours aux médicaments. Au Sonnweid, tout est conçu pour faciliter la vie des personnes concernées: structures ouvertes, rampes au lieu d'escaliers, espaces sans barrières ni obstacles. Bien des pensionnaires font usage de la possibilité de déambuler dans tout le bâtiment. Les jardins occupent aussi une place



Dr Markus Baumgartner

importante. La transition entre l'intérieur et l'extérieur s'opère en douceur; elle permet aux pensionnaires de sortir sans qu'ils se heurtent à un cul-de-sac. Le chemin n'a pas de fin; il décrit des boucles dans le parc. Le long des sentiers, on peut s'asseoir pour faire une pause et se détendre. Des places ombragées (pavillon ou pergola) incitent à s'attarder. Un ruisseau court dans le jardin, des grenouilles coassent dans un étang et un doux murmure s'élève de jeux d'eau. Les chemins sont

CHÈRE LECTRICE, CHER LECTEUR,

Il ne s'écoule pratiquement pas un jour sans que les médias parlent de la démence. Deux articles ont particulièrement retenu mon attention il y a peu.

Dans le premier, un homme encore jeune évoquait son Alzheimer dans un quotidien. La stigmatisation dont cette maladie fait manifestement toujours l'objet aujourd'hui me laisse songeuse. Comment donc cela est-il possible? Aucune personne atteinte de démence n'a choisi ce destin. Il faut que cela change! Pour ce faire, il est nécessaire d'intensifier la sensibilisation. Et c'est là que j'en viens au deuxième article, qui m'a réjouie au plus haut point.

L'école primaire de Bottighofen (TG) lance cette année un projet pilote sur la vieillesse et la démence. Il s'agit d'un cours intitulé «Ce que je devrais savoir de ma grand-mère», conçu par des spécialistes en collaboration avec la *terzStiftung*, une organisation qui s'engage en faveur des seniors. Nous vous en dirons plus dans le prochain numéro de nos Synapsis News.

Je profite de l'occasion pour remercier les innombrables personnes qui contribuent, sous une forme ou une autre, à éveiller la sympathie et la compréhension pour les personnes atteintes de démence et leurs proches.

Merci infiniment de votre soutien!

Corinne Denzler
Directrice





bordés de fleurs parfumées, de buissons et d'arbres. Des insectes voltigent, des oiseaux gazouillent. Les pensionnaires, seuls ou accompagnés de leurs proches, s'arrêtent, observent, s'asseyent ou continuent leur promenade. On bavarde ou on savoure le silence de la nature. Les espaces extérieurs stimulent et relaxent; ils servent de lieux de rencontre aux résidents, mais aussi à leur entourage. Bien des personnes atteintes de démence profitent de cette liberté de mouvement qui les rend plus calmes et plus heureuses. Le mouvement et la nature sont des sources de vie essentielles.

SOUTENIR UNE BONNE CAUSE TOUTE UNE VIE ET AU-DELÀ

Que restera-t-il de moi? Que pensera-t-on de moi quand je ne serai plus de ce monde? Que puis-je laisser à la génération suivante?

Ces questions, beaucoup se les posent. Pourtant, 25 % seulement de la population helvétique a réglé sa succession, alors même que le testament est l'unique moyen de répartir et de transmettre ses biens à sa

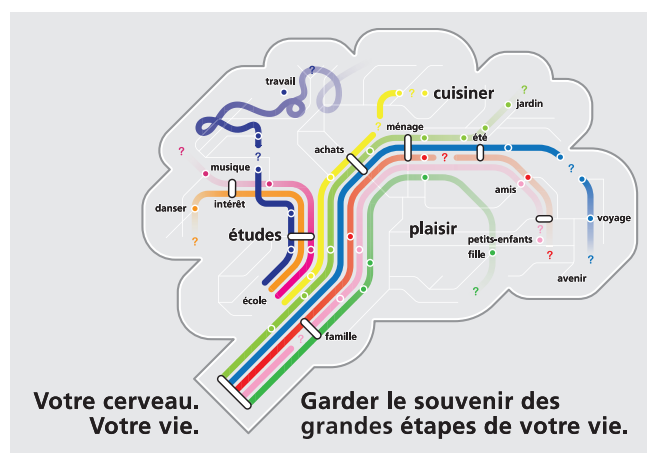
convenance quand on souhaite avantager, outre ses enfants, ceux de son ou sa partenaire, des amis ou une organisation d'utilité publique.

D'après les estimations, la Suisse comptera 315400 personnes atteintes de démence en 2050. Malheureusement, il n'existe toujours aucun traitement contre cette maladie. C'est pourquoi la recherche a besoin de votre

soutien. Ce n'est qu'avec votre aide qu'il sera possible de stopper la démence un jour et de protéger les générations futures des affections neurodégénératives. En couchant la Recherche Démence Suisse sur votre testament, vous faites un geste qui vous survivra.

Vous trouverez de plus amples informations sur le thème de la prévoyance sur notre site internet <https://www.recherche-demence.ch/fr/donations/>. Vous pouvez également commander notre guide sur les legs à l'adresse info@demenz-forschung.ch.

Si vous préférez un conseil personnel, Monsieur Matthias Durrer est là pour vous répondre au **044 271 35 11**.



La recherche contre l'oubli

D'utilité publique, la Recherche Démence Suisse - Fondation Synapsis soutient la recherche sur les démences et en particulier sur la maladie d'Alzheimer en Suisse. Elle contribue ainsi dans une large mesure à l'amélioration du diagnostic et du traitement de la maladie d'Alzheimer et d'autres formes de démence dans un proche avenir.

Impressum

Synapsis News, Édition octobre 2023 | N° 4

Éditrice

Recherche Démence Suisse - Fondation Synapsis
Paraît 4 à 6 fois par an.

Recherche Démence Suisse - Fondation Synapsis

Josefstrasse 92, CH-8005 Zurich, +41 44 271 35 11
www.recherche-demence.ch, info@demenz-forschung.ch

Compte de dons :

IBAN: CH31 0900 0000 8567 8574 7



INVITATION À MEET THE RESEARCHERS À GENÈVE

Lors de Meet the Researchers à Genève, les chercheurs que nous soutenons présenteront leurs projets et feront le point sur l'actualité du monde de la recherche sur la démence.

**13 novembre 2023 de 17h00 à 19h00,
au Campus Biotech à Genève**

Vous trouverez plus d'informations et l'inscription sous le lien suivant :

www.recherche-demence.ch/evenements.

Vous pouvez également vous inscrire par e-mail info@demenz-forschung.ch ou par téléphone au 044 271 35 11.

