

# Dossier Alzheimer :

## Contexte économique et état de la recherche

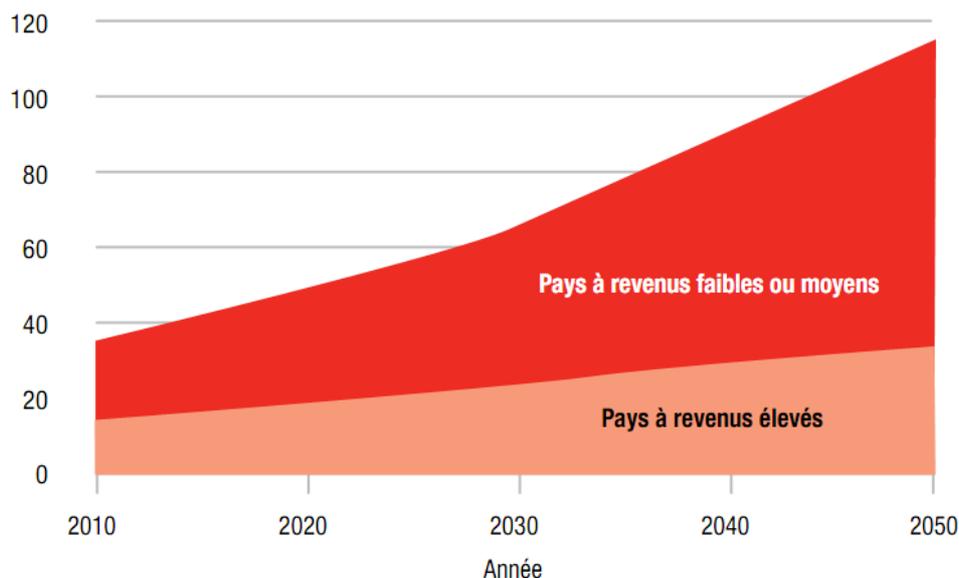
<b>1. INTRODUCTION, ELEMENTS DE CONTEXTE .....</b>	<b>2</b>
<b>2. LE MARCHÉ.....</b>	<b>3</b>
<b>3. LA R&amp;D .....</b>	<b>4</b>
A.    PHYSIOPATHOLOGIE ET CIBLES THERAPEUTIQUES .....	4
i. <i>Agir sur la symptomatologie .....</i>	5
ii. <i>Cibler le processus pathologique lui même .....</i>	6
iii. <i>Favoriser la neuroprotection .....</i>	6
iv. <i>Lutter contre les facteurs de risques vasculaires .....</i>	7
B.    LES PRODUITS EN COURS DE DEVELOPPEMENT .....	8
C.    LES ACTEURS.....	12
i. <i>Les industries pharmaceutiques .....</i>	12
ii. <i>Les sociétés de biotechnologie .....</i>	12
iii. <i>Les acteurs publics.....</i>	13
<b>4. PERSPECTIVES EN SANTE PUBLIQUE.....</b>	<b>14</b>

## 1. Introduction, éléments de contexte

Avec l'augmentation de l'espérance de vie et l'accélération du vieillissement de la population dans les pays industrialisés, nous assistons à un développement des maladies liées au vieillissement. Parmi ces maladies, les démences et plus particulièrement la maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer est la principale cause de démence chez les personnes âgées. C'est une maladie neurodégénérative qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions intellectuelles et plus particulièrement de la mémoire et qui s'accompagne de troubles du comportement.

En 2010, on estime à 35,6 millions<sup>1</sup> le nombre de personnes vivant avec une démence dans le monde. Ce chiffre devrait atteindre 65,7 millions en 2030 et 115,4 millions en 2050<sup>1</sup>. Près des 2/3 des personnes atteintes de démences vivent dans des pays à revenus faibles et moyens.<sup>1</sup> (Figure 1)<sup>2</sup>

Figure 1 **La croissance du nombre de personnes atteintes de démence (en millions) dans les pays à revenus élevés, ainsi que dans les pays à revenus faibles et moyens**



Concernant la maladie d'Alzheimer, environ 25 millions de personnes dans le monde sont atteintes et 6 millions en Europe. En France, en 2010, le nombre de cas de démence est évalué entre 750 000 et 850 000 cas selon les études.<sup>3</sup> D'ici 2025, ce chiffre devrait atteindre 1 800 000.<sup>3</sup> Parmi les malades, 450 000 sont suivis médicalement dont 300 000 bénéficient d'une prise en charge au titre des ALD (affections longue durée).<sup>4</sup> La prévalence de cette maladie augmente avec l'âge.

<sup>1</sup> World Alzheimer report 2010-Alzheimer's disease international - <http://www.alz.co.uk/research/worldreport/>

<sup>2</sup> World Alzheimer report 2009-Alzheimer's disease international - <http://www.alz.co.uk/research/worldreport/>

<sup>3</sup> <http://www.fondation-alzheimer.org/content/%C3%A9pid%C3%A9miologie>

<sup>4</sup> [http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier\\_de\\_presse\\_Plan\\_Alzheimer22022011.pdf](http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier_de_presse_Plan_Alzheimer22022011.pdf)

Selon l'étude PAQUID (1988-2001), l'affection touche plus de femmes que d'hommes puisqu'au delà de 75 ans, les proportions sont de 13,2 % pour les hommes et de 20,5 % pour les femmes. Au-delà de 85 ans, la prévalence s'accroît de manière exponentielle avec une proportion de 25 % de sujets atteints.<sup>5</sup>

La fréquence et la gravité de la maladie, ainsi que les projections pour les années à venir, justifient pleinement l'investissement majeur de l'industrie pharmaceutique dans cette aire thérapeutique.

## 2. Le marché

La maladie d'Alzheimer est une des maladies les plus coûteuses pour les économies des pays développés. Le coût total mondial estimé pour les démences est de 604 milliards de dollars en 2010<sup>1</sup>. Environ 70% de ces dépenses se font en Europe de l'ouest et en Amérique du Nord.

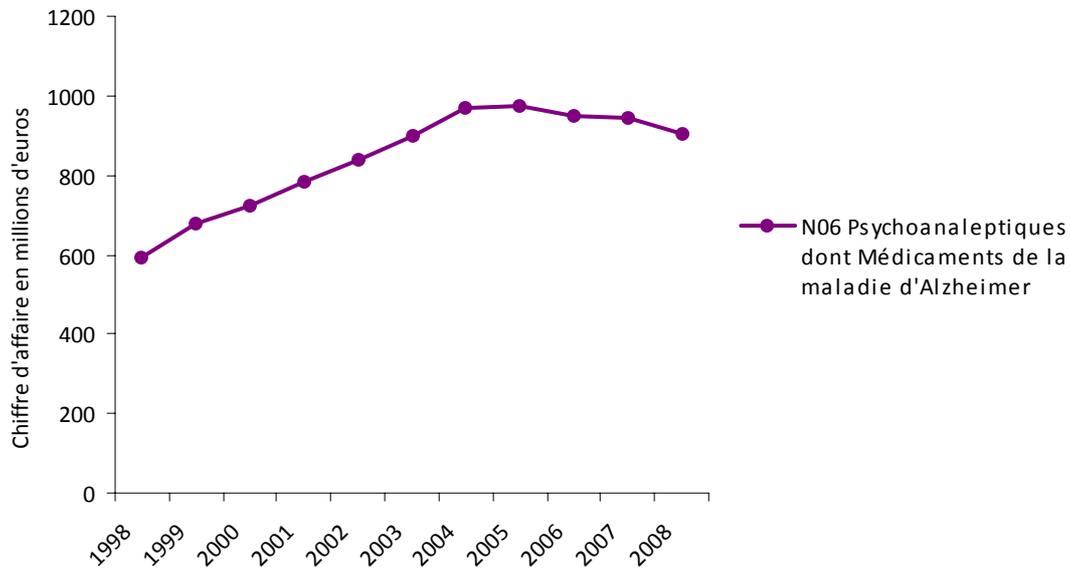
Actuellement, quatre médicaments sont disponibles en France dans le traitement symptomatique de la maladie. Trois médicaments anticholinestérasiques, dont les principes actifs sont le donépézil (Aricept® du laboratoire Eisai), la galantamine (Reminyl® de Janssen Cilag) et la rivastigmine (Exelon® de Novartis), sont prescrits aux stades légers, modérés et modérément sévères. Ces médicaments empêchent la dégradation de l'acétylcholine par la cholinestérase. Un quatrième médicament, dont le principe actif est la mémantine (Ebixa® de Lundbeck), est prescrit à un stade modérément sévère ou sévère de la maladie. Ce médicament facilite l'action du glutamate.

Les ventes des médicaments de la maladie d'Alzheimer (anticholinestérasiques, N06DA) ont longtemps contribué à la croissance de la classe N06 des psychoanaleptiques. Cette classe comprend les antidépresseurs (N06A), les psychostimulants, agents utilisés en cas de trouble d'hyperactivité et de manque d'attention et nootropiques (N06B), les psycholeptiques et psychoanaleptiques en association (N06C) et les médicaments anti-démence (N06D). Cependant, depuis 2008 les ventes de ces médicaments ont diminué en valeur et en quantité (Figure 2). Ceci n'est pas attribuable aux génériques car aucun n'était commercialisé en 2008.

---

<sup>5</sup> <http://www.francealzheimer.org/pages/combattre-alzheimer/info-recherche-prevalence.php>

### Evolution des ventes de psychoanaleptiques



**Figure 2 : Evolution du chiffre d'affaires (en millions d'euros) des ventes (officine & hôpital) des psychoanaleptiques (N06) en France entre 1998 et 2008<sup>6</sup>**

En 2005, le coût annuel par patient était estimé à 22 099 euros<sup>7</sup> dont 26 % en dépenses médicales.

## 3. La R&D

Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement pour guérir la maladie ni même stopper sa progression. Les anticholinestérasiques peuvent cependant freiner l'évolution de la maladie en atténuant les pertes de mémoire, du langage et du raisonnement. Les principaux traitements spécifiques de la maladie sont les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les antagonistes du NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Aucun vaccin n'est pour le moment commercialisé. Les autres traitements sont des traitements non spécifiques qui modifient le comportement sans s'attaquer à la maladie elle-même.

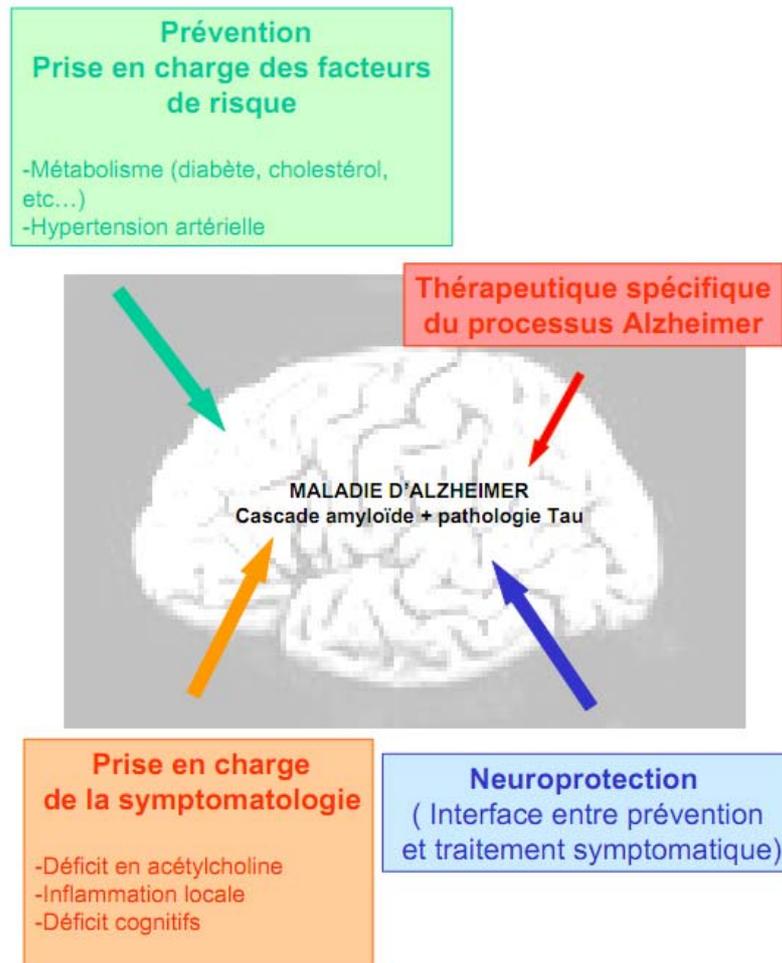
### a. Physiopathologie et cibles thérapeutiques

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la présence de deux types de lésions cérébrales : les plaques amyloïdes (accumulation de peptide bêta amyloïde (A $\beta$ ) 42 dans les espaces intercellulaires) et la dégénérescence neurofibrillaire (accumulation de protéine Tau anormalement phosphorylée dans les neurones).

<sup>6</sup> Source : AFSSAPS, Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France, 1998-2008, 10<sup>ème</sup> édition, mai 2010

<sup>7</sup> <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i2454.asp>

Alors que les produits sur le marché sont peu nombreux, les cibles thérapeutiques potentielles sont multiples et font l'objet d'importants efforts de recherche, tant au niveau académique, qu'industriel. Il existe 4 axes pour les cibles thérapeutiques. (Figures 3 et 4)



**Figure 3 : Axes de thérapies pour la maladie d'Alzheimer**

**i. Agir sur la symptomatologie**

Il s'agit, à un stade déjà avancé de la pathologie, de mettre en œuvre des moyens capables de compenser certains déficits cognitifs engendrés par la maladie. Ce sont aujourd'hui des produits utilisés en pratique clinique.

**- Déficit en acétylcholine :**

A côté des molécules déjà sur le marché, à savoir 3 inhibiteurs de l'acétylcholine estérase (ARICEPT®, EXELON®, REMINYL®) et un antagoniste du N-méthyl-D-aspartate (EBIXA®), d'autres inhibiteurs d'acétylcholine estérase, capables de compenser ce déficit sont en développement. Des agonistes des récepteurs muscariniques, nicotiques, stimulateurs de la production d'acétylcholine sont aussi en développement.

- Autres voies métaboliques liées à la cognition :

Avec les antagonistes des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) qui s'opposent à une accumulation de glutamate. Action sur la mémoire avec les antagonistes des canaux calciques et les agonistes des récepteurs AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxyl-5-méthyl-4-isoxazole-propionate) ; Action sur récepteurs GABA (acide gamma-aminobutyrique).

- Inflammation locale :

Le principe consiste à lutter contre l'inflammation locale pour tenter de limiter la destruction neuronale avec des anti-inflammatoires non stéroïdiennes (AINS). Cette voie reste encore à explorer.

## ii. Cibler le processus pathologique lui même

Il s'agit d'œuvrer sur le processus pathologique lui même pour une thérapeutique curative. Ces traitements vont agir sur les voies pathologiques connues de la maladie d'Alzheimer : peptide A $\beta$  et protéine Tau. Nombre d'entre elles sont en cours d'essai chez l'homme :

- Certaines molécules ont une action en amont de la production du peptide A $\beta$ 42 : en inhibant les sécrétases  $\beta$  et gamma qui sont responsables de la production de ce peptide.
- D'autres agissent directement sur le peptide A $\beta$ 42 : il s'agit de vaccins, d'anticorps monoclonaux ou d'agents neutralisant (SALA : Selective Amyloid Lowering Agent).
- Certaines molécules empêchent la formation de la plaque amyloïde : en fixant les glycosaminoglycanes nécessaires à la formation de la plaque, en chélatant des ions impliqués dans la formation de la plaque, ou encore en la détruisant.

Pour le processus dégénératif impliquant la protéine Tau, des recherches sont en cours, les cibles étudiées étant les enzymes responsables de l'hyperphosphorylation des protéines Tau.

## iii. Favoriser la neuroprotection

Ces molécules sont en fait à l'interface entre une thérapeutique de prévention (car elles retardent l'apparition des lésions neuronales) et une thérapeutique symptomatique (car leur objectif est de ralentir l'évolution de la maladie).

On peut classer ces neuroprotecteurs en fonction de leur stratégie d'action :

- Stratégies basées sur le blocage des événements causaux d'une cytotoxicité ou impliqués dans la mort neuronale : action sur les ROMs (Reactive Oxygen Metabolite) à potentiel destructeur ou action sur le stress oxydant avec les IMAO.
- Stratégies fondées sur la stimulation de processus protecteurs « endogènes » potentiellement déficitaires avec des hormones, des facteurs de croissance qui miment les effets neurotrophiques et qui stimulent ainsi la survie neuronale.
- Stratégies réparatrices avec les thérapies cellulaires et la thérapie génique.

#### iv. Lutter contre les facteurs de risques vasculaires

La maladie d'Alzheimer est une maladie multifactorielle. A côté de l'âge et des antécédents familiaux, d'autres facteurs ont été identifiés au travers de différentes études épidémiologiques. Un certain nombre de facteurs de risques vasculaires, notamment développés à un âge moyen de la vie ont été retrouvés qui augmentent la probabilité de développer une maladie d'Alzheimer : hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, obésité, sédentarité. La prévention de ces facteurs bénéficie d'une large panoplie de molécules qui ont démontré leur efficacité depuis des années dans la lutte contre le risque cardiovasculaire et pourraient également retarder ou réduire le risque neurodégénératif.

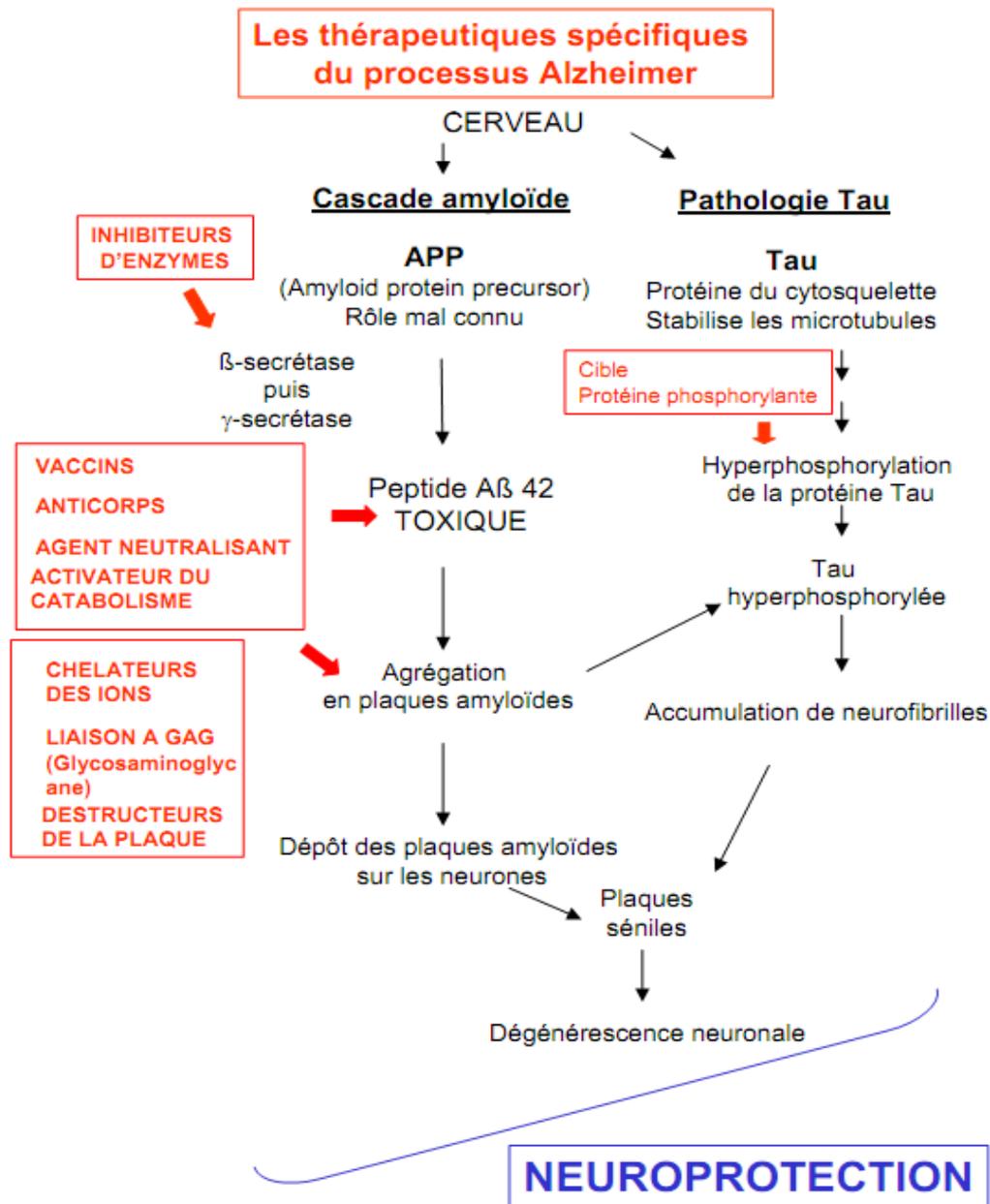


Figure 4 : Les thérapeutiques spécifiques de la maladie d'Alzheimer

## b. Les produits en cours de développement

D'après des recherches basées sur les pipelines des industries pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologies et dans la base de données des essais cliniques « clinical trials »<sup>8</sup>, il y a 6 programmes précliniques, 32 molécules en phase I, 29 molécules en phase II et 11 molécules en phase III. Le détail des molécules en développement pour la maladie d'Alzheimer se trouve dans le tableau ci-dessous.

Les données qui figurent dans ce tableau ont été colligées entre Janvier 2011 et Mai 2011 à partir d'informations publiques. Aucune modification ou vérification d'actualité n'a été effectuée pour ces données.

Laboratoire	Produit	Mécanisme d'action	PC <sup>9</sup>	Ph I	Ph II	Ph III	Source
Abbott	ABT-384				1		clinicaltrials.gov
	ABT-288				1		
Accera	AC-1204				1		clinicaltrials.gov
Affiris AG	Affitope AD02	Vaccin			1		<a href="http://www.affiris.com/html/en/technologie/pipeline.html">http://www.affiris.com/html/en/technologie/pipeline.html</a>
	Affitope AD03	Vaccin		1			clinicaltrials.gov
	Affitope AD01			1			
Allon Therapeutics	Davunetide intranasal (AL-108)	peptide neuroactif			1		<a href="http://allontherapeutics.com/">http://allontherapeutics.com/</a>
	AL-309		1				
Alzprotect	AZP2006		1				<a href="http://alzprotect.com/en/research-and-development/portfolio.htm">http://alzprotect.com/en/research-and-development/portfolio.htm</a>
Aphios	APH-0703	Activateur potentiel de la PKC			1		<a href="http://www.aphios.com/pipeline/pipeline_index.htm">http://www.aphios.com/pipeline/pipeline_index.htm</a>
Archer Pharmaceuticals	ARC029	Réduit l'amyloïde bêta soluble		1			<a href="http://archerpharmaceuticals.com/products&amp;research.html">http://archerpharmaceuticals.com/products&amp;research.html</a>
	ARC031	Réduit l'amyloïde bêta soluble		1			
Archer Pharmaceuticals	ARC050	Inhibiteur BACE	1				<a href="http://archerpharmaceuticals.com/products&amp;research.html">http://archerpharmaceuticals.com/products&amp;research.html</a>
	ARC069	Inhibiteur de la gamma sécrétase	1				
AstraZeneca	AZD1446	Agoniste du récepteur neuronal alpha4/beta2			1		<a href="http://www.astrazeneca.com/Research/Our-pipeline-summary">http://www.astrazeneca.com/Research/Our-pipeline-summary</a>
	AZD5213	H3AN		1			
Astellas	ASP0777			1			<a href="http://www.astellas.com/en/ir/library/medical.html">http://www.astellas.com/en/ir/library/medical.html</a>
Avineuro Pharmaceuticals	AVN 101	Antagoniste du récepteur 5-HT6			1		<a href="http://www.avineuro.com/pipeline/">http://www.avineuro.com/pipeline/</a>
	AVN 322	Antagoniste du récepteur 5-HT6		1			

<sup>8</sup> <http://www.clinicaltrials.gov/>

<sup>9</sup> PC : Préclinique, Ph I : Phase I, Ph II : Phase II, Ph III : Phase III, En : Enregistrement

Laboratoire	Produit	Mécanisme d'action	PC <sup>10</sup>	Ph I	Ph II	Ph III	Source
Bayer	BAY 85-8101	Imagerie, tomographie par émission de positons		1			clinicaltrials.gov
	Florbetaben (BAY94-9172)	Imagerie, tomographie par émission de positons				1	
Baxter	Gammagard IVIg	Anticorps anti amyloïde bêta				1	clinicaltrials.gov
Biotie therapies	SYN120	Antagoniste du récepteur 5-HT6		1			<a href="http://www.biotie.com/en/product_and_development/development_pipeline">http://www.biotie.com/en/product_and_development/development_pipeline</a>
BMS	BMS-708163	Inhibiteur de la gamma sécrétase			1		clinicaltrials.gov
Chiesi	CHF 5074	Inhibiteur de la gamma sécrétase		1			clinicaltrials.gov
Ceregene	CERE-110	Vecteur AAV-NGF			1		clinicaltrials.gov
Eisai	E2609			1			<a href="http://www.eisai.com/research/index.html">http://www.eisai.com/research/index.html</a>
	BAN2401	Anticorps anti amyloïde bêta		1			
	E2212	Inhibiteur de la gamma sécrétase		1			
	E2020				1		
Elan	ELND005	Inhibiteur de l'agrégation de la bêta amyloïde			1		<a href="http://www.elan.com/rd/drugs_in_development/product_pipeline.asp">http://www.elan.com/rd/drugs_in_development/product_pipeline.asp</a>
	ELND007	Inhibiteur de la gamma sécrétase					
EnVivo Pharmaceuticals	EVP-6124	Agoniste du récepteur nicotinique alpha7			1		<a href="http://www.envivopharma.com/template/5_5_1.html">http://www.envivopharma.com/template/5_5_1.html</a>
	EVP-0962	Modulateur de la gamma-sécrétase	1				
ExonHit Therapeutics	EHT 0202	Modulateur du récepteur GABA a et inhibiteur de PDE4			1		<a href="http://www.exonhit.com/therapeutics/pipeline">http://www.exonhit.com/therapeutics/pipeline</a>
GlaxoSmithKline	933776	Anticorps monoclonal		1			<a href="http://www.gsk.com/investors/pp_pipeline_standard.htm">http://www.gsk.com/investors/pp_pipeline_standard.htm</a>
	239512	Antagoniste de l'histamine H3			1		
	742457	Antagoniste de 5HT6			1		
Genentech	MABT5102A	Anticorps monoclonal humanisé anti amyloïde bêta		1			<a href="http://www.gene.com/gene/pipeline/status/">http://www.gene.com/gene/pipeline/status/</a>
Humanetics	NIC5-15	Inhibiteur de la gamma sécrétase			1		<a href="http://www.humaneticscorp.com/itrium/visit?path=A1xeb4x1y1xfce1x65y1xfd4x1x65">http://www.humaneticscorp.com/itrium/visit?path=A1xeb4x1y1xfce1x65y1xfd4x1x65</a>
Intellect Neurosciences	Oxigon	Inhibiteur de la formation des agrégats de bêta amyloïde		1			<a href="http://www.intellectns.com/">http://www.intellectns.com/</a>
	Antisenilin	Vaccin anti amyloïde bêta				1	
Ipsen	EGb 761					1	<a href="http://www.ipsen.com/fr/accueil-r-d">http://www.ipsen.com/fr/accueil-r-d</a>

<sup>10</sup> PC : Préclinique, Ph I : Phase I, Ph II : Phase II, Ph III : Phase III, En : Enregistrement

Laboratoire	Produit	Mécanisme d'action	PC <sup>11</sup>	Ph I	Ph II	Ph III	Source
Lilly	LY450139	Inhibiteur de la gamma sécrétase				1	<a href="http://investor.lilly.com/pipeline.cfm">http://investor.lilly.com/pipeline.cfm</a>
	Solanezumab	Anticorps anti amyloïde bêta				1	
		Inhibiteur BACE		1			
Lundbeck	Lu AE58054	Antagoniste du récepteur 5-HT <sub>6</sub>			1		<a href="http://lundbeck.com/">http://lundbeck.com/</a>
Medivation	Dimebon	Inhibiteur de la cholinestérase et des récepteurs à la NMDA				1	<a href="http://www.medivation.com/product-pipeline">http://www.medivation.com/product-pipeline</a>
Merck	MK3328	PET imaging agent		1			<a href="http://www.merck.com/research/pipeline/home.html">http://www.merck.com/research/pipeline/home.html</a> <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>
	V950			1			
Mithridion	MCD-386CR			1			<a href="http://mithridion.com/pipeline.html">http://mithridion.com/pipeline.html</a>
Nanotherapeutics	PRX-3140	Agoniste 5-HT <sub>4</sub>			1		<a href="http://www.nanotherapeutics.com/products_pipeline.php">http://www.nanotherapeutics.com/products_pipeline.php</a>
Novartis	CAD106	Vaccin			1		<a href="http://www.novartis.fr/recherche/pipeline.shtml">http://www.novartis.fr/recherche/pipeline.shtml</a>
Pfizer	PF-05236812 (AAB-003)			1			<a href="http://www.pfizer.com/research/product_pipeline/product_pipeline.jsp">http://www.pfizer.com/research/product_pipeline/product_pipeline.jsp</a>
	PF-05212377 (SAM-760)			1			
	PF-04995274			1			
	PF-04360365 (ponezumab)	Anticorps monoclonal humanisé anti amyloïde bêta			1		
	SAM-531 (PF-05212365)				1		
	PF-04494700	Agoniste RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts)			1		
	Bapineuzumab	Inhibiteur de la bêta amyloïde				1	
	Latrepirdine	Modulateur MpTp				1	
Prana Biotechnology	PBT2	Inhibiteur de l'interaction métaux, amyloïde bêta dans les synapses			1		<a href="http://www.pranabio.com/">http://www.pranabio.com/</a>
QR Pharma	Bisnorcymserine	Inhibiteur de la synthèse d'APP		1			<a href="http://qrpharma.com/bisnor.html">http://qrpharma.com/bisnor.html</a>
	Posiphen® tartrate capsules	Inhibiteur AAP		1			
Resverlogix	RVX-208	Facilite la production endogène de Apo-I		1			<a href="http://resverlogix.com/product_development/product_pipeline.html">http://resverlogix.com/product_development/product_pipeline.html</a>

<sup>11</sup> PC : Préclinique, Ph I : Phase I, Ph II : Phase II, Ph III : Phase III, En : Enregistrement

Laboratoire	Produit	Mécanisme d'action	PC <sup>12</sup>	Ph I	Ph II	Ph III	Source
Roche	RG1450 (gatenerumab)	Anticorps anti amyloïde bêta			1		<a href="http://www.roche.com/research_and_development/pipeline/roche_pharma_pipeline.htm">http://www.roche.com/research_and_development/pipeline/roche_pharma_pipeline.htm</a>
	RG7412	Anticorps monoclonal anti amyloïde bêta		1			
Sanofi Aventis	SAR110894	Antagoniste de H3			1		<a href="http://www.sanofi-aventis.com/recherche_innovation/rd_en_bref/rd_en_bref.asp">http://www.sanofi-aventis.com/recherche_innovation/rd_en_bref/rd_en_bref.asp</a>
SK Chemicals	SK-PC-B07M					1	clinicaltrials.gov
Sonexa therapeutics	ST101	Composé dérivé de l'azaindolinone			1		<a href="http://sonexa.com/research-development.html">http://sonexa.com/research-development.html</a>
Targacept	TC-5619-238	Agoniste du récepteur nicotinique alpha-7		1			<a href="http://www.targacept.com/wt/page/pipeline">http://www.targacept.com/wt/page/pipeline</a>
Takeda	TAK-065	Amplificateur de la neurorégénération		1			<a href="http://www.takeda.fr/takeda_pipeline.php">http://www.takeda.fr/takeda_pipeline.php</a>
Theravance	TD-5108	Agoniste de 5HT4		1			<a href="http://theravance.com/">http://theravance.com/</a>
TorreyPines Therapeutics	NGX267	Agoniste du récepteur muscarinique M1	1				clinicaltrials.gov
Toyama chemical	T-817MA	Composant neurotrophique et neuroprotectant			1		<a href="http://www.toyama-chemical.co.jp/en/rd/pipeline/index.html">http://www.toyama-chemical.co.jp/en/rd/pipeline/index.html</a>
TransTech Pharma	HPP-854	Inhibiteur de BACE-1		1			<a href="http://www.ttpharma.com/">http://www.ttpharma.com/</a>
United Biomedical	UB-311	Vaccin		1			<a href="http://www.unitedbiomedical.com/Four_Links/Default.asp?Classify_SN=2">http://www.unitedbiomedical.com/Four_Links/Default.asp?Classify_SN=2</a>
		Total	6	32	28	10	

Ces dernières années, plusieurs molécules ont été arrêtées précocement dans leur développement pour cause d'effets indésirables ou de manque d'effet. C'est notamment le cas du groupe Elan qui a suspendu en 2008 une phase II portant sur le vaccin ACC-001 (composé d'un fragment de 7 acides aminés du peptide bêta-amyloïde, conjugué à la protéine vectrice CRM, Cross Reactive Material) après l'apparition d'un effet secondaire grave chez un patient. La même année, Myriad Genetics a arrêté le développement de Flurizan® (tarenflurbil) après échec de ce composé dans une étude de phase III dans la maladie d'Alzheimer au stade précoce. En 2009, Elan et Wyeth ont arrêté l'évaluation de la dose la plus élevée de bapineuzumab (anticorps monoclonal humanisé qui cible la protéine bêta- amyloïde) dans une étude de phase III portant sur des patients atteints de formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer. Quelques mois plus tard, Elan a arrêté l'évaluation des deux doses les plus élevées de ELND005 en phase II dans la maladie d'Alzheimer après observation d'effets indésirables et en particulier de décès. En 2010, Eli

<sup>12</sup> PC : Préclinique, Ph I : Phase I, Ph II : Phase II, Ph III : Phase III, En : Enregistrement

Lilly a arrêté le développement de semagacestat (inhibiteur de la gamma secrétase) à la suite de l'analyse préliminaire de résultats de phase III défavorable.

Selon le Wall Street Journal, les phases cliniques d'un médicament pour le système nerveux central prennent environ 8 ans et 2 ans pour être approuvé contre 6,5 et 1,3 pour un traitement cardiovasculaire. De plus, seuls 8,2 % des nouveaux médicaments approuvés concernent l'aire thérapeutique du système nerveux central. La recherche de nouveaux médicaments pour les maladies neuropsychiatriques est compliquée, en témoigne le faible taux des nouveaux médicaments approuvés pour cette aire thérapeutique. Concernant la maladie d'Alzheimer, cette recherche est encore plus compliquée.

La recherche clinique dans la maladie d'Alzheimer soulève plusieurs difficultés. Beaucoup de molécules en développement montrent des manques d'effets mais on ne peut pas imputer ces échecs uniquement aux molécules. Le recrutement des patients alors que la maladie est à un stade trop avancé ou un manque de recul entre l'effet de diminution des plaques amyloïdes et l'amélioration des symptômes peuvent en être la cause. L'inclusion des patients dans les études cliniques peut être fait précocement grâce aux biomarqueurs mais celle-ci est toujours délicate concernant le recueil du consentement. Le choix des critères (symptômes, modification de la pathologie...) constitue une autre difficulté de la recherche clinique dans la maladie d'Alzheimer.

### **c. Les acteurs**

#### **i. Les industries pharmaceutiques**

Pfizer est la société la plus active avec 8 molécules en développement. En seconde position, on retrouve Lilly et Eisai avec 4 molécules en développement. Il y a actuellement 9 essais cliniques en cours en France dans ce domaine et 2 non encore débutés. 9 ont pour promoteur des industries pharmaceutiques.<sup>13</sup>

#### **ii. Les sociétés de biotechnologie**

De nombreuses sociétés de biotechnologie sont impliquées dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer. Pour la plupart, les efforts se concentrent sur la découverte de biomarqueurs et sur la mise au point de tests de diagnostic précoce. Parmi les sociétés françaises actives dans ce domaine, on peut citer COVALAB (société Lyonnaise qui propose des kits de détection pour les agrégats protéiques cérébraux), ICDD (qui travaille sur la découverte de biomarqueurs), Innovative Health Diagnostic (dont le projet DiagAlz a permis la mise au point de tests de dépistage réalisés par simple prise de sang avant même l'apparition de la maladie) et enfin MP Biomedicals qui travaille sur le développement de kits de diagnostics.

Exonhit, société de biotechnologie axée sur la médecine personnalisée a lancé cette année clarusDx<sup>®</sup>, un test sanguin d'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Il

---

<sup>13</sup> pour le détail des essais : <https://icrepec.afssaps.fr/Public/listEssai.php>

détecte dans le sang des biomarqueurs spécifiques de la maladie. Le marquage CE a été annoncé en mars dernier par Exonhit. Ce test doit être mis à disposition sur le marché du diagnostic clinique *in vitro* en France puis dans certains pays de l'Union Européenne.

### iii. Les acteurs publics

La maladie d'Alzheimer est une priorité de santé publique pour la France. En février 2008, le plan Alzheimer 2008-2012 a été lancé. Ce plan se décline en 44 mesures regroupées en 3 axes majeurs : améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, mieux connaître pour agir et mobiliser pour un enjeu de société. Ce plan prévoit un investissement public sur 5 ans de 1,6 milliards d'euros<sup>14</sup> répartis comme suit : 1,2 milliard pour le volet social, 200 millions d'euros pour le volet médical et 200 millions d'euros pour le volet recherche. L'objectif principal de ce plan est la construction d'un parcours médicalisé pour chaque malade, depuis le diagnostic jusqu'à la prise en charge.

A l'occasion du 3<sup>ème</sup> anniversaire du plan le 22 février 2011, un bilan a été établi. 104 projets de recherche sont en cours, ils sont financés à hauteur de 72 millions d'euros et couvrent les domaines de la recherche fondamentale, clinique et thérapeutique ainsi que les nouvelles technologies et les sciences humaines et sociales. Parmi ces projets, une trentaine vise à comprendre les mécanismes à l'origine de la maladie dont une dizaine sur le peptide amyloïde et la protéine Tau. 35 sont des programmes de recherche clinique et translationnelle qui ont notamment pour objectif de mettre au point des outils pour un diagnostic et une prise en charge précoces.

Une cohorte nationale MEMENTO a été officiellement lancée. Celle-ci suivra pendant 5 ans 2 300 patients présentant des signes cliniques – notamment des troubles de mémoire – pouvant évoquer une forme débutante de la maladie d'Alzheimer ou une maladie apparentée. MEMENTO vise deux objectifs principaux. Le premier consiste à mieux comprendre la maladie afin d'accélérer le développement de nouveaux traitements. Le deuxième objectif de MEMENTO est d'être une plateforme nationale pour le développement de projets de recherche.

Pour plus de détails sur le plan et les différentes mesures : <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/>

En juin 2008, le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche a créé la Fondation Alzheimer pour mettre en œuvre le volet Recherche du Plan national. La Fondation Alzheimer assure la programmation des recherches sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées ; elle est hébergée par l'Inserm et rattachée à l'ITMO Neurosciences, Sciences cognitives, Neurologie, Psychiatrie. Plus de 100 projets de recherche diversifiés sont soutenus par le plan dont près de 30 projets en recherche fondamentale et 35 projets de recherche translationnelle.

La Fondation pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer (IFRAD) fédère les recherches sur la maladie d'Alzheimer et a créé la première banque tissulaire nationale

---

<sup>14</sup> <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/>

dédiée à la recherche sur la maladie d'Alzheimer. La fondation soutien L'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A), pôle de référence de l'AP-HP, ouvert en septembre 2010 qui constituera une grande base nationale de données cliniques.

Depuis 2009, Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) a été créée pour rassembler les grands acteurs en sciences de la vie et de la santé en France. La recherche académique française a été restructurée en ITMO (Institut Thématique Multi-Organismes) afin de favoriser les interactions avec la recherche privée. L'ITMO Neurosciences, Sciences cognitives, Neurologie, Psychiatrie a ainsi été créé afin de favoriser, soutenir et renforcer les recherches dans le domaine des neurosciences.

La France possède un certain nombre d'équipes assurant une production scientifique. La plupart de ces équipes portent le label Inserm et sont souvent en partenariat avec les Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) et le CNRS. Selon le rapport 2009-2010 de l'Observatoire national de la recherche sur la maladie d'Alzheimer (ONRA qui pour rappel a été créé lors du précédent plan 2004-2007), 87 équipes travaillent sur la maladie d'Alzheimer. En 2008, la part des publications françaises sur la maladie d'Alzheimer est du même ordre de grandeur que la part française dans l'ensemble des publications, tous pays et toutes thématiques soit 3.2% (179 publications).

Des essais sont actuellement en cours dans deux CHU français. Au CHU de Toulouse, une étude sur la prévention alliant alimentation spécifique, activité physique et stimulation de la mémoire et une étude d'imagerie multimodale. Au CHU de Nîmes, une étude d'évaluation des performances de l'imagerie cérébrale pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

## 4. Perspectives en santé publique

La maladie d'Alzheimer est un défi pour la société française car plus d'un million de personnes en seront atteintes d'ici les prochaines années. Il est donc indispensable de diagnostiquer cette maladie au plus tôt pour permettre une prise en charge précoce. A l'heure actuelle, au stade léger de la maladie, les symptômes sont sous évalués dans 30 à 50 % des cas. Cette période de la maladie mérite donc une attention particulière au regard des opportunités de prise en charge thérapeutique. Dans la plupart des cas, le diagnostic est établi chez des sujets présentant déjà des symptômes de démence à un stade modéré de la maladie. Selon une étude <sup>15</sup> parue en 2005 dans *The International Journal of Clinical Practice*, le temps moyen pour poser un diagnostic en France est estimé à 24 mois. Les symptômes n'étant pas développés à un stade précoce de la maladie, le diagnostic est souvent faussé ou confondu avec d'autres maladies neurologiques.

Pour palier ce manque : les biomarqueurs. Ce sont des paramètres qui peuvent être mesurés de manière objective et qui servent d'indicateurs d'un processus biologique normal, d'un processus pathologique ou de réponse à une intervention thérapeutique. Pour la maladie d'Alzheimer, des biomarqueurs génétiques (allèle epsilon 4 du gène de

---

<sup>15</sup> Bond J, Stave C, Sganga A, O'Connell B, Stanley RL. Inequalities in dementia care across Europe: key findings of the Facing Dementia Survey. *Int J Clin Pract Suppl* 2005;146:8-14.

l'apolipoprotéine E), biologiques (dosage dans le liquide céphalorachidien de Abeta 40, Abeta 42, tau et phospho-tau), d'imagerie (IRM, PET, SPECT) et neurophysiologiques (anomalies électrophysiologiques) ont été proposés.

L'utilisation des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer permet le diagnostic précoce de la maladie et offre ainsi l'opportunité d'une prise en charge thérapeutique avant l'apparition des symptômes. Ces biomarqueurs peuvent également constituer des critères d'inclusion et d'exclusion dans les essais cliniques. Ainsi, les populations incluses seront plus homogènes ce qui permettrait d'accélérer la découverte de nouveaux traitements. Enfin, les biomarqueurs constituent un outil indispensable au développement de la médecine personnalisée pour la maladie d'Alzheimer.

L'imagerie est, à terme, un outil stratégique pour le diagnostic. La France s'est d'ailleurs dotée d'un centre d'imagerie national. Le CEA (Commissariat à l'énergie atomique) du plateau de Saclay a été retenu pour abriter le centre d'étude et de recherche national consacré au traitement des images et recevra notamment les images cérébrales des patients de la cohorte MEMENTO.