

Pourquoi n'y a-t-il toujours pas de médicament contre la maladie d'Alzheimer ?

La maladie d'Alzheimer est la conséquence d'une lente dégénérescence des neurones. Les mécanismes en cause ne sont toujours pas totalement élucidés et apparaissent particulièrement complexes. D'où la difficulté à trouver des molécules efficaces pour combattre la maladie.

LA MALADIE D'ALZHEIMER

Au cours de la maladie d'Alzheimer, des lésions caractéristiques envahissent progressivement plusieurs régions du cerveau.

Le cortex se recroqueville et endommage les régions associées à la pensée, à la planification et à la mémoire.

Le rétrécissement est particulièrement marqué dans l'**hippocampe**, une région du cortex qui joue un rôle essentiel dans la formation de nouveaux souvenirs.

Les **ventricules**, des espaces remplis de fluide à l'intérieur du cerveau, grossissent.

LES 10 SIGNES

- 1 Troubles de la mémoire
- 2 Difficultés à réaliser des gestes et des actes de la vie courante
- 3 Troubles du langage
- 4 Troubles des fonctions exécutives
- 5 Jugement amoindri
- 6 Difficultés à reconnaître les objets ou les personnes
- 7 Troubles de l'orientation dans le temps et l'espace
- 8 Modifications comportementales
- 9 Changements d'humeur et de personnalité
- 10 Difficultés face aux notions abstraites

Source : illustrations adaptées de fondation-alzheimer.org

Chiffres

225 000

nouveaux cas sont diagnostiqués tous les ans en France (une personne toutes les 3 minutes) ⁽²⁾.

82

c'est le nombre d'essais cliniques en cours à promotion industrielle.

Contexte

- La maladie d'Alzheimer est la maladie neurodégénérative la plus fréquente. On estime que 900 000 personnes en sont atteintes en France ⁽¹⁾.
- Il n'existe aucun traitement susceptible de guérir cette pathologie, qui se manifeste par des troubles de la mémoire, de l'exécution de gestes simples, de l'orientation dans le temps et l'espace, ainsi que par un déclin irréversible des fonctions cognitives.
- Quatre médicaments sont actuellement sur le marché. Il s'agit de traitements symptomatiques spécifiques de la maladie, déremboursés en juin 2018 à la suite d'un avis de la Haute Autorité de santé (HAS), qui a jugé leur efficacité trop modeste au regard des effets indésirables.
- La maladie se caractérise par l'apparition de deux types de lésions présentes bien avant que les premiers signes n'apparaissent : les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire. Ces anomalies envahissent progressivement l'ensemble du cerveau à partir de l'hippocampe, impliqué dans le phénomène de mémorisation, et détruisent les neurones.
Chacune de ces lésions est associée à une protéine : le peptide β -amyloïde pour les dépôts amyloïdes, et la protéine tau phosphorylée pour les dégénérescences neurofibrillaires.
- On sait aujourd'hui que le fait d'avoir fait des études et d'avoir eu une activité professionnelle stimulante, ainsi qu'une vie sociale active, retarde l'apparition de la maladie.
- Les différents plans consacrés à la maladie d'Alzheimer et aux maladies dégénératives ont abouti à la mise en place des consultations mémoire au sein des Maisons de l'autonomie et de l'intégration des malades Alzheimer (MAIA) et de structures comme les accueils de jour ou encore les hébergements temporaires pour améliorer l'accompagnement des malades et des aidants.

Enjeux

● Comprendre les mécanismes de la maladie

Cette étape passe par le développement de modèles expliquant la cascade d'évènements menant à la mort des neurones. Car aujourd'hui, si les lésions responsables sont identifiées, les mécanismes en jeu font encore l'objet de débats au sein de la communauté scientifique.

En effet, on sait que si les lésions sont une condition nécessaire à l'apparition de la maladie, elles ne semblent pas aujourd'hui suffisantes ⁽³⁾. D'autres facteurs, comme une réaction inflammatoire, pourraient également intervenir.

● Dépister la maladie très en amont avant l'apparition des premiers signes

Les chercheurs estiment qu'il faudrait administrer les molécules avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie.

Encore faut-il, pour cela, disposer de moyens de dépistage précoces de la maladie, c'est-à-dire qui permettent de prédire parmi les personnes porteuses de lésions celles qui développeront ou non la maladie.

Cela passera sans doute par la mise au point d'un algorithme analysant les marqueurs biologiques, l'imagerie cérébrale, les prédispositions génétiques ...

● Retarder l'apparition des signes de la maladie de plusieurs années

en incitant la population à rester active physiquement et intellectuellement et en corrigeant les facteurs de risques comme l'hypertension et le diabète.

I Nos Actions

● **Continuer à chercher en dépit d'une cascade d'échecs** : la recherche de médicaments contre la maladie d'Alzheimer s'est avérée extrêmement complexe, et les entreprises du médicament ont subi de nombreux arrêts de médicaments en phase de développement avancés.

La maladie d'Alzheimer est emblématique de ces « trains qui n'arrivent pas » :

- 400 études d'ampleur internationales ont été stoppées en l'espace d'une vingtaine d'années.
- Sur les 117 molécules pour le traitement de la maladie d'Alzheimer faisant actuellement l'objet d'études cliniques, seules 12% d'entre elles sont à un stade avancé de développement.
- La dernière autorisation de mise sur le marché d'un médicament contre la maladie d'Alzheimer remonte à dix-sept ans.

● Une molécule en phase III semble cependant prometteuse : elle serait capable de désactiver une protéine clé de la maladie d'Alzheimer, la bêta-amyloïde, qui s'accumule en plaques dans le cerveau des patients. Une demande d'autorisation de mise sur le marché devrait être déposée en 2020 auprès de l'agence américaine des médicaments, la FDA.

● **Continuer à nouer des partenariats avec de grands centres de recherche**, dont l'ICM (Institut du cerveau et de la moelle) en France, et avec des start up.

Lors des dernières rencontres internationales de biotechnologies (RIB), des accords ont été discutés et certains signés avec des sociétés développant des algorithmes d'intelligence artificielle.

● **Poursuivre les essais cliniques** : actuellement 82 essais cliniques à promotion industrielle sont en cours ⁽⁴⁾

(2). Chiffres Fondation Médéric Alzheimer

(1). Chiffres France Alzheimer 2017.

(3). « Cognitive and neuroimaging parameters and brain amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study », Dubois and al, The Lancet Neurology, February 2018.

(4). Base Innovation du Leem, mars 2019.