

2018-2019

Thèse
pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Comment accélérer l'innovation et le développement de
nouveaux traitements contre la maladie d'Alzheimer ?**

--

**How to speed up innovation and development of new
treatments against Alzheimer's disease?**

DROUET Morgane

Né le 19/10/1993 à Le Mans

Sous la direction de M. Legeay Samuel

Membres du jury

- | Directeur : Legeay Samuel
- | Président : Clere Nicolas
- | Rapporteur : Dr Chauviré Valérie

Soutenue publiquement le :
11 Juin 2019 à 10h30

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) DROUET Morgane déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **10 / 05 / 2019**

REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier Monsieur Samuel Legeay, Maître de conférences en Physiologie et Pharmacocinétique à l'Université d'Angers, qui m'a encadré tout au long de cette thèse. Je tiens à le remercier pour sa disponibilité, ses conseils et sa gentillesse.

J'adresse mes remerciements à Monsieur Nicolas Clere, enseignant-chercheur à l'Université d'Angers et professeur de pharmacologie et sciences du médicament, pour m'avoir gentiment orienté vers Monsieur Samuel Legeay afin qu'il soit mon directeur de thèse et pour avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Je tiens aussi à remercier le Dr Chauviré Valérie, neurologue au Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, qui a bien voulu faire partie de mon jury et être examinatrice.

Un grand merci à Sophie Viollet, Consultante principale UE/International en réglementation à Eli Lilly (United Kingdom), pour son soutien et pour avoir accepté de répondre à mes questions.

Je souhaite également remercier l'une de mes meilleures amies, Léa Tracol, Chargée de projets Education, pour avoir gentiment accepté de relire et corriger ma thèse ainsi que pour ces conseils.

Enfin, je souhaite remercier mes parents, particulièrement ma maman, ma sœur et mes ami(e)s pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de ces longues années d'études et lors de la rédaction de cette thèse.

Table des matières

.....	1
LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	9
1. La maladie d'Alzheimer	11
1.1. Généralités.....	11
1.2. Epidémiologie	11
1.2.1. Au niveau mondial	11
1.2.2. La maladie d'Alzheimer en France en quelques chiffres	12
1.3. Physiopathologie.....	12
1.3.1. Différentes hypothèses	13
a) Hypothèse de la cascade β-amyloïde.....	13
b) Hypothèse de la protéine tau	15
c) Hypothèse des dommages neuronaux cholinergiques.....	15
a) L'inflammation et le dysfonctionnement de la mitochondrie	16
b) Le stress oxydatif.....	17
c) L'hypométabolisme du glucose	18
1.3.2. Les principaux symptômes liés :	18
a) A la mémoire.....	19
b) Au langage.....	19
c) Aux fonctions exécutives	19
d) A la reconnaissance et aux gestes.....	19
e) Aux troubles affectifs et du comportement.....	20
1.4. Principaux facteurs de risques.....	20
1.4.1. Les facteurs non modifiables	20
a) L'âge.....	20
b) La génétique.....	20
1.4.2. Les facteurs plus ou moins modifiables	22
a) Le développement, l'éducation et l'occupation	22
b) Facteurs liés au mode de vie	23
c) Principaux facteurs psychologiques	24
a) Facteurs métaboliques	25
1.5. Prévention de la maladie.....	25
1.6. Diagnostic	26
1.6.1. L'imagerie structurelle (IRM).....	27
1.6.2. L'imagerie fonctionnelle.....	27
1.6.3. Vers de nouvelles approches pour aider à diagnostiquer la maladie	27
a) L'imagerie moléculaire	28
b) Les biomarqueurs	29
c) Profilage génétique	29
d) Analyse de sang et d'urine.....	30
1.7. Traitements médicamenteux actuellement disponibles	31
1.7.1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	31
1.7.2. Antagoniste des récepteurs NMDA	32
1.8. Limites des traitements actuels.....	32

2.	Accélération de la recherche et du développement de nouveaux traitements : principaux challenges et solutions apportées	32
2.1.	Le manque de connaissances scientifiques sur la maladie	33
2.1.1.	Vers une meilleure compréhension de la physiopathologie	34
a)	Le projet AETIONOMY	34
b)	Le projet PHAGO	35
c)	Le projet PRISME.....	36
d)	Le projet ADAPTED	37
2.2.	Le manque d'investissement dans la recherche et le développement	38
2.2.1.	Vers une plus grande visibilité d'Alzheimer comme un problème de santé publique majeur et vers des investissements croissants.....	39
a)	Le sommet du G8 en 2013	39
b)	Le plan d'action globale 2017-2025 de l'OMS.....	40
c)	Le projet JPND - Recherche sur les maladies neurodégénératives	41
2.3.	L'environnement des essais cliniques inadapté	43
2.3.1.	Vers une amélioration des études cliniques	44
a)	Le projet EPAD.....	44
b)	Outil de simulation des essais cliniques (CTS)	46
c)	Le projet AMYPAD	48
d)	Le projet Pharma-Cog.....	48
2.3.2.	Vers une amélioration du recrutement des patients dans les essais cliniques	49
a)	Le projet MOPEAD.....	50
b)	Le rôle des professionnels de santé	51
c)	Les registres de la maladie d'Alzheimer	51
d)	Le rôle de la participation d'un partenaire dans les essais cliniques	52
2.3.3.	Vers une amélioration de la détection, du suivi de la maladie et de l'efficacité d'un traitement	53
a)	Les outils d'évaluation cliniques	53
b)	Le rôle des biomarqueurs.....	55
c)	Les critères d'efficacité dans les études cliniques	56
2.4.	L'environnement réglementaire inadapté	59
2.4.1.	La révision de la guideline de l'EMA concernant l'investigation clinique des médicaments pour le traitement de la maladie d'Alzheimer	59
2.4.2.	Vers une optimisation des phases de développement et d'évaluation des médicaments.....	61
a)	Le PRIME (PRiority Medicines).....	62
2.5.	Le manque de collaboration et du partage des données	65
2.5.1.	Vers une amélioration de la collaboration et du partage des données	65
a)	Le projet EMIF	65
b)	ROADMAP & Big data	66
c)	Le nouveau règlement sur les essais cliniques	68
d)	La lettre de soutien de Mr Guido Rasi.....	69
3.	Où en est-on aujourd'hui ?	71
3.1.	Pipeline des molécules en développement.....	71
3.1.1.	Focus sur les molécules de phase 2 et 3	73
3.1.2.	Arrêt de plusieurs essais de phases 3 en 2018 et début 2019	74
3.2.	Estimation des prochaines molécules potentiellement sur le marché	78
3.3.	Nouvelle hypothèse émergente concernant l'origine de la maladie	80
3.3.1.	L'hypothèse pathogène/infectieuse	80

a) Le virus de l'herpes.....	80
b) La bactérie <i>Porphyromonas gingivalis</i>	80
DISCUSSION GENERALE	82
CONCLUSION	86
BIBLIOGRAPHIE.....	88
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	96
TABLE DES TABLEAUX.....	97
ANNEXE 1 : TRADUCTION DES TEMOIGNAGES	98
DROUET MORGANE	1

Liste des abréviations

Ach	Acétylcholine
ADAS-Cog	<i>COGnitive Subscale of the Alzheimer Disease Assessment Scale</i>
ADI	<i>Alzheimer Disease International</i>
ADL	<i>Activities of Daily Linving</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APP	Protéine précurseur de l'amyloïde
APOE	Apolipoprotéine E
BACE 1	<i>Beta-site APP cleaving enzyme 1 – β-sécrétase</i>
BADL	<i>Basic activities of daily living</i>
CAR-T	<i>Chimeric antigen receptor: Récepteur antigénique chimérique</i>
CDK-5	Protéine kinase dépendante de la cycline
CE	Commission Européenne
CTS	<i>Clinical trial simulation</i>
EFPIA	Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMIF	<i>European Medical Information Framework : Cadre Européen d'information médicale</i>
EPAD	<i>European prevention of Alzheimer's dementia consortium : Consortium Européen de prévention de la démence liée à l'Alzheimer</i>
FDG	Fluorodésoxyglucose
GSK-3	Glycogène-synthase-kinase-3
HMA	<i>Heads of Medicines Agency</i>
IADL	<i>Intrumental activities of daily living</i>
IDE	<i>Insulin degrading enzyme</i>
IMI	<i>Innovative Medicines Initiatives</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IWG	<i>International working group: Groupe de travail international</i>
JPND	<i>EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research : Programme commun de l'UE – Recherche sur les maladies neurodégénératives</i>
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination : Mini examen d'état mental</i>
NFTs	<i>Neurofibrillary tangles : Enchevêtrement neurofibrillaire</i>
NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartique
NO	Oxyde nitrique
NOS	Oxyde nitrique synthase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PKA	Protéine kinase dépendante de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc)
PRIME	<i>PRiority Medicines Scheme</i>
PSE1	Presenilin 1
PSE2	Presenilin 2
RWE	<i>Real Word Evidence : données issues de la vie réelle</i>
ROS	Espèce réactive de l'oxygène
SAP kinases	Stress-activated kinase
SNC	Système nerveux central

SNP	Système nerveux périphérique
SPs	Plaques séniles
TEP	Tomographie par émission de positons
UE	Union Européenne

INTRODUCTION

De nos jours, la maladie d'Alzheimer constitue l'un des défis les plus importants dans le monde. Elle fait partie des rares maladies encore incurables malgré sa découverte il y a des décennies et ne cesse de croître de façon exponentielle avec l'âge.

Les progrès scientifiques et technologiques évoluent constamment et rapidement, et avec le développement de l'intelligence artificielle, la technologie va même au-delà des capacités humaines. Les avancées scientifiques permettent de mettre au point des traitements spectaculaires, par exemple, en août 2018, l'Agence Européenne du Médicament a, pour la première fois en Europe, autorisé la mise sur le marché des deux premières thérapies innovantes, les cellules CAR-T, qui appartiennent à une nouvelle génération d'immunothérapies anticancéreuses personnalisées basées sur la collecte et la modification des propres cellules immunitaires des patients afin de traiter leur cancer.

Néanmoins, si de véritables révolutions scientifiques ont vu le jour, depuis 17 ans, il est effrayant de constater qu'aucune thérapie efficace contre la maladie d'Alzheimer n'a émergé en Europe. Le développement de médicaments concernant le système nerveux central a généralement posé des défis considérables car le cerveau est un organe très complexe encore souvent mal compris et le processus de développement de médicaments dans ce domaine est beaucoup plus long et présente une plus faible probabilité de succès que dans les autres aires thérapeutiques.

Actuellement, les seuls traitements disponibles pour traiter la maladie d'Alzheimer sont uniquement symptomatiques, c'est-à-dire qu'ils ne permettent pas de guérir de la maladie et visent seulement à améliorer les symptômes, et leur efficacité est largement contestée. Selon Albert Einstein : « Un problème sans solution est un problème mal posé », et l'absence de traitements curatifs disponibles malgré la découverte de la maladie il y a plus de 112 ans nous a donc amené à nous questionner sur la pertinence des hypothèses émises et sur le processus de développement des médicaments.

Depuis des décennies, les scientifiques tentent de défier cette maladie et d'améliorer la compréhension des causes et de son évolution. Aujourd'hui, nous savons qu'il s'agit d'une maladie d'origine multifactorielle, nécessitant une approche multimodale, c'est-à-dire qu'une monothérapie aurait peu de chance de traiter la maladie. En effet, il est nécessaire de se tourner vers la médecine de précision et de développer des traitements ayant plusieurs cibles thérapeutiques afin de traiter la maladie d'Alzheimer à tous ses stades.

De plus, face aux échecs récurrents des thérapies administrées au stade de la démence, à l'heure actuelle, l'enjeu majeur est d'améliorer le dépistage de la maladie dans les phases précoces, voire asymptomatiques et de développer des traitements permettant de prévenir, retarder et/ou de stopper la progression de la maladie, avant même l'apparition des lésions irréversibles. C'est ce que l'on appelle plus communément les « *Disease Modifying Therapy* ».

Dans ce contexte, nous allons, à travers ce travail, essayer de comprendre pourquoi il n'y a pas de traitements curatifs de nos jours et comment nous pouvons accélérer le développement de nouveaux traitements. Dans un premier temps, nous allons évoquer des généralités sur la maladie d'Alzheimer afin de comprendre les différentes hypothèses qui ont été émises pour tenter d'expliquer la physiopathologie de cette maladie ainsi que les principales causes et facteurs de risques impliqués dans son développement.

Nous aborderons ensuite les principaux challenges identifiés afin d'essayer de comprendre l'absence de traitements curatifs disponibles de nos jours ainsi que les efforts mis en place afin d'accélérer le développement de nouveaux traitements contre cette maladie neurodégénérative dévastatrice.

Enfin, nous discuterons du *pipeline* des molécules actuellement en développement et des nouvelles hypothèses émergentes sur l'origine de la maladie.

1. La maladie d'Alzheimer

1.1. Généralités

La maladie d'Alzheimer, identifiée en 1907 par le psychiatre et neuropathologiste Aloïs Alzheimer[1], est une maladie neurodégénérative d'évolution très lente et représente la principale cause de déficiences cognitives progressives et invalidantes conduisant à la mort dans le monde.[2] Malheureusement, depuis sa découverte il y a maintenant 112 ans, aucun traitement curatif n'existe à ce jour, témoignant de son immense complexité.

Ce n'est que dans les années 1980 que les deux premiers constituants biologiques caractéristiques de la maladie ont été identifiés ; la protéine bêta-amyloïde ($A\beta$) et la protéine tau anormalement phosphorylée.

Au cours des dernières années, la connaissance des facteurs de risques et des mécanismes liés à cette maladie a considérablement évolué et la physiopathologie est de mieux en mieux comprise. Néanmoins la compréhension exacte des causes de la maladie reste encore incertaine.[3] Ces progrès scientifiques permettront de faciliter la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de répondre à ce problème mondial de santé publique.

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus commune de démence du sujet âgé puisqu'elle représente 60 à 70% des démences[4]. Parmi les autres causes de syndrome démentiel, il y a, la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy, la démence liée à la maladie de Parkinson et la dégénérescence lobaire fronto-temporale. Enfin, la démence est le stade ultime du processus physiopathologique de la maladie, qui commence des années bien avant, avec l'apparition de troubles cognitifs et éventuellement du comportement et de la personnalité.[5]

1.2. Epidémiologie

1.2.1. Au niveau mondial

Bien que la maladie d'Alzheimer touche plus particulièrement les personnes âgées, au-delà de 65 ans, il ne s'agit pas d'une conséquence normale ou inévitable du vieillissement.[6][7] Néanmoins, du fait de l'allongement de l'espérance de vie dû au progrès de la science et de la technologie, cette maladie est devenu un enjeu majeur de santé publique et fait partie des plus importantes crises du XXI^e siècle.[8]

En 2018, 50 millions de personnes dans le monde vivaient avec une démence et en l'absence de stratégies de réduction des risques, selon les estimations de l'*Alzheimer Disease International* (« fédération internationale de 90 associations Alzheimer dans le monde en lien avec l'OMS »)[8], ce chiffre ne va cesser d'augmenter pour atteindre 82 millions de personnes en 2030 et triplera en 2050 pour atteindre 152 millions de personnes. Cela se traduit par un nouveau cas de démence dans le monde toutes les 3 secondes.[9]

Un simple calcul permet d'estimer qu'environ 99 millions de personnes souffriront d'Alzheimer en 2050 ce qui, par conséquent, va accroître le coût social et économique de la maladie qui dépasse déjà la valeur marchande des plus grandes entreprises telles que Apple et Microsoft.[8]

« Selon le rapport 2015 de l'ADI, 49% des nouveaux cas seraient localisés en Asie, 25% en Europe, 18% en Amérique et 8% en Afrique » (figure 1).[10]

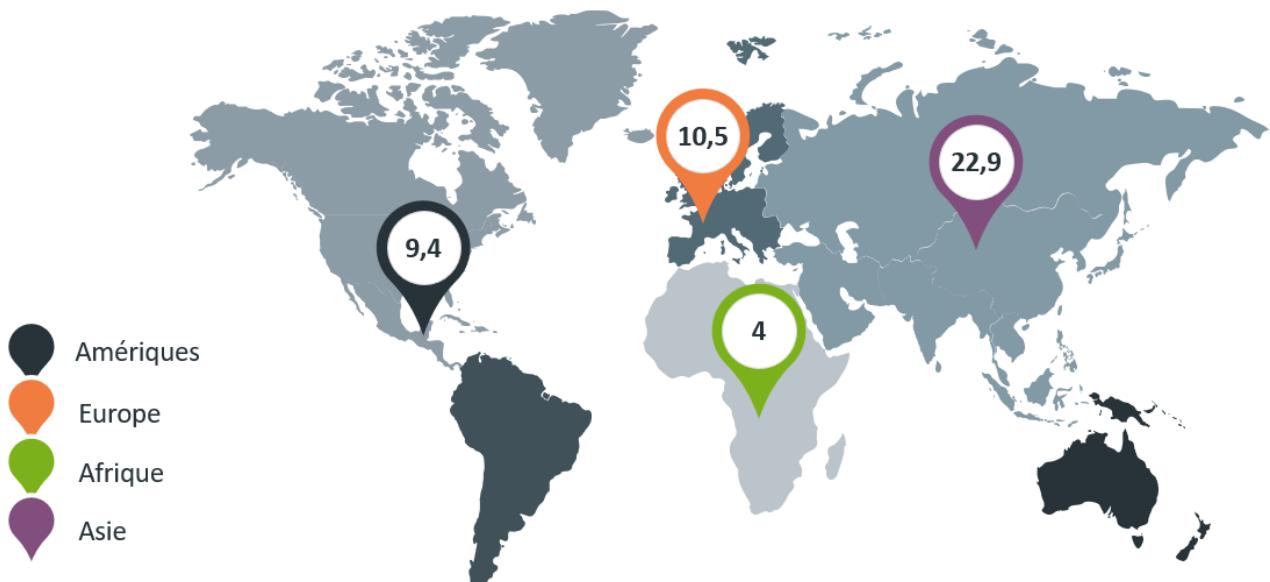


Figure 1 : Répartition du nombre estimé de personnes (en millions) vivant avec une démence dans le monde en 2015 selon l'ADI.[10]

1.2.2. La maladie d'Alzheimer en France en quelques chiffres

En France, environ 900 000 personnes sont atteintes, majoritairement des femmes et seulement 1,2 à 2% sont des cas héréditaires. La maladie est rare avant 65 ans et ne touche que 2% de la population, avec un pic à 80 ans, ce qui représente 15% de la population. Compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie, 1,3 millions de personnes devraient être atteintes d'Alzheimer d'ici 2020.[3]

1.3. Physiopathologie

Au cours des 30 à 40 dernières années, les scientifiques ont identifié deux types de lésions ayant un rôle majeur dans le développement de la maladie et qui restent aujourd'hui centrales dans le développement pharmaceutique, à savoir les plaques amyloïdes liées à un dépôt anormal de la protéine β -amyloïde dans le système extracellulaire, encore nommées « les plaques séniles » et les dégénérescences neurofibrillaires liées à la phosphorylation anormale de la protéine tau à l'intérieur des neurones, au niveau intracellulaire.[3][9] Cependant, à ce jour, la pathogénèse reste encore incertaine car Alzheimer est une pathologie très complexe impliquant de nombreux facteurs et mécanismes.

Plusieurs autres hypothèses ont été émises dont les dommages neuronaux cholinergiques, l'inflammation, le stress oxydatif ou encore l'hypométabolisme du glucose comme décrit ci-dessous.[11]

1.3.1. Différentes hypothèses

a) Hypothèse de la cascade β -amyloïde

Cette hypothèse fut pour la première fois suggérée en 1992 comme un potentiel mécanisme de la maladie d'Alzheimer.[12] Elle stipule que l'accumulation de la protéine β -amyloïde dans le cerveau serait le facteur principal et déclenchant de la progression de la maladie.

La protéine précurseur de l'amyloïde (l'APP) est une glycoprotéine transmembranaire naturellement présente au niveau des neurones du système nerveux central (SNC). Elle libère la protéine β -amyloïde sous l'action d'enzymes codées par les gènes des présénilines (α -, β - et γ -sécrétases). Les principales enzymes impliquées dans le processus pathologique sont la β -sécrétase (BACE1) et la γ -sécrétase. Dans le cas de la cascade amyloïde, l'APP est clivée par la β -sécrétase, ce qui libère la protéine β -amyloïde sous forme de peptides insolubles.[13]

Une fois libérée, la protéine β -amyloïde va s'agrégner sous forme de fibres insolubles et au fur et à mesure des années, sous l'influence de multiples facteurs génétiques et environnementaux, former un dépôt anormal de la protéine β -amyloïde dans le cerveau, « les plaques amyloïdes » (figure 2).[3][14]

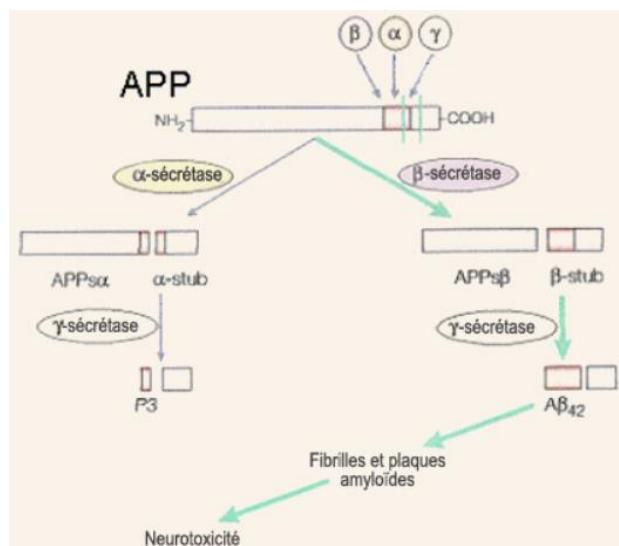


Figure 2 : Représentation du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde.[15]

L'accumulation de l'isoforme A β ₄₂ est responsable d'une cytotoxicité pour les cellules nerveuses, induisant une désérgulation de l'homéostasie du calcium due à une dysrégulation lipidique de la cellule membranaire.

Cela conduirait à l'augmentation de la phosphorylation de la protéine tau qui est une protéine de structure des neurones car elle stabilise les microtubules.[13] Le détachement de cette protéine tau anormalement phosphorylée des neurones entraînerait une désorganisation de leur squelette. Et l'accumulation de cette protéine tau anormalement phosphorylée sous forme de filaments induirait une dégénérescence dite « neurofibrillaire » irréversibles aboutissant à la mort des cellules nerveuses (figure 3).[16]

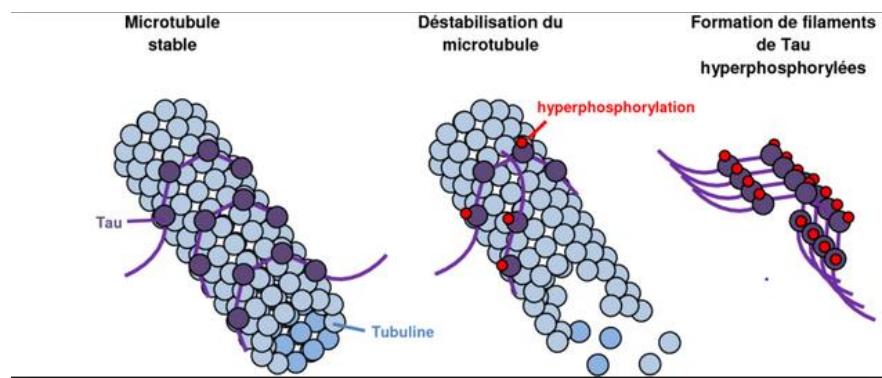


Figure 3 : Représentation de l'implication physiopathologique de tau dans l'assemblage et la stabilisation des microtubules.[17]

Ces deux types de lésions ne se développent pas de la même manière dans le cerveau. En effet, « les plaques séniles se propagent d'abord dans le cortex pour ensuite atteindre l'hippocampe (structure essentielle à la mémoire et à l'apprentissage), puis se propagent de manière centripète dans l'ensemble du cerveau ». En ce qui concerne les dégénérescences neurofibrillaires, « elles se développent de manière centrifuge de l'hippocampe à l'ensemble du cerveau, provoquant une atrophie de ce dernier et un dysfonctionnement global » (figure 4). [16]

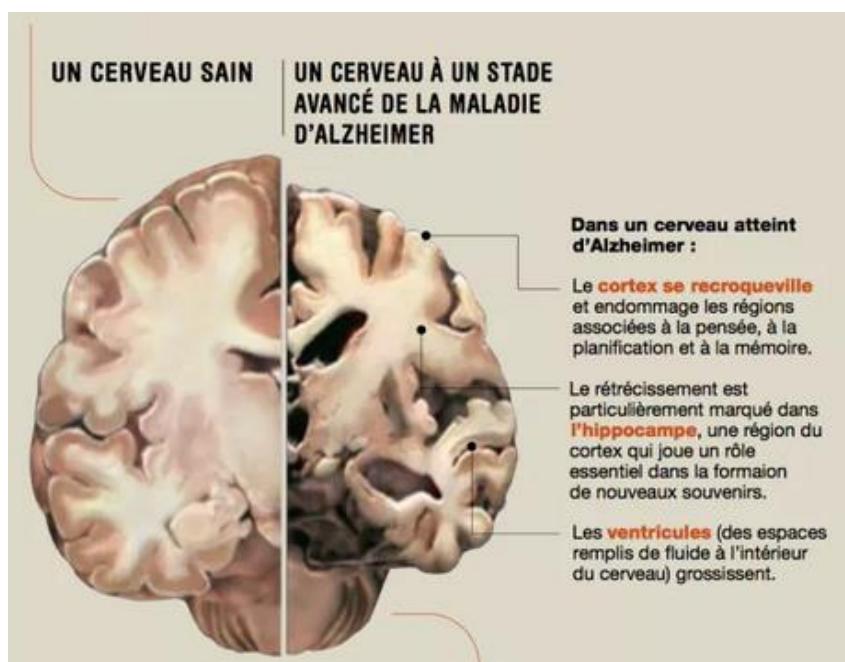


Figure 4 : Représentation de la destruction du cerveau par la maladie d'Alzheimer.[18]

Ce processus physiopathologique est extrêmement lent puisque des décennies peuvent s'écouler entre les changements neuropathologiques et avant l'apparition des premiers symptômes et de la démence. En effet, récemment, il a été défini que la maladie d'Alzheimer était un continuum en 3 phases, la première dite préclinique ou asymptomatique avec uniquement des changements neuropathologiques, une seconde phase dite prodromique avec une déficience cognitive légère et enfin la phase ultime qu'est la démence.[19]

b) Hypothèse de la protéine tau

Comme nous l'avons vu précédemment, l'augmentation de l'hyperphosphorylation de la protéine tau réduit son affinité pour les microtubules des neurones, et par conséquent, influe sur la plasticité neuronale. De nombreuses kinases sont impliquées dans la phosphorylation de la protéine tau. Les principales sont la glycogène-synthase kinase-3 (GSK-3), la protéine kinase dépendante de la cycline (CDK5), la protéine kinase dépendante de l'AMPc (PKA) et la stress-activated kinase (SAP kinases). Cela suggère que l'accumulation de la protéine β -amyloïde pourrait induire l'hyperphosphorylation de la protéine tau à travers toutes ces voies de signalisation.[12]

c) Hypothèse des dommages neuroaux cholinergiques

La théorie des dommages neuroaux cholinergiques fut la première émise concernant la physiopathologie d'Alzheimer.[13]

L'acétylcholine (ACh) est un important neurotransmetteur du SNC et du système nerveux périphérique (SNP) dont l'action est médiaée par les récepteurs nicotiniques et muscariniques. Elle est libérée au niveau des synapses des neurones dits « cholinergiques » du SNP afin de permettre la transmission de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre.[20] Les synapses cholinergiques sont présentes en très forte densité au niveau du SNC, ce qui suggère que le système cholinergique est susceptible d'être impliqué dans les fonctions cognitives et de jouer un rôle très important dans les processus physiologiques tels que l'attention, la mémoire, l'apprentissage, la réaction au stress ou encore le sommeil et les informations sensorielles.[21]

L'hypothèse cholinergique de la maladie d'Alzheimer est centrée sur la perte progressive de l'innervation cholinergique, et la dégénérescence neurofibrillaire du cerveau antérieur basal serait la principale cause de dysfonctionnement et de la mort des neurones cholinergiques. Dans les stades avancés de la maladie, plus de 90% des neurones cholinergiques du noyau basal sont perdus.[13] De plus, cette Ach est dégradée par une enzyme appelée « l'acétylcholinestérase », c'est pourquoi des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase permettent de corriger le déficit en Ach observé chez les patients atteints d'Alzheimer et donc augmenter sa disponibilité et par conséquent, améliorer les fonctions cognitives (figure 5). [21][22]

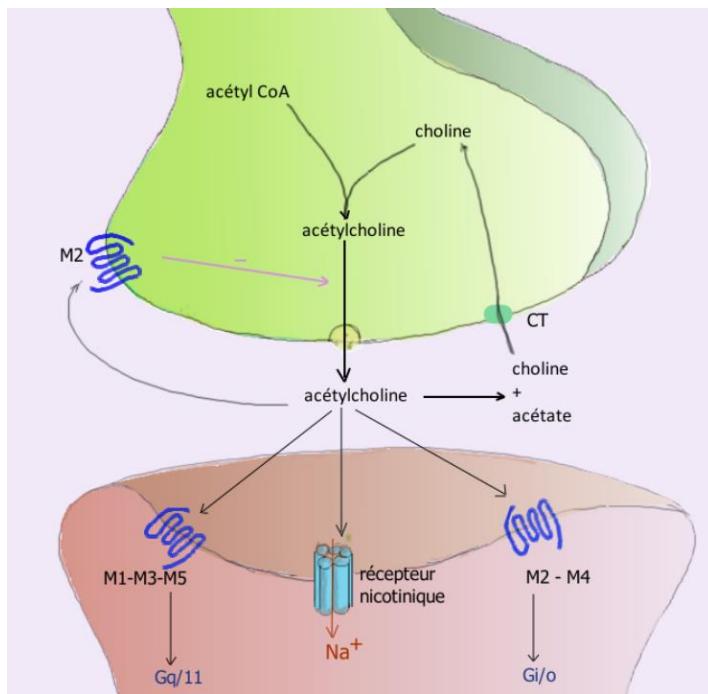


Figure 5 : Synapse cholinergique (d'après Landry et Gies) [23]

a) L'inflammation et le dysfonctionnement de la mitochondrie

Plusieurs études ont permis de mettre en évidence que l'hyperphosphorylation de la protéine tau était fortement exacerbée avec des processus inflammatoires aigus et chroniques. Ces processus seraient régulés/médiés par l'activation de la microglie retrouvée au niveau des régions les plus denses en plaques amyloïdes et par des cytokines pro-inflammatoires. De plus, le peptide β -amyloïde serait directement毒ique pour les mitochondries neuronales.[13]

Par ailleurs, l'accumulation de protéines β -amyloïde et de protéines tau induiraient une activation microgliale de type M1 qui produiraient des cytokines inflammatoires et la mort des cellules neuronales. Pendant ce temps, la microglie de type M2 serait capable d'éliminer les plaques amyloïdes et l'accumulation d'enchevêtrements neurofibrillaires de la protéine tau par phagocytose (figure 6).[24]

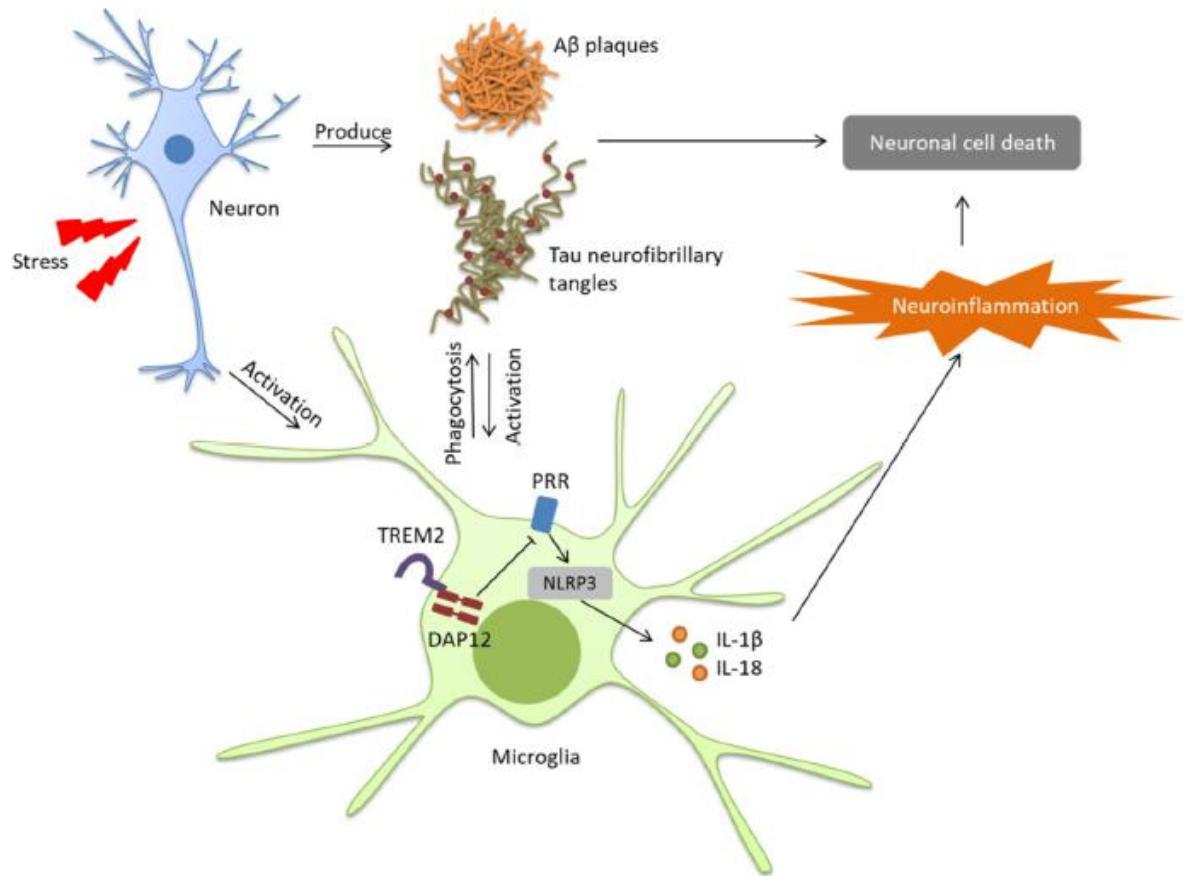


Figure 6 : La neuro-inflammation serait induite par la microglie dans la maladie d'Alzheimer.[24]

b) Le stress oxydatif

Le stress oxydatif, qui résulte de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), peut être généré par la protéine β -amyloïde et par la phosphorylation oxydative des mitochondries. La protéine β -amyloïde favorise la réduction du fer et du cuivre dans le cerveau, qui sous forme non complexés, augmentent considérablement le niveau de stress oxydatif. Celui-ci joue un rôle clé dans la pathogénèse et la progression de la maladie.

Les mitochondries ont un rôle énergétique essentiel pour notre cerveau et grâce à la phosphorylation oxydative des mitochondries, l'activité énergétique du cerveau est assurée. Cependant, ce processus peut conduire à une production excessive de ROS et cette accumulation de ROS rend les neurones sensibles aux lésions excitotoxiques.[13] L'excitotoxicité entraîne la destruction neuronale par hyperactivation de l'acide glutamique et ses analogues (neurotransmetteurs excitateurs). En trop grande concentration, ces neurotransmetteurs provoquent une entrée importante de calcium dans la cellule, induisant *via* une activation d'enzymes la dégradation de la structure cellulaire. Ce processus pathologique est incriminé dans plusieurs autres maladies neurologiques telles que la maladie de Parkinson ou la sclérose en plaques.[25]

c) L'hypométabolisme du glucose

L'activité cérébrale dans certaines régions du cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer dans la phase précoce dite « prodromique », serait réduite.[26] La réduction neuronale observée dans la maladie se traduit par une baisse de la consommation de glucose dans les zones du cerveau importantes pour la mémoire, l'apprentissage et la résolution de problèmes.[26] Bien qu'il n'y ait actuellement aucune stratégie thérapeutique disponible pour atténuer l'hypométabolisme du glucose en clinique, l'imagerie cérébrale du métabolisme du cerveau est devenue un outil pour le diagnostic de la maladie.[11]

La figure 7 résume les principales hypothèses concernant l'étiologie de la maladie d'Alzheimer.

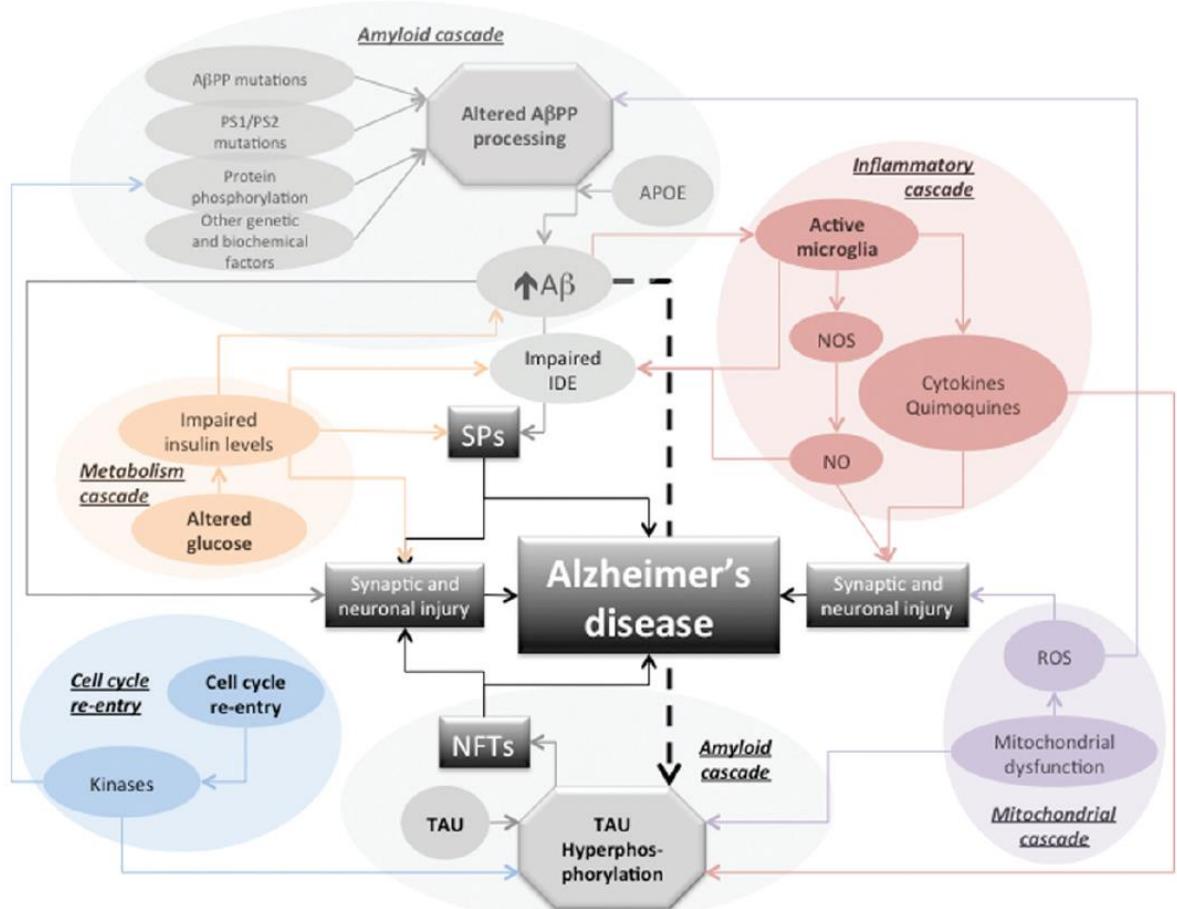


Figure 7 : Récapitulatif des principales hypothèses pouvant expliquer la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.[27]

1.3.2. Les principaux symptômes liés :

L'ensemble de ces processus pathologiques entraîne des troubles dits « cognitifs » c'est-à-dire liés à la connaissance et à l'intelligence mais engendre également des troubles affectifs et comportementaux.

Ces troubles cognitifs vont entraîner des pertes de mémoire, des troubles du langage, de la compréhension, du jugement, des difficultés à effectuer des tâches de la vie quotidienne ou encore des difficultés à s'orienter dans un environnement familier ou dans le temps.[6][28]

a) A la mémoire

L'atrophie de l'hippocampe se traduit par des troubles de la mémoire, qui est le trouble le plus perceptible et le plus connu. Dans les phases précoce de la maladie, la mémoire épisodique va être atteinte, c'est-à-dire que les patients vont oublier des événements récents tel qu'un rendez-vous par exemple, puis au fil du temps, les autres types de mémoires peuvent être atteintes.

En effet, il y a 5 systèmes interconnectés qui sont « la mémoire de travail (à court terme), la mémoire sémantique (conscience à long terme), la mémoire procédurale (permettant des automatismes inconscients) et la mémoire perceptive (liée aux différentes modalités sensorielles) ».[29]

b) Au langage

La manifestation des troubles du langage chez les personnes atteintes d'Alzheimer va se traduire par une perte partielle ou totale de la capacité à communiquer et des difficultés à comprendre ce qui est dit. Au début, il est observé une réduction du vocabulaire, et donc l'utilisation d'un mot pour un autre puis les personnes vont avoir tendance à utiliser des paraphrases ou à répéter ce qui est dit. Au fil du temps, la compréhension devient de plus en plus difficile et même des phrases simples perdent tout leur sens.[28][30]

c) Aux fonctions exécutives

Les « fonctions exécutives » sont indispensables dans notre vie quotidienne et nous aident à réaliser des tâches complexes. Elles font appel à notre logique et nous permettent de planifier, de raisonner, de mettre en place des stratégies pour résoudre des problèmes ou encore de rester concentrer et se rappeler des détails. Avec la progression de la maladie, ces fonctions se retrouvent affectées et les personnes atteintes d'Alzheimer ont tendance à abandonner certaines tâches comme la gestion du budget, l'organisation de voyages, la conduite automobile ou encore la cuisine.[28]

d) A la reconnaissance et aux gestes

Au cours de l'évolution de la maladie, « l'agnosie » ou encore les « troubles de la reconnaissance » se manifeste chez les patients atteints d'Alzheimer. L'impossibilité à mettre en relation ce qui est perçu et ce qui est appris explique les difficultés d'identification des objets ou des visages pouvant même conduire à l'incapacité de reconnaître sa propre famille. Cependant, une voix familière peut permettre la reconnaissance d'un proche grâce aux fonctions sensorielles

qui sont préservées et peuvent parfois compenser ce manque. Les personnes malades ont également des difficultés à effectuer des gestes de la vie quotidienne tels que l'écriture ou encore les tâches ménagères puis lorsque la maladie est plus prononcée, les gestes simples deviennent difficiles comme s'habiller, utiliser des couverts ou simplement mâcher.[30] Les personnes perdent progressivement leur autonomie et deviennent dépendantes.

e) Aux troubles affectifs et du comportement

Les patients atteints d'Alzheimer, l'humeur et le comportement peuvent être atteints et l'anxiété, l'irritabilité, l'euphorie, l'apathie ou encore la dépression font parties des troubles retrouvés chez les malades. Les patients peuvent parfois faire preuve d'agressivité, de désinhibition, avoir des idées délirantes ou des actions inappropriées. Enfin, le sommeil et l'alimentation sont souvent perturbés. Et tous ces symptômes peuvent conduire, *in fine*, au retrait social. [28]

1.4. Principaux facteurs de risques

La maladie d'Alzheimer est une maladie d'origine multifactorielle impliquant des facteurs modifiables et non modifiables comme présenté ci-dessous. La notion de facteurs modifiables est très importante, surtout dans un contexte où il n'existe actuellement aucun traitement curatif car elle signifie qu'il serait possible d'agir sur certains facteurs afin de limiter l'apparition et/ou le développement de la maladie. Le rôle des pouvoirs publics est donc primordial afin de mettre en place des campagnes de prévention et éduquer les populations.

1.4.1. Les facteurs non modifiables

a) L'âge

L'âge est le principal facteur non modifiable qui contribue au développement de la maladie d'Alzheimer. En effet, il est rare de développer la maladie avant 65 ans.[3] Néanmoins, des mutations génétiques sont liées aux formes précoces (entre 40 et 60 ans) et agressives de la maladie d'Alzheimer.[27]

b) La génétique

La forme appelée « sporadique », « non-familiale » ou tardive est la forme la plus commune. Elle est liée à des facteurs environnementaux et des prédispositions génétiques qui contribuent à la pathologie alors que la forme dite « familiale » ou précoce (< 65 ans) ne correspond qu'à une petite partie des cas (<1%) de la population atteinte d'Alzheimer. Cette forme « familiale » est principalement liée à la mutation de 3 gènes identifiés qui sont, le gène de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), le gène de la prénésilin 1 (PSEN-1) et le gène de la présénilin 2 (PSEN-2).[31][32]

- ***Mutations et duplication de la protéine APP***

Le gène APP est situé sur le chromosome 21 et des mutations de ce gène seraient responsables d'environ 9% de la transmission autosomique dominante de la maladie.[33]

Les duplications du locus du gène APP sur le chromosome 21 seraient également responsables de la transmission autosomique dominante de la maladie. Mais dans ce cas, il ne s'agit pas d'une mutation ponctuelle mais d'une simple variation du nombre de copies de ce gène qui serait responsable d'une surexpression de la protéine APP et donc de l'augmentation de la production du peptide β -amyloïde.[34]

- ***Les gènes PSEN-1 et PSEN-2***

La mutation des gènes PSEN-1 et PSEN-2 chez les individus est fortement corrélée au développement de la maladie dans les formes précoces, mais une mutation de ces gènes est rare, ce qui peut expliquer que cette forme précoce de la maladie soit rare. En effet, le gène PSEN-1 se situe sur le chromosome 14 et est le plus fréquemment impliqué dans la maladie autosomique dominante.[35] Une mutation de ce gène serait responsable de 18% à 50% des cas d'apparition d'Alzheimer précoce. Le gène PSEN-2 lui est situé sur le chromosome 1 et des mutations de ce gène sont rares et surviennent principalement chez les populations africaines et dans les pays européens.[13]

- ***Le gène APO ϵ 4***

L'Apolipoprotéine E (APOE) est une protéine qui intervient dans de nombreux processus et « joue un rôle majeur dans le transport des lipides primaires abondamment retrouvés dans le cerveau, dans la signalisation neuronale, la fonction mitochondriale, le métabolisme du glucose ou encore la neuro-inflammation ». [32]

Il existe trois allèles polymorphes majeurs d'APOE chez l'homme, l'APO ϵ 2, l'APO ϵ 3 et l'APO ϵ 4. L'allèle ϵ 4 d'APOE est considéré comme le facteur de risque génétique non héréditaire le plus important dans le développement de la maladie. En effet, il a été constaté qu'environ 40 à 80% des personnes atteintes d'Alzheimer avaient au minimum un allèle APO ϵ 4. Les personnes porteuses de cet allèle sont donc à haut risque de développer la maladie contrairement à celles porteuses de l'allèle ϵ 3 ou ϵ 2 qui réduisent le risque de développer la maladie.[32]

Cependant, l'APO ϵ 4 n'est pas suffisant pour développer la maladie,[36] et les mécanismes corrélant la présence d'APO ϵ 4 avec le développement de l'Alzheimer ne sont encore pas suffisamment compris même si une diminution de la clairance de la protéine β -amyloïde dans le cerveau est suggérée.[13]

1.4.2. Les facteurs plus ou moins modifiables

a) Le développement, l'éducation et l'occupation

- La phase de développement**

La phase du développement du cerveau est très importante car elle peut influencer le risque de développer une démence et une déficience cognitive chez les personnes âgées. En effet, comme mentionné précédemment, des études ont permis de mettre en évidence « un décalage entre le degré de pathologie cérébrale et la symptomatologie clinique de la maladie d'Alzheimer ». Par conséquent, les changements de la neuropathologie liée à la démence pourraient être atténués grâce à la réserve cérébrale, le nombre de neurones et de synapses, et ceci permettrait d'expliquer chez des personnes ayant le même niveau de neuropathologie, la variabilité de l'expression et la sévérité des symptômes cliniques de la démence.[37]

Par ailleurs, des études longitudinales ont permis de mettre en évidence une augmentation de l'incidence d'Alzheimer et de la démence à l'âge adulte chez les personnes ayant subi des événements stressants lors de leur enfance/adolescence comme par exemple la mort d'un parent ou une séparation conjugale. En effet, la mort parentale pendant la période de l'enfance est un évènement traumatisant qui provoque du stress et affecte l'enfant à long terme sur le plan émotionnel, cognitif, social, physique et du bien-être. Cependant, même si l'adversité précoce ne peut pas être facilement modifiée, dans la mesure où elle est associée au développement de la démence à l'âge adulte, elle pourrait aider à identifier et cibler les personnes à risque de développer la maladie.[37]

- L'éducation (stimulation intellectuelle) et l'occupation**

Une incidence accrue de démence semble être systématiquement associée à un faible niveau d'éducation. Il a été démontré qu'il existait une relation entre le niveau d'éducation, le niveau professionnel et l'apparition de la démence. Globalement, le risque de développer une démence pourrait être réduit d'environ 40% chez les personnes ayant eu un haut niveau d'éducation. En effet, les personnes ayant eu un niveau d'éducation supérieur auraient une plus grande réserve cognitive, ce qui serait un facteur protecteur contre la démence. Cependant, il reste à clarifier le rôle que jouent la qualité et la quantité de l'éducation. De plus, les personnes ayant eu un haut niveau de scolarité sont susceptibles d'avoir un statut socio-économique plus élevé et par conséquent, un style de vie plus favorable et un meilleur accès aux soins.[37]

b) Facteurs liés au mode de vie

- **Le tabac**

La fumée de cigarette contient une multitude de substances toxiques qui pourraient favoriser le stress oxydatif et l'inflammation, qui comme nous l'avons vu précédemment, peuvent favoriser l'exacerbation de la maladie d'Alzheimer. Fumer pourrait entraîner la production de protéine β -amyloïde et favoriser la réponse inflammatoire de la microglie ou encore induire des changements synaptiques liés à la neurodégénérescence par exemple. Cependant, il est intéressant de noter que la nicotine joue un rôle dans la protection de la transmission cholinergique et possède des propriétés anti-amyloidogéniques et donc pourrait réduire l'incidence des symptômes et protéger le cerveau de l'excitotoxicité.[37]

- **L'alcool**

L'alcool est l'un des facteurs de risque de mortalité et morbidité le plus importants dans le monde. Mais l'association de la consommation d'alcool avec le déclin cognitif est controversée. En effet, l'alcool peut à la fois être un facteur de risque et un facteur protecteur. Malgré les effets délétères bien connus de l'alcool sur le cerveau comme la réduction du volume cérébral et en particulier de la substance blanche impliquée dans la mémoire ou encore la perte neuronale dans différentes régions du cerveau tels que l'hippocampe, l'hypothalamus ou encore l'amygdale que nous avons évoqué précédemment, l'alcool peut présenter des effets protecteurs. Par exemple, il permettrait d'augmenter les transporteurs du glucose sensibles à l'insuline dans les régions qui ont été identifiés comme compromises dans la phase prodromique de la maladie d'Alzheimer.

De plus, certains composants du vin tels que les flavonoïdes ou le résvératrol ont des effets anti-oxydants et anti-inflammatoires et contribueraient à protéger les fonctions cognitives. Cependant, les résultats des études sur l'impact de la consommation d'alcool sur l'incidence de l'apparition de la démence ne sont pas pertinents et nécessitent des recherches complémentaires. Par ailleurs et bien évidemment, il n'est pas recommandé de consommer de l'alcool.[37]

- **L'activité physique**

Le manque d'activité physique pourrait être corrélé à l'augmentation de l'incidence de la démence. En effet, l'activité physique favorise la réduction de l'hypertension, du diabète, de l'hypercholestérolémie ou encore de l'obésité et donc indirectement peut réduire le risque de démence. L'activité physique aurait également un rôle dans la physiologie des vaisseaux sanguins y compris ceux du système cérébro-vasculaire. Elle permettrait une meilleure perfusion et donc une réduction des lésions vasculaires cérébrales, impliquées dans toute forme de démence.

Enfin, le fait de pratiquer une activité physique peut directement agir sur la réduction du taux de la protéine β -amyloïde ou améliorer la synthèse de neurotransmetteurs.[37]

- **La stimulation cognitive**

L'hypothèse de la réserve cognitive suggère que l'activité cognitive pourrait améliorer la structure et la fonction des neurones et donc atténuer les effets délétères des changements neuropathologiques sur la cognition. Cependant, le type d'activité semblerait très important. En effet, seules les activités nécessitant une implication intellectuelle active telles que la lecture, l'écriture, la résolution de mots croisés ou la formation professionnelle par exemple, permettraient de réduire la démence. De plus, une analyse a permis de démontrer que la participation à des activités cognitives stimulantes permettait d'obtenir de meilleures performances dans les tests neuropsychologiques. [37]

c) **Principaux facteurs psychologiques**

- **La dépression**

Les troubles cognitifs et la dépression sont souvent liés mais la compréhension de la nature de cette association reste encore non élucidée. Différentes explications ont néanmoins été proposées comme ci-dessous[37] :

- La dépression serait le résultat de déficits cognitifs précoces. Elle pourrait également résulter de mécanismes communs entre la démence et la dépression tardive comme une atrophie limbique et corticale par exemple.
- La dépression serait un syndrome prodromique de la démence, c'est-à-dire qui marque le début du processus pathologique de la maladie d'Alzheimer.
- La dépression serait un facteur de risque indépendant de la démence mais un facteur de risque causal pour son apparition.

- **Les troubles du sommeil**

Le manque de sommeil semble fortement affecter la production et le dépôt de la protéine β -amyloïde. Des études chez l'homme ont montré qu'une diminution de la durée et de la qualité du sommeil était associée à une augmentation du taux de la protéine β -amyloïde entraînant un risque de formation de plaques amyloïde.[37], [38] Par conséquent, au niveau du SNC qui contrôle le cycle veille-sommeil, ces plaques peuvent aussi altérer la qualité du sommeil, et il existerait donc une boucle de rétroaction positive. Cependant, des recherches sont encore nécessaire afin de clarifier si les changements dans le cycle circadien contribuent ou sont le reflet des phases précoces du développement de la maladie.[37]

a) Facteurs métaboliques

Enfin, il existe plusieurs facteurs métaboliques qui sont impliqués dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Les principaux incluent l'hypercholestérolémie, l'obésité, l'hypertension, l'hyperhomocystéinémie et le diabète de type 2.[31]

La figure 8 résume les principaux facteurs de risques et protecteurs de la maladie d'Alzheimer.

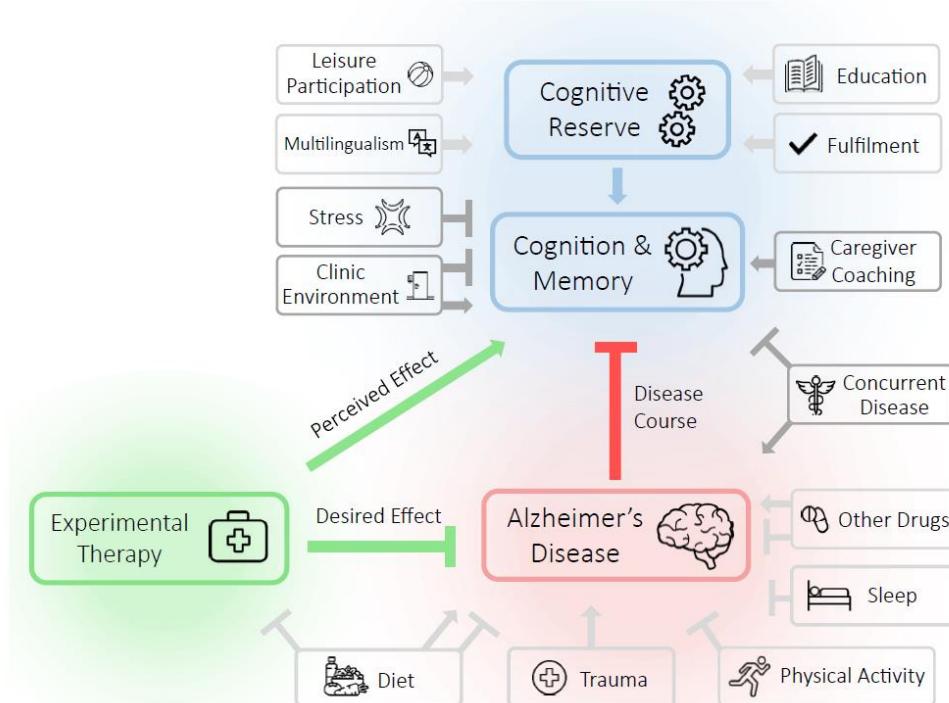


Figure 8 : Récapitulatif des facteurs de risques et des facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer.[39]

1.5. Prévention de la maladie

Comme nous venons de le voir dans la partie précédente, il existe une multitude de facteurs de risques pouvant favoriser le développement de la maladie d'Alzheimer. Néanmoins, certains facteurs sont « modifiables » et ont donc fait l'objet de recherches intensives afin d'établir des liens robustes entre le mode de vie et l'apparition de la démence. En effet, il existe aujourd'hui un consensus sur le fait que certaines mesures préventives pourraient réduire le risque de développer des troubles cognitifs pouvant conduire à une démence.[4]

L'une des premières personnes dans le monde à avoir identifié un lien entre le mode de vie et la démence est Mia. K. Kivipelto, neuroscientifique et Professeur de gériatrie clinique à l'Institut Karolinska de Stockholm. Elle a dirigé l'étude nommée « FINGER » qui est l'une des premières études au monde à avoir adopté une approche multidimensionnelle dans la prévention de la démence et dont le principal message est qu'au moins un tiers de la maladie d'Alzheimer est lié à des facteurs qui peuvent être influencés.[9][40]

Cette étude finlandaise a permis d'étudier, sur une durée de deux ans, les effets d'une intervention simultanée sur différents facteurs de risques liés au mode de vie ainsi que sur le facteur de risque vasculaire.[41] En effet, les domaines d'interventions lors de l'étude étaient les suivants[41]:

- Activité physique,
- Entrainement cognitif et activités sociales,
- Conseils diététiques,
- Surveillance intensive et gestion des facteurs de risques métaboliques et vasculaires.

Cette étude a permis de démontrer que l'adhésion à une alimentation saine améliorait la cognition globale.[42] Ces données ont une grande valeur scientifique et sont indispensables à la mise en place de mesures de prévention et pour éduquer l'ensemble de la population à risque.[41]

En conclusion, il existe aujourd'hui un consensus selon lequel le suivi de mesures spécifiques protectrices permet de réduire le risque de déclin cognitif et de démence. En effet, la pratique d'une activité physique régulière, une alimentation saine et équilibrée, l'absence de tabac et d'usage abusif d'alcool, une vie sociale épanouie ainsi qu'une stimulation des fonctions cognitives permettraient de favoriser l'activité cognitive et de prévenir d'autres maladies telles que le diabète ou encore l'hypertension et la dépression (figure 9).[4]

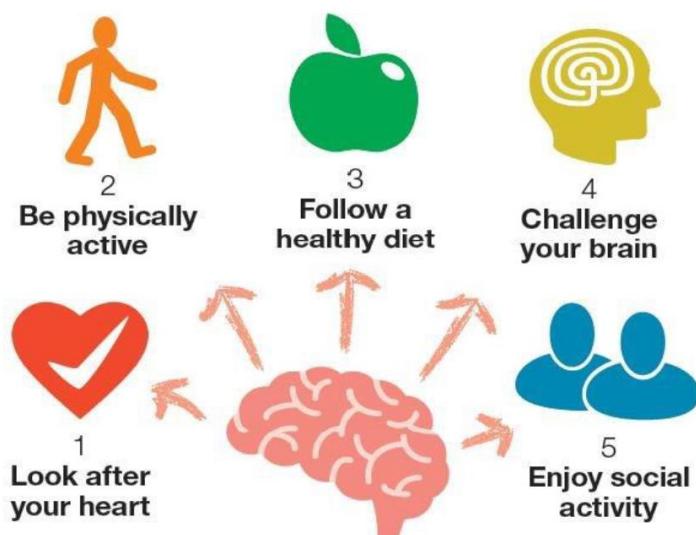


Figure 9 : Comment réduire le risque de développer la maladie d'Alzheimer ?[8]

1.6. Diagnostic

Grace aux progrès de la science, les méthodes de diagnostic ont beaucoup évolué depuis la découverte de la maladie. En 1907, Aloïs Alzheimer a dû réaliser une autopsie du cerveau post-mortem de sa patiente Auguste D qui était atteinte de démence afin de réaliser une étude histopathologique de son cerveau. Ceci lui a permis de décrire les deux lésions

neuropathologiques principales de la maladie et de « poser le diagnostic ». En effet, 3 années plus tard, le nom de « maladie d’Alzheimer » fut donné à cette pathologie.[1] Aujourd’hui, plusieurs examens réalisables du vivant des patients permettent de déterminer si les personnes sont atteintes de la maladie.

En général, le diagnostic se réalise en 2 étapes. La première consiste en un bilan neuropsychologique visant à chercher l’existence de troubles cognitifs et/ou l’existence d’un syndrome démentiel *via* une série de tests comme le *Mini Mental State Examination (MMSE)* ou le *COGnitive Subscale of the Alzheimer Disease Assessment Scale* (l’ADAS-Cog) par exemple. Puis dans un second temps, il est nécessaire de rechercher des signes spécifiques de la maladie *via* l’imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie par émissions de positions (TEP) ou encore la ponction lombaire pour confirmer le diagnostic.[43]

1.6.1. L’imagerie structurelle (IRM)

L’IRM est un outil qui permet de mesurer l’atrophie du cerveau, caractéristique de la maladie, comme évoqué précédemment. Plus particulièrement, « elle permet de mesurer l’atrophie du lobe temporal médian (marqueur du développement de la maladie), de l’hippocampe (région essentielle à la mémoire) et de l’amygdale (région essentielle pour ressentir et percevoir les émotions) ». L’amygdale est aussi qualifiée de « système d’alerte », c’est-à-dire qui nous permet de réagir face au danger.[44] Cependant, il n’existe pas à l’heure actuelle de valeurs normalisées pour le volume du cerveau car les scientifiques n’ont pas encore trouvé de consensus. Il est donc difficile d’établir l’importance d’une réduction spécifique du rétrécissement pour une personne donnée à un moment donné.[26]

1.6.2. L’imagerie fonctionnelle

Comme nous l’avons vu précédemment, l’activité cérébrale dans certaines régions du cerveau des personnes atteintes de la maladie dans les phases précoce « prodromiques », serait réduite.[26] L’imagerie fonctionnelle telle que la TEP ou encore des études sur le fluorodéoxyglucose (FDG) -TEP indiquent et permettent de mesurer cette réduction neuronale qui se traduit par une baisse de la consommation de glucose dans le cerveau. La TEP peut également être utilisée avec des ligands radiomarqués (comme la TEP-amyloïde) pour analyser quantitativement les plaques amyloïdes.

Cependant, ces informations concernant la réduction d’activité de certaines zones du cerveau ne sont pas suffisantes pour diagnostiquer les individus.[26][44]

1.6.3. Vers de nouvelles approches pour aider à diagnostiquer la maladie

Le domaine de la recherche et du développement a connu un changement de paradigme récent dans le cadre du diagnostic de la maladie, qui est maintenant considéré comme un *continuum* avec une **phase pré-symptomatique** de longue durée avec des signes neuropathologiques et des changements structurels et biologiques débutant 10 à 20

ans avant l'apparition des symptômes cliniques. Dans ce concept, cette première phase est suivie d'une seconde phase dite « **prodromique** » avec une **déficience cognitive légère**, puis enfin une troisième phase irréversible à ce jour qui est la **démence**.[19]

Au fur et à mesure que le domaine des biomarqueurs évolue, la possibilité de détecter les changements et la progression de la maladie *in vivo* ouvre de nouveaux scénarios réglementaires, notamment la possibilité d'intervenir directement sur la neuropathologie avant l'apparition des symptômes. En effet, il existe maintenant un consensus sur le fait que les stratégies thérapeutiques devraient cibler les stades précoce de la maladie avant que le stade complet de la démence ne soit atteint.[19]

a) L'imagerie moléculaire

L'imagerie moléculaire fait partie des nouvelles approches pour diagnostiquer la maladie dans les stades les plus précoce. En effet, ces techniques peuvent détecter des marqueurs biologiques de la maladie avant que la structure ou le fonctionnement du cerveau ne soit modifiés, ou qu'un effet irréversible tel que la perte de la mémoire, ou une atteinte de la pensée et du raisonnement ne soit observé.

L'imagerie moléculaire peut également offrir une nouvelle stratégie pour surveiller l'évolution de la maladie et évaluer l'efficacité de la nouvelle génération de traitements qui visent à modifier le cours de la maladie en ralentissant et/ou en stoppant sa progression.[26]

Actuellement, trois composés ont été approuvés dans l'UE par l'Agence Européenne du Médicament (l'EMA, au niveau européen) pour la détection de bêta-amyloïde dans le cerveau et pour une utilisation en clinique :

- **Florbetapir (¹⁸F)** (Amyvid®, Eli Lilly), approuvé le 14 Janvier 2013,[45]
- **Florbetaben (¹⁸F)** (Neuraceq®, Life Radiopharma Berlin GmbH) approuvé le 22 Février 2014,[46]
- **Flutemetamol (¹⁸F)** (Vizamyl®, GE Healthcare Ltd) approuvé le 22 Août 2014.[47]

Cependant, leur utilité clinique est en cours d'évaluation car la détection de la présence de ces plaques amyloïdes dans le cerveau ne peut pas être utilisée pour diagnostiquer la maladie. En effet, certaines personnes peuvent présenter cette caractéristique sans n'avoir aucun symptôme de déclin cognitif. Par conséquent, chez les patients soupçonnés d'être atteints de la maladie, l'imagerie amyloïde n'est pas recommandée pour une utilisation systématique (figure 10).[26]

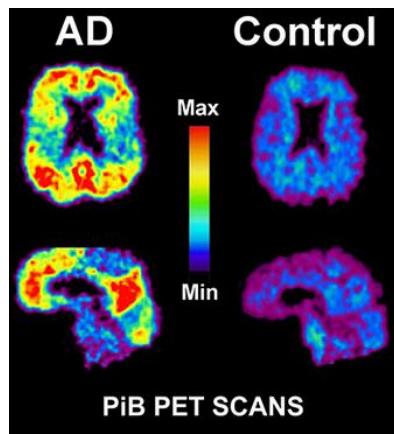


Figure 10 : Comparaison du cerveau d'un patient sain (à droite) par rapport à un patient atteint d'Alzheimer (à gauche) grâce à un PET scan. [48]

Sur cette photo, la couleur rouge représente le plus haut niveau de présence de la protéine amyloïde alors que la couleur bleue indique l'absence de la protéine amyloïde. Il est observé que dans le cerveau d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, la protéine amyloïde est présente contrairement à une personne non atteinte.

b) Les biomarqueurs

- **L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR)**

La ponction lombaire est une méthode plus ou moins invasive que peuvent utiliser les médecins afin de prélever le LCR. Elle permet de mesurer, à un stade précoce, la modification des taux des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer qui sont[26], [44] :

- La protéine A β 42, principale constituante des plaques amyloïde,
- La protéine tau hyperphosphorylée, principale constituante des dégénérescences neurofibrillaires,
- La protéine tau totale, marqueur de la mort neuronale.

c) Profilage génétique

Le profilage génétique pourrait devenir un outil d'évaluation des risques. Des tests génétiques permettant d'identifier APO ϵ 4, le gène présentant le plus grand risque de développer la maladie, font partie de certains essais cliniques et permettent d'identifier les individus à haut risque de développer la maladie. Néanmoins, le test APO ϵ 4 n'est actuellement pas recommandé en dehors du cadre de recherche, car il n'existe pas encore de traitement susceptible de modifier l'évolution de la maladie d'Alzheimer.[26]

L'utilisation de ces tests génétiques afin d'identifier chez des patients en bonne santé, c'est-à-dire sans distinction de symptômes cliniques, la présence de gènes susceptibles d'être responsables du développement de la maladie pose tout de même quelques problèmes éthiques.

En effet, cela implique de traiter des personnes qui n'ont pas encore de symptômes cliniques ou qui ne développeront peut-être jamais la maladie d'Alzheimer. Le challenge est donc de développer des outils sensibles permettant d'être certain que les personnes développeront la maladie.

Une célèbre étude nommée « REVEAL study », a été le premier essai contrôlé randomisé évaluant l'impact psychologique et comportemental des individus suite à la découverte de la présence d'un potentiel risque génétique de développer la maladie d'Alzheimer suite à la présence du gène APOE. Elle a fourni des informations essentielles et inattendues sur la sécurité et l'utilité personnelle de la divulgation de l'information génétique.[49]

Cette étude a suggéré qu'un an après la divulgation de l'information, les patients étaient satisfaits et indemnes de l'expérience de l'évaluation du risque génétique de la maladie d'Alzheimer et qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes du centre d'études sur l'échelle de la dépression et de l'anxiété. Autrement dit, les patients ayant découverts la présence du gène APOE n'ont pas été plus sujets à la dépression et à l'anxiété que ceux n'ayant pas reçus cette information. De plus, les personnes dont le test était positif pour le gène APOE était 5.8 fois plus susceptibles ($p<0.05$) d'avoir modifié leur assurance soins de longue durée que les personnes n'ayant pas reçu la divulgation de l'information. Enfin, 95% des participants ont indiqué qu'ils choisiraient l'évaluation des risques s'ils avaient à recommencer.[50]

Une autre étude « REVEAL-SCAN » est actuellement en cours (jusqu'en décembre 2019) et vise à étudier l'impact de la divulgation des résultats de l'imagerie cérébrale amyloïde sur des personnes âgées, pouvant indiquer un risque de maladie d'Alzheimer.[51]

d) Analyse de sang et d'urine

Suite au changement de paradigme dans le diagnostic d'Alzheimer, les scientifiques étudient si les phases précoces de la maladie induisent des modifications constantes (de la protéine amyloïde, tau ou d'autres biomarqueurs) qui seraient mesurables dans l'urine ou dans les concentrations sanguines ou encore dans d'autres parties du corps, comme le cristallin par exemple.[26] En effet, l'objectif serait de détecter précocement, rapidement, de manière fiable, simple, non invasive et à faible coût les biomarqueurs caractéristiques de la maladie (Tableau 1).

OUTIL UTILISÉ	TYPE D'ANALYSE
IRM	Atrophie de l'hippocampe
TEP	Hypométabolisme cérébral
PET-SCAN	Plaques amyloïdes
LCR	Aβ42
LCR	Protéine tau (totale + phosphorylée)

Tableau 1 : Récapitulatif des biomarqueurs utilisés dans la maladie d'Alzheimer.

1.7. Traitements médicamenteux actuellement disponibles

Depuis des décennies, seulement 4 médicaments sont approuvés en Europe, aux États-Unis, au Japon et en Chine dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.[52]

Comme nous pouvons le constater avec les données du tableau ci-dessous, l'Europe a été relativement en avance pour approuver ces 4 médicaments par rapport aux autres pays (Tableau 2).

	DONEZEPIL	RIVASTIGMINE	GALANTAMINE	MEMANTINE
EUROPE	1997	1997	2000	2002
ETATS-UNIS	1996	2000	2001	2003
JAPON	1999	2005	2005	2011
CHINE	2005	2011	2011	2012

Tableau 2 : Liste et dates d'approbation des quatre médicaments approuvés en Europe, au Japon, en Chine et en Europe dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.[52]

Ces médicaments appartiennent à deux familles appelées « les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase » qui comprennent le Donézépil (Aricept®), la Galantamine (Reminyl®) et la Rivastigmine (Exelon®) ainsi que les antagonistes des récepteurs (NMDA) qui comprennent la Mémantine (Ebixa®).

1.7.1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les dommages neuroaxiaux cholinergiques sont impliqués dans la maladie d'Alzheimer. L'acétylcholinestérase est une enzyme permettant la dégradation de l'acétylcholine qui joue un rôle clé dans les fonctions cognitives et dans les processus physiologiques telle que la mémoire en assurant la transmission de l'influx nerveux par exemple.

Ces traitements vont donc viser à empêcher la dégradation de l'acétylcholine en bloquant l'activité de l'acétylcholinestérase et par conséquent corriger le déficit en acétylcholine observé dans le cerveau des patients malades.[22]

1.7.2. Antagoniste des récepteurs NMDA

Le glutamate est un neurotransmetteur au même titre que l'acétylcholine, qui permet d'assurer la transmission de l'flux nerveux d'un neurone à l'autre. Il jouerait un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation mais il peut aussi conduire à des effets pathologiques entraînant la mort neuronale lorsqu'il est retrouvé en trop grande quantité. Ce neurotransmetteur agit en se fixant sur les récepteurs NMDA. C'est pourquoi, les antagonistes des récepteurs NMDA vont empêcher la fixation du glutamate sur son récepteur et donc bloquer son activité. Cette classe thérapeutique présente cependant des effets limités et contradictoires dans les formes avancées de la maladie.[22]

1.8. Limites des traitements actuels

Les traitements actuellement disponibles sont uniquement symptomatiques et malheureusement ne permettent ni de stopper l'évolution de la maladie ni de la guérir[53][54]. De plus, leur efficacité est jugée modeste et ils font l'objet de nombreux effets indésirables (troubles digestifs, cardiovasculaires ou neuropsychiatriques pour les plus notables) potentiellement graves, pouvant altérer la qualité de vie.[55] Les données accumulées depuis la commercialisation des médicaments confirment que les patients peuvent être exposés à de troubles graves pouvant entraîner le décès du patient (réactions cutanées sévères sous galantamine, syncopes, chutes notamment sous inhibiteurs de l'AChE). [56]

C'est pourquoi, il existe aujourd'hui un consensus afin d'établir des stratégies thérapeutiques permettant d'intervenir précocement dans les phases de la maladie, avant la dégénérescence irréversible, afin de limiter l'apparition, la progression et/ou de stopper l'évolution de la maladie.[11]

2. Accélération de la recherche et du développement de nouveaux traitements : principaux challenges et solutions apportées

Comme nous venons de le voir dans la première partie de ce travail, la maladie d'Alzheimer est une pathologie extrêmement complexe impliquant de nombreux facteurs et mécanismes et induisant donc de nombreux challenges dans la découverte et le développement de nouveaux traitements. En effet, depuis plus d'une centaine d'années, seulement 4 médicaments ont été approuvés et ils ne permettent pas de stopper ou de ralentir l'évolution de cette maladie. Comment pouvons-nous expliquer ce fléau et tenter d'y remédier ? C'est ce que nous allons tenter d'expliquer dans cette seconde partie.

La recherche et l'innovation dans le domaine de la démence, en particulier dans le domaine du développement de médicaments ont stagné pendant des décennies. Ceci peut être dû à plusieurs facteurs dont les principaux identifiés sont les suivants : le manque de connaissances scientifiques de base, le manque d'investissement dans la recherche, la longue durée de développement et d'évaluation des médicaments, le coût élevé et le design des essais cliniques, et un environnement réglementaire insuffisamment adapté.[6] Pour tenter de répondre à ces nombreux challenges, diverses actions ont été mises en place ou sont actuellement en cours et seront présentées ci-dessous.

Parmi les projets présentés, de nombreux ont été initiés par *l'Innovative Medicines Initiative* (IMI), qui est le plus grand partenariat public-privé au monde dans le domaine des sciences de la vie. Il s'agit d'un partenariat entre l'Union Européenne, représenté par la Commission Européenne et l'industrie pharmaceutique européenne, représenté par la Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques (l'EFPIA). La mission de l'IMI est d'améliorer la santé en facilitant la collaboration et en accélérant le développement de médicaments innovants dans les domaines où les besoins médicaux ne sont pas satisfaits afin de favoriser l'accès de ces traitements aux patients dans l'UE. (Figure 11).[57]

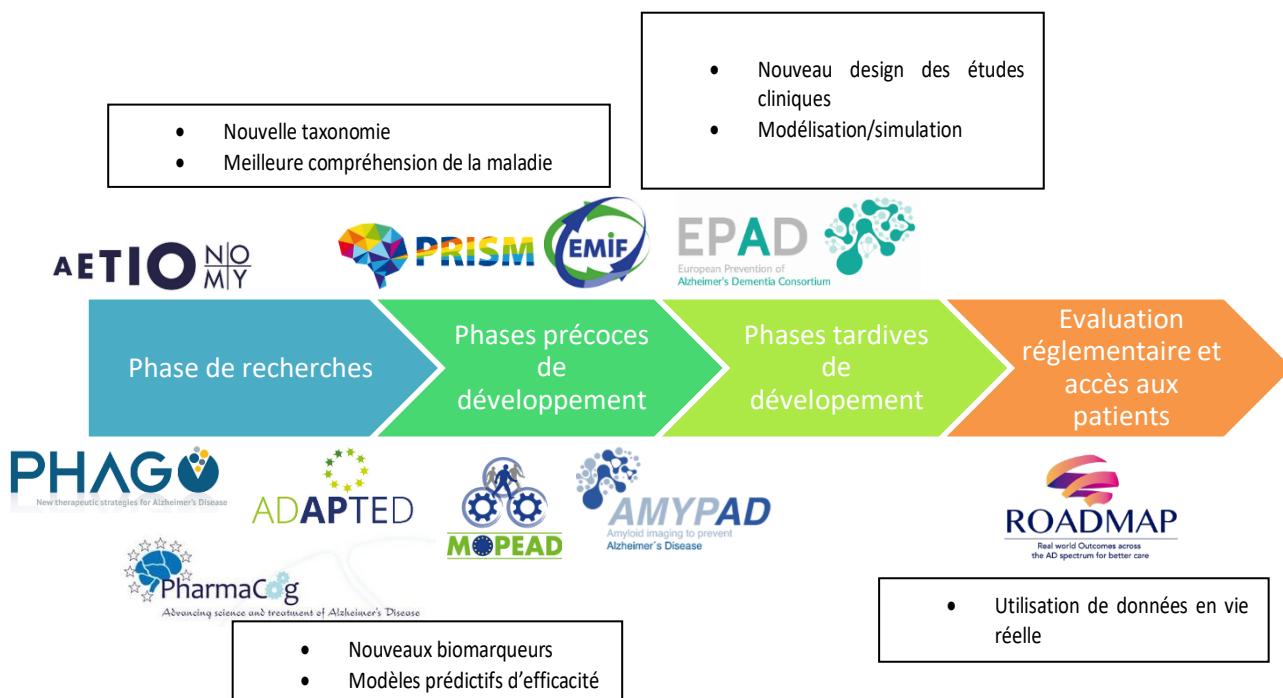


Figure 11 : Aperçu de l'ensemble des projets de l'IMI évoqués dans ce travail.[58]

2.1. Le manque de connaissances scientifiques sur la maladie

Depuis la découverte de la maladie et, malgré les énormes progrès scientifiques sur la compréhension de la physiopathologie et notamment le changement de paradigme dans le diagnostic de la maladie (avec l'établissement d'un continuum composé de 3 phases dont la première est cliniquement invisible), l'étiologie, qui est multifactorielle,

reste encore incertaine. Comme nous l'avons vu, plusieurs hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer les causes pouvant conduire à l'apparition et au développement de la maladie. Il apparaît donc qu'Alzheimer serait le résultat d'une multitude de facteurs et mécanismes qui nécessitent une approche multimodale, mais l'origine de la maladie n'est pas encore totalement élucidée. C'est pourquoi, le besoin « d'accélérer la recherche scientifique fondamentale, translationnelle et clinique afin d'améliorer la compréhension de la maladie et d'accélérer la découverte de nouveaux traitements capables de retarder et/ou stopper la progression de cette maladie neurodégénérative » est urgent.[6]

En effet, la compréhension des causes et des mécanismes conduisant à une maladie est indispensable afin de découvrir et développer des traitements efficaces. Ce manque de connaissances scientifiques sur l'(les)'*étiologie(s)* de la maladie explique en grande partie, l'absence de traitement curatif disponible depuis des décennies.

Depuis 2013, différents projets de l'IMI ayant pour principal objectif d'améliorer la compréhension des causes et des symptômes associés à la maladie d'Alzheimer ont vu le jour et sont pour la majorité encore en cours. Ces projets sont présentés ci-dessous.

2.1.1. Vers une meilleure compréhension de la physiopathologie

a) Le projet AETIONOMY

Ce projet de l'IMI a reçu un financement de 18 millions d'euros entre 2014 et 2018.

De nos jours, pour définir les maladies, nous nous basons majoritairement sur les symptômes. Cependant, les causes sous-jacentes pouvant conduire à un même symptôme peuvent être totalement différentes et par conséquent un traitement qui fonctionne chez un patient peut se révéler inefficace chez un autre.[59]

Le projet AETIONOMY a vu le jour afin d'augmenter les connaissances sur les mécanismes des maladies neurodégénératives dont la maladie l'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

L'objectif de ce projet est d'accroître les connaissances sur les causes de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire de rechercher les caractéristiques moléculaires de la maladie susceptibles de contribuer à une « taxonomie » afin d'aider à identifier des sous-groupes de patients actuellement classés dans la catégorie Alzheimer ou Parkinson, d'adopter une approche par la médecine de précision et donc d'améliorer le développement des médicaments et des thérapies permettant de traiter la maladie d'Alzheimer en ciblant précisément des mécanismes biologiques ou des gènes.[59] [60] En effet, la médecine de précision consiste à « ajuster le traitement médical aux caractéristiques individuelles, besoins et préférences de l'individu à toutes les étapes du soin, incluant la prévention, le diagnostic, le traitement et le suivi ». Elle concerne tous les stades de l'acte médical, du diagnostic moléculaire à l'aide de biomarqueurs, aux modalités thérapeutiques détaillées (figure 12).[61]

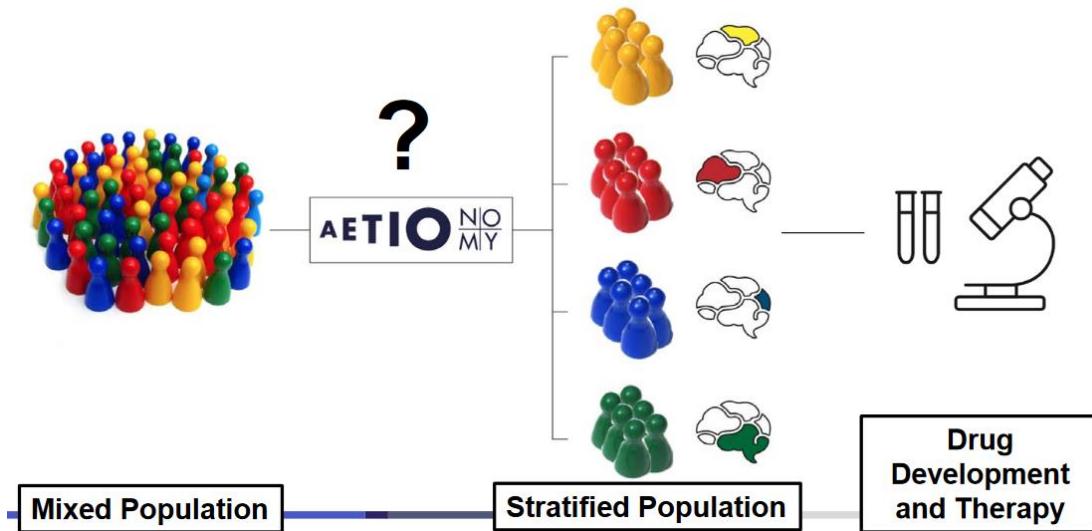


Figure 12 : Représentation schématique de la stratification des patients atteints d'Alzheimer et de Parkinson selon leurs mécanismes physiopathologiques individuels.[60]

Quelles sont les premières avancées de ce projet durant la période de financement de 2013 à 2018 ?

Le projet AETIONOMY a permis entre autres[60] :

- La mise en place d'une taxonomie fondée sur les mécanismes de la maladie d'Alzheimer et de Parkinson,
- La génération, avec le NeuroMMSig, du plus grand inventaire représentant les mécanismes physiopathologiques de maladies sous-jacentes à la neurodégénérescence dans le monde entier,
- Le développement de nouveaux algorithmes et stratégies afin de permettre l'association des mécanismes pathologiques relatif aux patients à des biomarqueurs et à leurs progressions.

Enfin, la validation de la stratification des patients (c'est-à-dire la sélection des patients susceptibles de répondre au traitement) selon leurs mécanismes physiopathologiques est actuellement en cours mais les modèles informatiques sembleraient déjà avoir identifié des groupes de patients très différents les uns des autres au niveau des caractéristiques moléculaires ou des profils de risques de développer la maladie d'Alzheimer. Cela confirme l'origine multifactorielle de la maladie et la variabilité interindividuelle très importante à prendre en compte.

Le projet continuera durant les 5 prochaines années après la fin de la période de financement (2023) et les résultats ouvriront l'espoir vers de futures approches de la médecine de précision et de nouveaux traitements.[62]

b) Le projet PHAGO

Ce projet de l'IMI reçoit un financement de 18 millions d'euros entre 2017 et 2021.[63]

Récemment, des recherches ont permis d'identifier 2 nouveaux gènes impliqués dans le système immunitaire, TREM2 et CD33 qui seraient impliqués dans la réponse immunitaire liée à la maladie d'Alzheimer. Il a en effet été constaté qu'autour des plaques amyloïdes localisées dans le cerveau, des cellules immunitaires allaient souvent se regrouper. L'objectif de ce projet est de développer des outils/méthodes afin d'étudier le fonctionnement de ces gènes et de mieux comprendre leurs rôles dans la maladie.[64]

Récemment, en janvier 2019, les scientifiques ont découvert comment le gène TREM2 pouvait influencer de différentes manières la progression de la maladie d'Alzheimer aux stades précoce et avancé. Pour résumer simplement, les résultats de l'étude suggèrent qu'une activation de la microglie *via* le gène TREM2 dans les phases précoce de la maladie pourrait aider à prévenir l'accumulation des plaques amyloïdes toxiques.

Néanmoins, dans les phases plus avancées, les résultats suggèrent de bloquer l'activation de TREM2 puisqu'il favoriserait la production de l'APOE, qui est le principal facteur de risque sporadique de développer la maladie et lui-même favorise l'agrégation des plaques amyloïdes.[65]

Ceci permet donc de renforcer la compréhension de la maladie et pourrait ouvrir une nouvelle voie dans le développement de nouveaux médicaments contre l'Alzheimer.

c) Le projet PRISME

Le projet PRISME (Evaluations Psychiatriques utilisant des Marqueurs Stratifiés Intermédiaires) a reçu un financement de 17 millions d'euros entre 2016 et 2019. Il vise à mieux comprendre les causes et les symptômes de la maladie afin de faciliter la mise au point de nouveaux traitements.[66]

Comme nous l'avons évoqué, un même symptôme peut être causé par différentes causes sous-jacentes. C'est le cas du retrait social par exemple, qui est un trouble neurologique retrouvé à la fois chez les patients atteints de schizophrénie, d'Alzheimer et de dépression majeure. L'objectif du projet PRISME est d'identifier les paramètres biologiques et leur corrélation avec des symptômes spécifiques afin de faciliter la découverte et le développement de nouveaux traitements contre ces maladies (figure 13).[66]

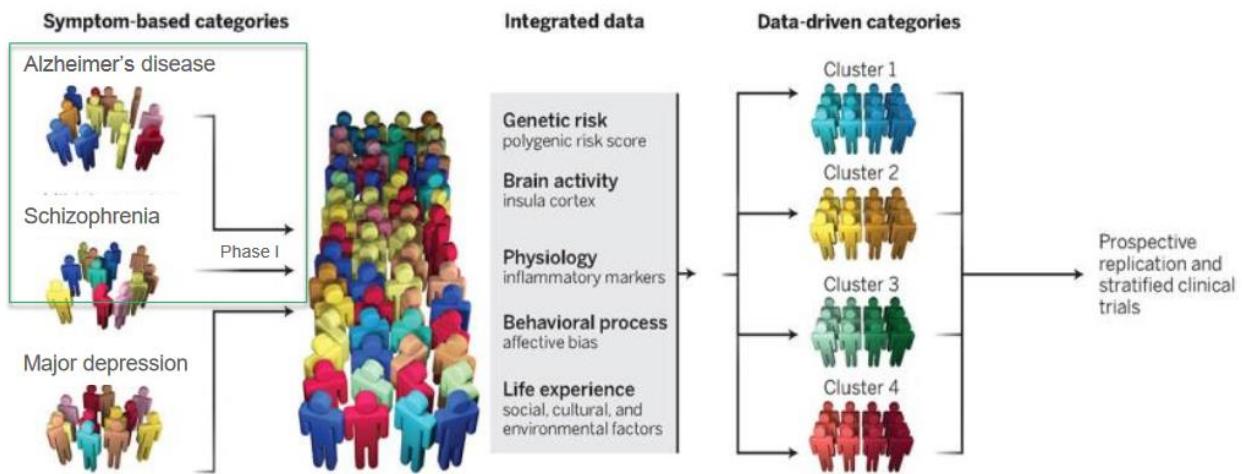


Figure 13 : Représentation du concept général du projet PRISME.[67]

Ce projet a déjà permis de fournir quelques résultats intéressants dont des discussions sur l'approche de biomarqueur « transdiagnostique ». Cette approche est basée sur l'idée que différentes symptomatologies (comme Alzheimer, la schizophrénie ou la dépression majeure) puissent reposer sur les mêmes processus psychologiques même si les troubles sont d'apparence très différents.[68]

d) Le projet ADAPTED

Ce projet a reçu un financement de 7 millions d'euros entre 2016 et 2019.

Comme nous l'avons vu, les personnes porteuses du gène APOE courent un risque beaucoup plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer et ont également tendance à la développer plus tôt dans leurs vies. Cependant, les raisons pouvant expliquer ce phénomène ne sont pas encore bien comprises et par conséquent, ce gène a été largement ignoré dans la quête de nouveaux traitements.

ADAPTED (*Alzheimer's Disease Apolipoprotein Pathology for Treatment Elucidation and Development*) regroupe l'expertise de divers partenaires tels que des chercheurs des universités, des sociétés de biotechnologies et pharmaceutiques de toute l'Europe mais aussi des Etats-Unis et a pour objectif de fournir à la communauté de chercheurs une nouvelle génération d'outils à bases de cellules humaines afin de mimer et d'étudier les causes ainsi que l'évolution de la maladie.[69] Il vise à mieux comprendre le rôle et la complexité de ce gène dans le développement de la maladie et à stimuler le développement de nouveaux traitements en explorant ce domaine qui jusqu'à présent n'a reçu que peu d'attention.[70]

Les personnes atteintes de déficiences cognitives légères courent un risque élevé de développer la maladie d'Alzheimer et l'objectif de ces investigations est donc de comparer le sang et le LCR des patients atteints de déficiences cognitives légères qui développent la maladie d'Alzheimer à ceux d'échantillons de patients qui ne

développent pas la maladie et d'examiner comment les différentes versions du gène jouent un rôle dans la progression de la maladie. Les résultats de ces investigations permettront la mise en place de nouveaux tests plus aptes à identifier les personnes à risque de développer la maladie d'Alzheimer.[71]

Le tableau ci-dessous résume les projets de l'IMI identifiés afin d'améliorer les connaissances sur la maladie d'Alzheimer.

LE MANQUE DE CONNAISSANCES

CHALLENGE	Projets de l'IMI	Principaux apports du projet sur la connaissance scientifique
LE MANQUE DE CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES SUR LA COMPREHENSION DES CAUSES, DES SYMPTOMES ET DE LA PROGRESSION DE LA MALADIE	AETIONOMY PHAGO PRISME ADAPTED	<ul style="list-style-type: none"> Nouvelle taxonomie fondée sur les mécanismes de la maladie d'Alzheimer et Parkinson, Stratification des patients/approche par la médecine de précision. Identification de 2 nouveaux gènes impliqués dans la maladie : TREM2 et CD33 Identification des paramètres biologiques et leur corrélation avec des symptômes spécifiques, Notion de biomarqueurs transdiagnostique. Nouvelle cible émergente, compréhension du rôle du gène APOE dans le développement de la maladie, Mise en place de tests plus sensibles dans la détection des personnes à risque de développer la maladie.

Tableau 3 : Récapitulatif des projets de l'IMI visant à améliorer les connaissances scientifiques de la maladie d'Alzheimer.

Les résultats de ces projets seront utiles, ils feront avancer la connaissance fondamentale de la maladie et permettront certainement d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques favorisant le développement de nouveaux traitements. En revanche, ces 4 projets à eux seuls ne suffiront pas, il est nécessaire de continuer de multiplier les efforts et projets afin d'accélérer les découvertes et les connaissances scientifiques.

2.2. Le manque d'investissement dans la recherche et le développement

Le manque d'investissement financier global dans la recherche et le développement sur la maladie d'Alzheimer est l'un des points les plus importants qui a rendu difficile, depuis de nombreuses années, la découverte de nouveaux traitements contre cette maladie. Selon le *World Alzheimer Report* de 2018, il y a trois millions d'articles publiés sur le cancer contre seulement 250 000 articles sur la démence et la neurodégénérescence.[9]

Ceci montre bien que les investissements ont été beaucoup plus importants dans le domaine du cancer par rapport aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et qu'il est nécessaire de réagir afin de continuer à combler ce fossé.

Ce manque d'investissement dans la recherche peut peut-être s'expliquer en partie par le fait que cette maladie fut longtemps considérée comme « une conséquence inévitable du vieillissement » et non comme une réelle maladie.[72] Par conséquent et malheureusement, cela ne plaçait pas Alzheimer comme une priorité mondiale de santé publique.

De plus, les coûts de la recherche et du développement liés à la démence, l'ultime phase de la maladie d'Alzheimer, sont beaucoup plus élevés que dans les autres aires thérapeutiques. Il faut savoir que le coût estimé du développement d'un médicament capable de modifier l'évolution de la maladie (incluant le coût des échecs) est estimé à environ 5.7 milliards de dollars.[73]

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces coûts de recherche et de développement élevés telles que le taux de réussite des essais cliniques qui est extrêmement faible (entre 2002 et 2012, le taux d'échec était estimé à 99,6%)[9], des taux de recrutement beaucoup plus faibles, des temps de développement beaucoup plus long et le fait que les études de phases 3 sont les plus longues et les plus coûteuses dans le développement[74]. De plus, comme nous l'avons vu, des décennies peuvent s'écouler avant l'apparition des symptômes cliniques, ce qui implique que les patients doivent être suivis sur de longues périodes. Malheureusement, ces disproportions découragent les investissements dans ce domaine et ralentissent la découverte de nouveaux traitements efficaces.[4][6]

2.2.1. Vers une plus grande visibilité d'Alzheimer comme un problème de santé publique majeur et vers des investissements croissants

a) Le sommet du G8 en 2013

Il aura fallu attendre décembre 2013, pour qu'un électrochoc ou une prise de conscience des politiques voit le jour et fasse naître un sentiment d'urgence à traiter la catastrophe qu'est la démence liée à la maladie d'Alzheimer.[6]

En effet, face au fardeau économique et social créé par la démence, lors du sommet du G8 en 2013 (Canada, France, Allemagne, Italie, Japon, Russie et Royaume-Uni)[75], réunissant des ministres, des chercheurs, des entreprises et des organisations internationales et civiles[6], les plus grandes puissances du monde ont défini l'ambition audacieuse de doubler le financement de la recherche sur la démence et de découvrir un traitement curatif ou modificateur de la maladie d'Alzheimer d'ici 2025.[6]

Cette initiative politique est encourageante et témoigne d'une réelle volonté de découvrir de nouveaux traitements contre Alzheimer mais cette décision a-t-elle été prise en tenant compte de la réalité et des multiples challenges associés au développement de traitement contre l'Alzheimer ?[73]

b) Le plan d'action globale 2017-2025 de l'OMS

Ce plan d'action global contre la démence a pour objectif d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'Alzheimer et leurs aidants/famille tout en réduisant l'impact de ce fléau sur les communautés et les pays. Ce plan d'action comprend 7 domaines d'actions mais dont seulement deux vont particulièrement nous intéresser dans le cadre de ce travail et sont présentés ci-dessous :

- **La démence, une priorité de santé publique**

Comme nous l'avons mentionné, Alzheimer fut longtemps non considérée comme un problème majeur et mondial de santé publique. C'est pourquoi, l'OMS a mis en place diverses actions au niveau international, national et régional afin d'augmenter la visibilité de la démence comme un problème global de santé publique.

➔ L'objectif visé est que 75% des pays aient élaboré ou actualisé leurs politiques, stratégies, plans ou cadres nationaux relatifs à la démence d'ici 2025.

Afin d'évaluer l'évolution de cette mesure, l'existence et la disponibilité de plan national ou politique pourra être utilisé comme indicateur, en fonction du contexte national.[4]

- **La recherche et l'innovation dans le domaine de la démence**

L'investissement dans la recherche et l'innovation est crucial pour développer de nouveaux traitements efficaces et c'est pourquoi l'objectif de ce projet est de doubler les résultats sur la recherche mondiale sur la démence entre 2017 et 2025 en allouant des budgets qui visent à promouvoir la recherche collaborative et à générer des connaissances. En effet, une mise en œuvre réussie de ces mesures visant à booster la recherche ainsi que l'évolution des technologies peuvent accroître la probabilité de succès dans la prévention, le diagnostic, la découverte et la mise au point de nouveaux traitements.[4]

Afin de vérifier l'évolution de cet investissement dans la recherche, le nombre d'articles scientifiques sur la démence publiés sera utilisé comme indicateur et une évaluation centralisée par recherche documentaire et par pays sera réalisée tous les deux ans.[4]

A titre informatif, entre janvier et juillet 2018, les publications scientifiques concernant la maladie d'Alzheimer étaient de 17 000, ce qui représente une moyenne d'environ 2430 publications/mois.[76] Selon le *World Alzheimer Report* de 2018, il y avait environ 250 000 publications sur l'Alzheimer, ce qui, depuis sa découverte en 1906, représente une

moyenne de 186 publications/mois. Nous pouvons donc constater une forte augmentation du nombre de ces publications, témoignant d'une augmentation de l'investissement dans la recherche afin de lutter contre cette maladie. Néanmoins, il faudrait tout de même pouvoir comparer ce chiffre avec le nombre de publications dans les autres aires thérapeutiques afin de juger de la réelle pertinence de cette information.

c) Le projet JPND - Recherche sur les maladies neurodégénératives

La Commission Européenne a lancé le *EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND)*, un programme commun au niveau européen, qui est la plus grande initiative de recherche mondiale visant à relever le défi des maladies neurodégénératives dont Alzheimer.

L'objectif ultime de ce projet est d'accroître les investissements coordonnés entre les pays afin d'améliorer la compréhension scientifique des maladies neurodégénératives et de permettre l'identification des causes et un diagnostic précoce afin d'identifier des traitements ciblés plus précoces.[77]

Très récemment, en janvier 2019, le JPND a lancé un appel de 30 millions d'euros pour améliorer la recherche sur la médecine personnalisée pour les maladies neurodégénératives. En effet, l'approche par la médecine de précision semblerait être une voie à suivre car elle permet de prendre en compte « la variabilité individuelle des gènes, des caractéristiques biologiques/moléculaires ainsi que des facteurs environnementaux et de style de vie ». De plus, comme nous l'avons vu, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par une grande variabilité interindividuelle et étiologique, et par des mécanismes et des expressions cliniques variées. Il est donc primordial que les nouveaux traitements prennent en compte toutes ces spécificités, mais le décodage de cette variabilité est malheureusement l'un des plus grands défis dans le traitement de la maladie.[78]

Selon le président du conseil consultatif scientifique du JPND, le professeur Thomas Gasser : « Les progrès de la médecine de précision constitueront un moyen unique de développer des approches innovantes pour prévenir, ralentir et guérir les maladies neurodégénératives. Cet appel vise à mobiliser l'expertise nécessaire à travers l'Europe et le monde pour relever ce défi de la recherche. »[78]

Ces initiatives contribueront à accélérer le développement de nouveaux traitements en donnant plus de visibilité à la maladie d'Alzheimer et en prenant en compte la variabilité interindividuelle très caractéristique de la maladie. Néanmoins, doubler les résultats de la recherche sur la démence entre 2017 et 2025 témoigne certes, d'une volonté de favoriser les investissements dans ce domaine afin de découvrir de nouveaux traitements, mais la question est de savoir quel était le niveau de départ ? Est-il suffisant de doubler les résultats de la recherche ou est-il nécessaire de les tripler voire de les quadrupler ?

Le tableau 4 résume les initiatives identifiées afin de favoriser l'investissement dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer.

LE MANQUE D'INVESTISSEMENT

CHALLENGE	Principales causes identifiées	Initiatives
LE MANQUE D'INVESTISSEMENT ET DE VISIBILITE D'ALZHEIMER COMME UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE MAJEUR	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie longtemps considérée comme une cause inévitable du vieillissement, • Coût de la recherche et du développement très élevé et long (plus que dans les autres aires thérapeutiques), • Risque élevé, taux d'échec des essais cliniques très élevé (99.6% entre 2002 et 2012). 	<p>Sommet du G8 en 2013 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doubler le financement de la recherche sur la démence et découvrir un traitement curatif ou modificateur de la maladie d'Alzheimer d'ici 2025. <p>Plan d'action globale 2017-2025 de l'OMS :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% des pays doivent élaborer ou actualiser leurs politiques, stratégies, plans ou cadres nationaux relatifs à la démence d'ici 2025. • Les résultats sur la recherche mondiale sur la démence entre 2017 et 2025 doivent avoir doublé. <p>Le projet JPND :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Améliorer la compréhension des maladies neurodégénératives. • Améliorer le diagnostic précoce de la maladie. • Approche innovante : favoriser la recherche sur la médecine personnalisée pour les maladies neurodégénératives.

Tableau 4 : Récapitulatif des initiatives favorisant l'augmentation de l'investissement dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer.

2.3. L'environnement des essais cliniques inadapté

En plus du taux d'échec extrêmement élevé des essais cliniques évoqué précédemment (99.6% entre 2002 et 2012)[9] et de la longue durée des phases de développement (en moyenne d'une durée de 10-12 ans, mais pour le développement des médicaments dans le domaine du SNC, la moyenne est beaucoup plus longue car elle est de 18 ans [75]), d'autres challenges ont été identifiés tels que le concept des études cliniques, les registres de maladies de cohortes bien caractérisés afin de faciliter le recrutement de patients appropriés ou encore les outils d'évaluation cliniques.[73]

Comme disait le célèbre Winston Churchill « Le succès c'est d'aller d'échec en échec sans perdre son enthousiasme ». [79] Malgré les échecs récurrents des essais cliniques depuis des décennies conduisant l'année dernière à l'abandon regrettable du laboratoire Pfizer dans la lutte contre l'Alzheimer[80], il est rassurant de constater que de multiples autres laboratoires continuent d'investir et de se battre contre cette maladie tels que Janssen, Lilly, Sanofi, Novartis, Biogen, Amgen, Takeda, Boehringer Ingelheim, Eisai, AC IMMUNE, Lundbeck ou encore UCB, donnant ainsi l'espoir qu'un jour, des traitements efficaces voient enfin le jour.[81]

Il a été suggéré que l'une des principales raisons pouvant expliquer l'échec des essais cliniques est que les molécules ciblant les plaques β -amyloïdes n'étaient pas efficaces car elles n'étaient pas données au bon moment, c'est-à-dire trop tard dans les stades de l'évolution de la maladie, une fois que le processus pathologique impliquant la protéine tau était initié ou encore à la mauvaise posologie. En effet, la première phase de la maladie, qui est cliniquement silencieuse et dépourvue de symptômes serait le bon moment pour traiter les patients de manière efficace.[9] De plus, l'absence de prise en compte des relations complexes entre les caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie pourrait également expliquer les échecs des études cliniques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (figure 14).[82]

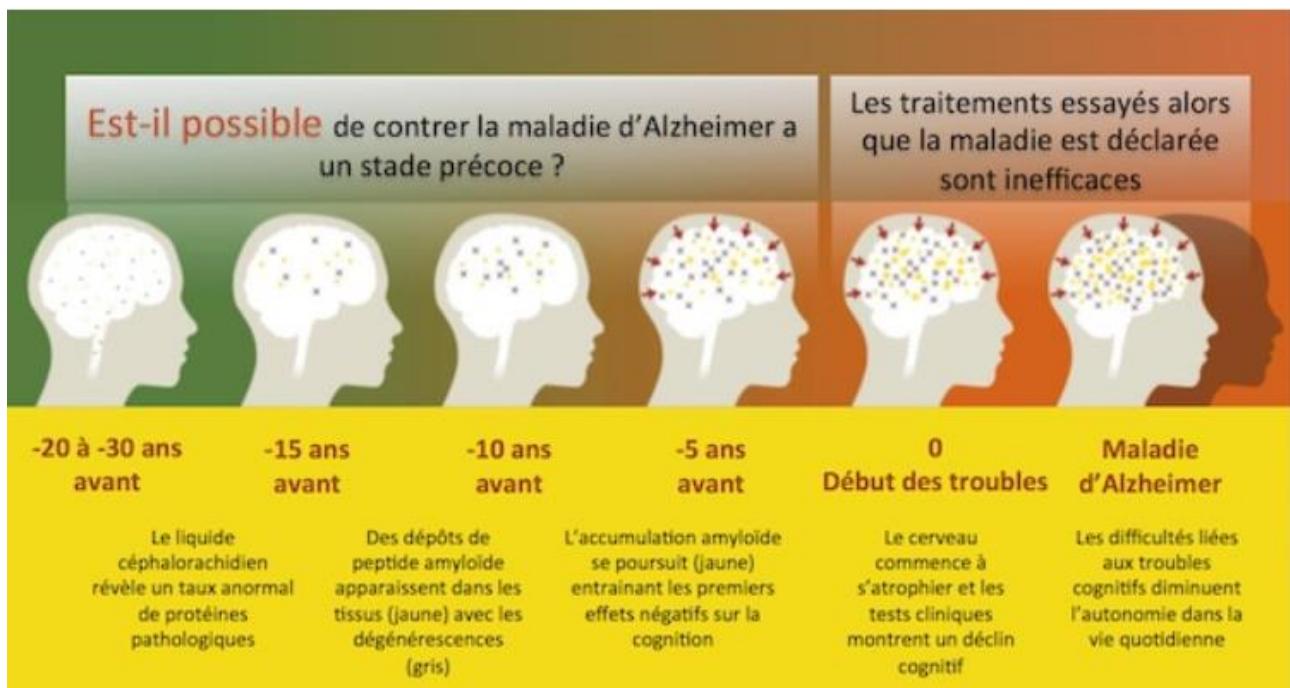


Figure 14 : L'évolution des changements observés dans le cerveau au cours de la maladie d'Alzheimer[83]

2.3.1. Vers une amélioration des études cliniques

Les trois principaux défis majeurs qui sont actuellement à relever sont la difficulté à identifier les personnes susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer, une mauvaise compréhension des premiers stades de la maladie et un manque de flexibilité dans le design des études cliniques. Mais l'ambition du projet EPAD détaillé ci-dessous est d'apporter des solutions à ces défis en favorisant la recherche collaborative à travers l'Europe.[84]

a) Le projet EPAD

Ce projet, qui est un consortium européen de prévention de la démence liée à la maladie d'Alzheimer, vise à accélérer le développement de médicaments efficaces contre Alzheimer. Il a reçu un financement de 59 millions d'euros entre 2015 et 2019 et fait l'objet d'une collaboration entre l'industrie pharmaceutique européenne représentée par l'EFPIA, les académiques ou encore les organisations de patients et d'autres industries tels que Aracion Biotech.[85]

Comme des preuves irréfutables ont été établies afin de démontrer que la maladie se développe dans le cerveau des décennies avant l'apparition des symptômes, les recherches se focalisent donc désormais sur les phases pré-symptomatiques de la maladie afin de retarder ou prévenir la maladie.

L'objectif de ce projet est d'améliorer la compréhension des stades précoces de la maladie afin de proposer de nouveaux traitements préventifs. Il a pour but d'identifier les processus pathologiques clés, de préciser l'interaction entre les facteurs de risques, la maladie et l'intervention et d'identifier les bonnes personnes à suivre au cours du temps.[59]

L'EPAD est un projet pionnier en faveur d'une approche plus flexible et innovante basée sur l'utilisation d'essais cliniques dits « adaptatifs ». Il faut savoir que dans les essais cliniques « traditionnels », la moitié des patients reçoit le candidat médicament et l'autre moitié reçoit le placebo. L'avantage avec les essais adaptatifs est que plusieurs candidats médicaments sont comparés simultanément l'un à l'autre et à un placebo, ce qui par conséquent augmente la proportion de patients ayant une chance de bénéficier d'un traitement qui serait potentiellement actif (figure 15). [86]

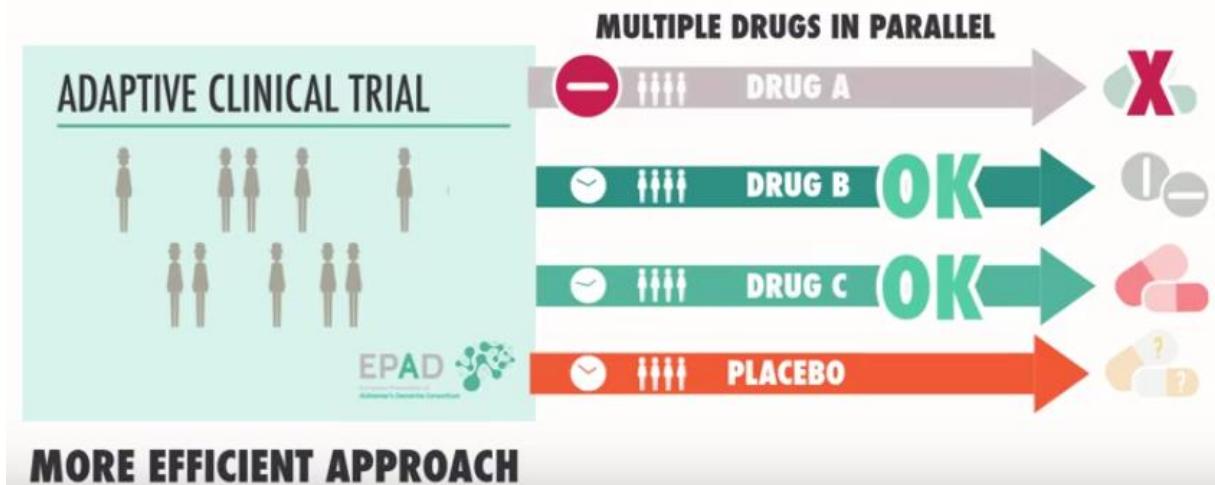


Figure 15 : Concept des essais « adaptatifs ». [87]

De plus, les essais adaptatifs permettent d'adapter la conception de l'essai en fonction des résultats obtenus et par conséquent d'identifier plus rapidement les candidats médicaments prometteurs et/ou d'éliminer les médicaments qui se révèleraient au contraire inefficaces plus tôt dans le processus de développement. Il est également possible d'ajouter des candidats médicaments et de tester des combinaisons de différents médicaments.[86]

Cette approche innovante permettrait donc d'accélérer la compréhension de l'efficacité d'un médicament et d'éliminer les échecs lors des essais cliniques plus avancées (de Phase III), comme par exemple ceux des molécules suivantes : Bapinezumab (Pfizer/Johnson), Crenezumab (Genentech), Solanezumab (Lilly) et le Ponezumab (Johnson & Jonhson/Pfizer).[11]

En effet, les essais développés sur la plateforme EPAD sont des essais de phases II réalisés sur des patients atteints d'Alzheimer dans la phase préclinique et prodromique, avec des preuves de la pathologie identifiée par des biomarqueurs et un ensemble de résultats cohérents.[86]

- **Comment cela fonctionne ?**

L'EPAD a créé un large registre européen de personnes ayant déjà participé à diverses études de recherche et ayant accepté d'être recontactées pour des recherches ultérieures. Parmi ces personnes, 6000 personnes âgées de plus de 50 ans ont été sélectionnées pour participer à l'étude de cohorte longitudinal (EPAD LCS).[88] Cette étude a débuté en Mai 2016 et vise à effectuer chez les participants une batterie de tests standards tels qu'une analyse cérébrale, du LCR, de sang, d'urine, de salive afin d'examiner les marqueurs corporels susceptibles de changer au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Des questions permettant d'évaluer la mémoire et les fonctions cognitives sont également utilisées. Les participants seront suivis jusqu'en décembre 2019 avec une évaluation annuelle de ces tests.[88]

De plus, cette cohorte permettra de mieux comprendre les facteurs qui contribuent au développement de la maladie ainsi que d'identifier les premiers changements dans le cerveau. En effet, actuellement, le taux d'échec du screening des participants avant l'entrée dans une étude clinique est de 90% mais l'équipe du projet EPAD espère réduire ce taux d'échec à 20% grâce à l'utilisation de cette cohorte. Si des changements observés dans les cerveaux des participants sont reliés à la maladie d'Alzheimer, ces derniers pourront être invités à participer aux « essais cliniques adaptatifs », ce qui permettra d'identifier facilement les personnes susceptibles de répondre aux traitements et de réduire considérablement le temps nécessaire pour mettre en place un essai optimal.[89][87]

b) Outil de simulation des essais cliniques (CTS)

Pour tenter de faire face aux essais cliniques infructueux observés depuis plusieurs années, un concept d'outil de simulation des études cliniques a été mis au point en 2008 par le *Critical Path for Alzheimer's disease* (CPAD). Le CPAD fait partie du *Critical Path Institute* (C-Path) qui est un partenariat public-privé avec l'Agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA). Le C-Path a pour but d'accélérer le développement de nouvelles approches afin de faire avancer l'innovation médicale et la science réglementaire.[90] Il se concentre notamment sur les outils de simulation d'essais cliniques, les modèles de progression de maladies, les biomarqueurs et les outils d'évaluation cliniques.[91]

Un outil de simulation d'essais cliniques a été approuvé par l'EMA en 2013 et vise, à travers l'optimisation de la conception des essais cliniques concernant la maladie d'Alzheimer dans les phases légères à modérées, à accélérer le développement de nouveaux traitements.

Il a pour objectif de développer une meilleure compréhension quantitative de la progression de la maladie dans son *continuum* (de la phase pré-symptomatique à la démence) en se focalisant sur les biomarqueurs et sur l'acquisition

et la disponibilité des données. Cet outil n'a pas pour objectif de se substituer à la réalisation d'essais cliniques « réels ».

- **Comment cela fonctionne ?**

Cet outil de simulation se base sur l'intégration des données anonymisées des patients issus d'essais cliniques antérieurs et d'études d'observation longitudinales afin de créer des données standard et intégrées pour développer des modèles reliant les covariables clés dans le temps et de prédire la progression de la maladie, la réponse au traitement modificateur de la maladie sur les conséquences cliniques, l'effet placebo ou encore les sources de variabilités importantes et pertinentes. Cet outil permet également d'offrir l'opportunité de réévaluer la conception d'un essai clinique ayant échoué dans l'Alzheimer par exemple.[92][93]

L'utilisation de la simulation des essais cliniques dans le développement de nouveaux médicaments est de plus en plus reconnue par les entreprises pharmaceutiques et les autorités réglementaires comme un moyen d'explorer rapidement et à moindre coût les options de conception d'essais cliniques et de déterminer les protocoles les plus efficaces pour détecter l'effet thérapeutique d'un candidat médicament.[94]

Un exemple concret est celui du cas d'étude « EXPEDITON 3 ». Cet essai de phase 3 avait pour objectif de tester l'anticorps Solanezumab sur des patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade léger. Il visait à éliminer la protéine bêta-amyloïde, mais cette immunothérapie a montré une efficacité relative à des degrés infimes et insuffisante pour générer des résultats statistiquement significatifs, ce qui a conduit à son « échec ». [95] Cet outil de simulation a été utilisé pour évaluer un protocole d'essai similaire à celui d'EXPEDITION 3 et explorer les implications des différentes hypothèses émergentes des résultats. Il est très intéressant de noter que les prévisions de la simulation étaient cohérentes avec les résultats de l'essai observé, suggérant qu'il était peu probable que la différence ADAS-cog (utilisé comme critère de jugement principal) soit statistiquement significative dans une population atteinte d'Alzheimer au stade léger. De plus, lorsqu'a été émise l'hypothèse d'un effet thérapeutique plus puissant, impliquant à la fois la protéine β -amyloïde et la protéine tau, la probabilité de succès prévue a augmenté de façon spectaculaire. Enfin, conformément à l'opinion actuelle selon laquelle les thérapies de ciblage de l'amyloïde seraient plus efficaces aux stades précoces de la maladie, le modèle a estimé une probabilité de succès élevée dans un essai sur des personnes atteintes de la maladie dans sa phase prodromique, en particulier sur des périodes de traitements plus longues.

In fine, grâce aux progrès de la simulation de l'évolution de la maladie et des essais cliniques, cet outil pourrait réduire le risque et le coût des études chez l'Homme en aidant les promoteurs à prendre des décisions plus éclairées sur la manière de conceptualiser les essais cliniques (figure 16).[94]

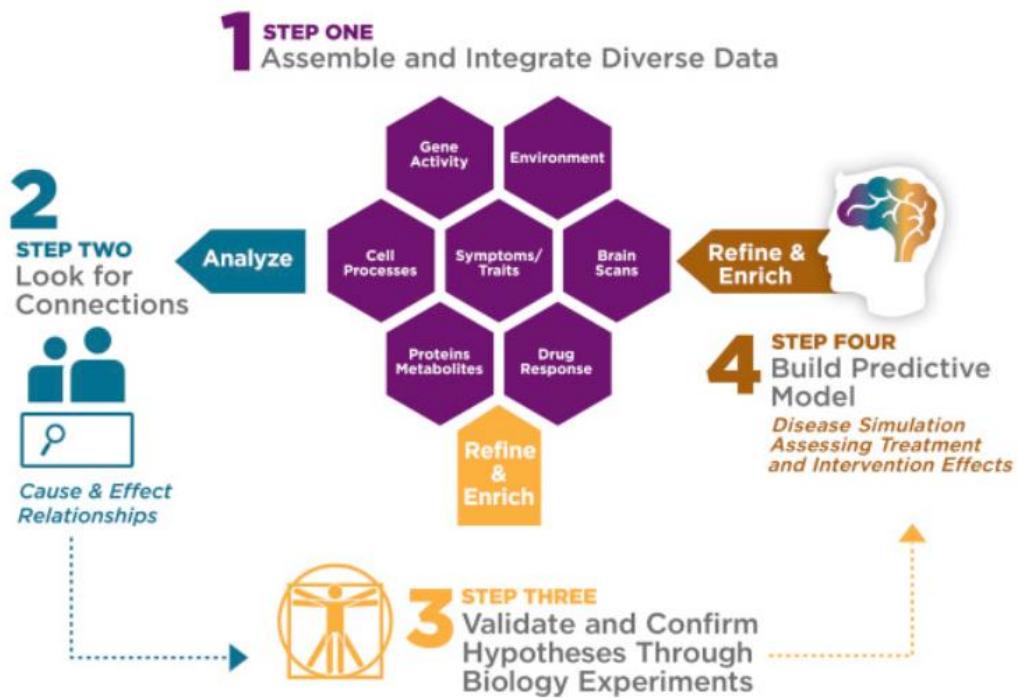


Figure 16 : Concept de la construction de simulations informatiques prédictives.[96]

c) Le projet AMYPAD

Ce projet reçoit un financement de 27 millions d'euros entre 2016 et 2021.[97]

Le projet AMYPAD travaille en étroite collaboration avec le projet EPAD et a pour objectif d'évaluer l'intérêt de la TEP pour analyser les dépôts de plaques β -amyloïdes dans le cerveau des personnes soupçonnées d'être aux premiers stades de la maladie. Il vise donc à déterminer la « valeur de l'imagerie β -amyloïde en tant que marqueur diagnostic et thérapeutique de la maladie ». [98] En effet, à ce jour, la TEP n'est utilisée qu'à des fins d'enrichissement, c'est-à-dire pour sélectionner les patients dans les essais cliniques.

Ce projet a pour but également de développer des données afin d'établir leurs utilités en clinique pour permettre la sélection des participants pour des essais cliniques visant à prévenir la maladie d'Alzheimer.[97] Enfin, le but ultime est de mettre en place des « prédicteurs de déclin » afin de pouvoir planifier et suivre un traitement.[98]

d) Le projet Pharma-Cog

Ce projet de l'IMI a reçu un financement de 31 millions d'euros entre 2010 et 2015.

Pharma-Cog a vu le jour afin d'améliorer le taux de réussite des essais cliniques dans le développement de médicaments contre la maladie d'Alzheimer. Ce projet partait du postulat que seul un ensemble de marqueurs pourrait avoir suffisamment de sensibilité pour réagir à l'effet d'un médicament.

Il a donc permis de mettre au point une matrice de biomarqueurs afin d'étudier les effets d'un candidat médicament chez l'animal et l'être humain et de suivre l'évolution de la maladie chez les patients atteints d'Alzheimer et ceux

présentant une déficience cognitive légère, ceci permettant ainsi de prédire avec plus de précision le succès des futurs médicaments lors des premiers stades de développement. Par exemple, ils ont constaté que l'enregistrement cérébral via un EEG a permis de démontrer que certains changements du rythme de l'activité cérébrale était un bon marqueur pour détecter l'effet d'un nouveau médicament par rapport à un médicament déjà existant. Si la « taille de l'effet » n'est pas si importante, cela signifie donc qu'il n'est pas nécessaire de poursuivre le développement de ce médicament.

Ce projet a également permis de mieux stratifier les patients présentant des signes précoces de la maladie, ce qui pourrait conduire à des essais cliniques plus efficaces et plus précis pour les futurs candidats médicaments.

En effet, l'une des limitations dans les essais cliniques est la variabilité entre les patients. Par exemple, chez les patients avec une déficience cognitive légère, il y en a certains qui vont développer la maladie d'Alzheimer mais d'autres qui ne la développeront jamais. Si le candidat médicament visant à modifier la maladie est testé dans un groupe contenant ces deux types de patients, l'effet potentiel du médicament pourrait être masqué par cette variabilité. Grâce à ce projet, des biomarqueurs permettant d'identifier les patients prédisposés au développement de la maladie ont été mis au point et pourront permettre de se focaliser sur ces patients dans les essais cliniques visant à modifier la maladie. Ces résultats pourraient donc améliorer et accélérer le développement de médicament contre l'Alzheimer car il a permis d'établir une cartographie de l'évolution de la maladie à travers différents paramètres.[99]

Les projets EPAD, AMYPAD, Pharma-Cog et le CTS ont permis/permètront une meilleure identification des patients atteints de la maladie, une meilleure compréhension des stades précoces, de l'évolution, du suivi de la maladie et de l'efficacité d'un traitement. Ceci contribuera à une meilleure sélection des patients dans les essais et à l'optimisation du design des essais cliniques, qui sera plus précis, sensible et efficient.

2.3.2. Vers une amélioration du recrutement des patients dans les essais cliniques

Le recrutement des participants dans les essais cliniques est l'un des défis les plus important et les plus coûteux pour la réussite des essais cliniques, et ce dans tous les domaines thérapeutiques.[2]

Le taux de recrutement des patients dans les essais est lent, et certains essais recrutent à un taux extrêmement bas de 0,2 patients par site et par mois et peuvent nécessiter 1 à 2 ans pour recruter des patients pour des essais d'une durée de 6 mois seulement.[74] Les différentes initiatives qui ont été mises en place afin de favoriser le recrutement des patients dans les essais cliniques sont présentées ci-dessous.

a) Le projet MOPEAD

Ce projet a reçu un financement de 4 millions d'euros entre 2016 et 2019.[100]

En général, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est posé lors des stades avancés de la maladie, lorsque les symptômes cliniques sont déjà présents, ce qui réduit par conséquent les opportunités d'inclure des patients atteints d'Alzheimer dans les phases précoce dans les essais cliniques. Le changement de culture vers un diagnostic plus précoce de la maladie, encouragé, à divers degrés par les régulateurs, les politiques, les membres de la communauté scientifiques ou encore les associations de lutte contre la maladie, est considéré comme une première étape afin de permettre aux patients une intervention et une participation optimale dans les essais cliniques.

L'objectif est de développer des outils et des processus pour permettre d'améliorer l'identification des sujets atteints de déficiences cognitives légères à un stade précoce et les patients atteints d'Alzheimer au stade prodromique, et à terme d'accélérer le recrutement des patients dans les essais cliniques lors des stades précoce de la maladie.[101]

En effet, le recrutement et l'inclusion des patients dans les études cliniques est l'un des aspects qui prend énormément de temps et est connu pour être particulièrement lent et faible dans le domaine de l'Alzheimer.[73]

Cependant, une interrogation surgit concernant le point de vue des patients concernant ce diagnostic précoce et sur ce qu'ils ressentent lorsqu'ils découvrent à des stades précoce, qu'ils sont susceptibles d'être atteints ou de développer la maladie. Vous, préféreriez-vous rester dans l'ignorance ou savoir ?

Quelques témoignages (non exhaustifs), ont été identifiés ci-dessous[102] : cf traduction Annexe 1.

- **Agnès Houston (Ecosse)** : « *Early diagnosis was important because it gave me time to understand my specific type of dementia, discuss it and draw up my own personal care plan with doctor and family members for now and in the future, get my finances in order, a power of attorney and will in place. It enabled me to choose how to live the rest of my life and engage in peer support* ».
- **Joaquin Lopez (Espagne)**: « *I was afraid of knowing but I was tired of not knowing. The diagnosis has helped me put things in order for me and my family and be conscious of what we have. I am now participating in a clinical trial but it is not the only change in my life. The diagnosis has helped me improve my life, my habits: I now spend more time with my friends and family. I have had the time to make decisions for when I am not able to do so any longer. It makes me feel more secure and conscious of my future* ».
- **Hilary Doxford (Angleterre)** : « *I was so pleased to receive my diagnosis in the early stages of this disease. It explained the problems I had been experiencing and it enabled me to take actions which I firmly believe are*

slowing the progression of the disease. One of these actions was to take a passionate and active role in research projects. For me, they keep my brain active and I get much more information on my condition. I also see just how much work is going on which brings me comfort and hope. The researchers say they really appreciate the insight they get from me, I am not just a subject involved in research but they give me a working role in some of their projects. So, I see an early diagnosis as a win-win situation for us all ».

Il semblerait donc, d'après ces témoignages non exhaustifs, que ces trois patients y voient plus d'avantages que d'inconvénients et qu'au final cela leur a permis de mettre en place des actions afin de mieux prévenir l'évolution de la maladie, de mieux gérer et profiter de leur vie ou encore de participer à des programmes de recherches.

Cela doit être terrifiant de savoir que l'on va potentiellement développer la maladie d'Alzheimer. Néanmoins, le seul moyen de surmonter un problème est d'en identifier la source et les causes et de mettre en place des actions pour y faire face. Aujourd'hui, l'hypothèse la plus valable est d'agir durant ces phases précoce afin de modifier le cours de la maladie avant l'apparition de la dégénérescence irréversible. De plus, comme nous l'avons évoqué à travers les résultats de l'étude FINGER, la mise en place de mesures préventives permettent de réduire le risque de développer la maladie.

b) Le rôle des professionnels de santé

Afin d'augmenter le recrutement des patients dans les essais cliniques, il est important que les professionnels de santé soient sensibilisés et informés rapidement au fur et à mesure de l'évolution des connaissances afin d'élargir leur compréhension de la maladie. Ceci permettra de faciliter le diagnostic, de sensibiliser à leur tour les patients et de favoriser leur participation aux essais cliniques ou leur inclusion volontaire sur les registres d'Alzheimer.[73]

c) Les registres de la maladie d'Alzheimer

Lors de la présentation du projet EPAD, nous avons déjà abordé la notion de registre européen. Il existe actuellement d'autres registres qui ont été mis en place afin de permettre un recrutement plus efficace dans les essais cliniques. En effet, pour accélérer et simplifier le recrutement dans les essais, ces registres sont très importants car ils permettent de faire le tri entre les personnes qui souhaitent participer à la recherche et ceux qui seront éligibles pour être inclus dans les essais cliniques.

In fine, la mise en place de registres regroupant des données démographiques, génétiques, biologiques, cognitives ou environnementales permettrait de réduire la durée des essais cliniques après que le test d'éligibilité initial ait été effectué.

Parmi les registres de la maladie d'Alzheimer, le registre DIAN-TU permet d'aider au recrutement des patients qui risquent d'avoir une mutation génétique susceptible d'être responsable du développement la maladie d'Alzheimer dans les essais cliniques visant à modifier le cours de la maladie, c'est-à-dire à ralentir ou stopper son évolution.[73]

L'utilisation de ces registres est également un moyen d'améliorer la sélection des « bon patients » susceptibles d'être répondants aux traitements. En effet, la qualité du recrutement n'est pas optimale car une étude a permis de démontrer que 20% des patients atteints de démence liée à la maladie d'Alzheimer et inclus dans les essais ne présentaient pas la protéine β -amyloïde dans leurs cerveaux, ce qui par conséquent compromet l'efficacité potentielle de tout traitement visant spécifiquement cette protéine.[74] Il est clair que si les patients ne possèdent pas la cible visée par le candidat médicament, l'essai clinique est voué à l'échec.

d) Le rôle de la participation d'un partenaire dans les essais cliniques

L'une des raisons pouvant expliquer la crise de recrutement dans les essais cliniques sur l'Alzheimer est qu'il est nécessaire d'inclure des « dyades », c'est-à-dire un participant plus son partenaire d'étude.

En effet, les partenaires ont un rôle primordial car ils sont chargés de veiller à la conformité de l'essai et participent au processus décisionnel. Ils permettent de rendre compte de l'état cognitif et fonctionnel des participants afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'intervention. L'évaluation de l'état cognitif et fonctionnel nécessite d'avoir une connaissance suffisamment approfondie de la cognition et des fonctions du participant à la recherche et demande donc par conséquent, de nombreux efforts.

Être partenaire d'étude est donc un travail qui nécessiterait d'être mis en lumière et valorisé car si une personne âgée n'a pas dans son entourage une personne capable ou désireuse d'être partenaire d'étude (le plus souvent un conjoint ou un enfant), ceci représente un obstacle à la participation à la recherche et donc à la découverte de nouveaux traitements.[2]

Actuellement, des barrières logistiques empêchent les partenaires de participer à distance. Offrir la possibilité d'une participation à distance (*via* Skype par exemple) permettrait de favoriser la volonté de s'inscrire dans les essais sur Alzheimer. De plus, des preuves [103] suggèrent qu'il est possible d'effectuer des évaluations cognitives précises et fiables *via* la visioconférence et la télémédecine (comme certains essais sur la maladie de Parkinson l'ont démontré). Par ailleurs, l'offre d'une rémunération et l'octroi de congés payés pourraient également favoriser un meilleur recrutement des dyades.[2]

Le recrutement des patients dans les essais cliniques sera optimisé grâce au projet MOPEAD à travers l'amélioration de l'identification des sujets atteints de la maladie, grâce à l'implication des professionnels de santé, à l'utilisation des registres de la maladie d'Alzheimer et la valorisation des partenaires dans les essais cliniques.

2.3.3. Vers une amélioration de la détection, du suivi de la maladie et de l'efficacité d'un traitement

Au cours de l'évolution des connaissances qui a conduit au changement de paradigme dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, les efforts ont « switcher » et sont actuellement majoritairement concentré sur les études cliniques visant à prévenir, ralentir ou stopper l'évolution de la maladie avec une détection beaucoup plus précoce.

Cependant, ces avancés scientifiques ont fait naître de nouveaux challenges dans la détection et le suivi de la maladie avec les outils qui étaient disponibles et la relation exacte entre la neuropathologie et la progression des symptômes n'est pas encore établie.[19] En effet, la relation temporelle entre le dépôt d'amyloïde et les signes d'accumulation de la protéine tau ainsi que l'apparition des symptômes n'est pas encore comprise et de vastes études longitudinales sont en cours afin d'aider à construire le diagnostic de la maladie dans sa phase préclinique.

a) Les outils d'évaluation cliniques

Plusieurs outils permettent actuellement l'évaluation cognitive dans la maladie d'Alzheimer, tels que le système *Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale* (ADAS-Cog), le mini-mental test (MMSE) et les tests neuropsychologiques, mais ils montrent relativement peu de changements au fil du temps chez les personnes atteintes de la maladie avec des symptômes apparents. Ceci s'explique principalement par l'effet plafond avec des parties de ces tests qui ne permettent pas de capturer correctement les changements subtils.

De plus, l'aggravation des fonctions fonctionnelles n'arrive que plus tard dans le processus de la maladie et semble suivre le déclin cognitif. Par conséquent, les patients avec pas ou peu de symptômes cognitifs sont susceptibles de ne pas avoir de modifications fonctionnelles, ce qui limite la pertinence de l'évaluation des fonctions fonctionnelles et globale de la maladie par ces tests.[73]

Par ailleurs, l'utilisation des outils permettant l'évaluation des fonctions fonctionnelles, comme l'ADL par exemple qui est un instrument de mesure à l'aide d'activités de la vie quotidienne, est susceptible d'être limitée dans les premiers stades de la maladie, lors des premiers déclins cognitifs. L'ADL est divisé en deux et évalue :

- Les activités de base de la vie quotidienne (BADL) comme s'habiller, se laver ou manger,
- Et les activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL), qui comprennent des activités plus complexes telles que la gestion des finances ou l'utilisation des transports en commun par exemple.

Toutes ces activités nécessitent de faire appel à nos fonctions cognitives complexes qui sont susceptibles de ne pas être encore atteintes aux premiers stades du déclin cognitif.[73]

L'évaluation fonctionnelle, l'identification de changements plus subtils et la capture d'un déclin clinique subtil est un défi clé dans le développement de nouveaux traitements et il est donc urgent de développer des outils plus sensibles et plus réactifs pour une utilisation dans les phases précoce de la maladie d'Alzheimer.[73] C'est d'ailleurs l'un des objectifs du projet AMYPAD évoqué précédemment, qui vise à établir des prédicteurs de déclin cognitif afin de planifier et suivre l'évolution d'un traitement, et du projet Pharma-Cog, qui a mis au point une matrice de biomarqueurs permettant de suivre l'évolution de la maladie et donc l'efficacité d'un traitement.

- **Les nouveaux critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer à des fins de recherche et d'enrichissement**

Le développement et la validation de nouveaux biomarqueurs de diagnostic est un processus qui est très long.[73] En effet, une fois identifié, il est nécessaire de démontrer leur pertinence clinique ainsi que leur capacité à être analysé de façon reproductible et robuste.[104]

Le groupe de travail international sur les nouveaux critères de recherche pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer et l'institut national sur le vieillissement et l'Alzheimer ont mis au point des critères qui ne sont cependant pas encore complètement validés à ce stade et font l'objet de mises à jour constantes en fonction des avancées dans le domaine de la recherche sur les biomarqueurs.

Ces deux critères, le IWG et le NIA-AA ont une conception de la maladie différente, en effet, le critère IWG correspond à une altération objective de la mémoire et incorpore dans l'algorithme de diagnostic la présence d'un biomarqueur physiopathologique positif obligatoire (comme les marqueurs A β et Tau) alors que le critère NIA-AA correspond à une altération subjective ou objective de la mémoire et à la présence favorable mais non obligatoire d'un biomarqueur positif.

Néanmoins, ces deux critères reconnaissent tous les deux un stade préclinique de la maladie, l'acceptation d'un diagnostic de la maladie avant la démence et l'utilisation de biomarqueurs pour diagnostiquer ou aider au diagnostic. Nous ne savons pas encore lequel de ces critères est le plus sensible et le plus spécifique dans le milieu clinique, mais selon les critères de l'IWG, les patients atteints de la maladie au stade prodromique, ne présentent aucune déficience fonctionnelle même dans les activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL) alors que selon les critères NIA-AA, les patients avec une déficience cognitive légère peuvent présenter des difficultés mineures dans la réalisation de l'IADL.[19]

En outre, le challenge est de développer et de valider réglementairement des instruments fiables afin de mesurer les symptômes cognitifs, fonctionnels, comportementaux et neuropsychiatiques en particulier aux stades précoce de la maladie.

Ces outils plus sensibles permettraient de fournir des informations cliniquement significatives et d'évaluer les fonctions cognitives et/ou fonctionnelles dans les phases précoces, ce qui permettrait d'accélérer le développement clinique tout en réduisant le temps de recrutement, la taille de l'échantillon requis et donc les coûts de développement.[73] De plus, le développement d'outils permettant d'évaluer les activités de la vie quotidienne comme la gestion des finances, le respect des RDV, la précision des tâches, qui sont des indicateurs plus sensibles dans les premiers stades de la démence seraient plus pertinents par rapport à l'évaluation des activités élémentaires comme faire les magasins ou encore la cuisine, qui seraient des indicateurs plus sensibles dans les stades avancés.[19]

b) Le rôle des biomarqueurs

Selon la définition du *National Institute of Health*, aux Etats-Unis, un biomarqueur est une « caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique » (Exemple du Hb1c dans le cas du diabète).[105] Dans le développement pharmaceutique, l'utilisation des biomarqueurs permet d'améliorer le processus de développement des médicaments et de personnaliser les traitements en fonction des individus.[104] Dans les essais cliniques, ils peuvent avoir différentes fonctions et peuvent être utilisés pour :

- Le diagnostic,
- L'enrichissement (pour la sélection des patients),
- Le pronostic (pour déterminer l'évolution de la maladie),
- Leur rôle prédictif (pour prévoir une réponse clinique par exemple),
- Leur rôle pharmacodynamique (c'est-à-dire pour déterminer les activités prévues ou non).

Cependant, le problème aujourd'hui dans le cas de la maladie d'Alzheimer est que la plupart des biomarqueurs ne sont pas encore validés réglementairement en tant que paramètres de résultat et actuellement il n'existe encore aucun marqueur validé à valeur de diagnostic dans les phases précoces de la maladie. En effet, les marqueurs du LCR ainsi que l'IRM ou la TEP sont qualifiés pour l'enrichissement des populations uniquement et le contexte d'utilisation de ces biomarqueurs reste encore à qualifier pour la maladie dans la phase préclinique.[19]

En effet, la présence d'un biomarqueur à lui seul ne suffit pas car l'évolution de la maladie et le déclin cognitif peuvent être modifiés par d'autres facteurs tels que la réserve cognitive comme nous l'avons vu, les comorbidités ou encore le mode de vie et l'entraînement cognitif. La qualification de ces biomarqueurs nécessitera de les tester à la fois chez les patients positifs et négatifs. Mais il faut savoir que des études sont en cours afin de d'identifier de nouveaux biomarqueurs comme par exemple des biomarqueurs de la neuro-inflammation, des signatures sanguines ou métaboliques.[19]

c) Les critères d'efficacité dans les études cliniques

Le choix des bons critères de jugement principaux dans les études cliniques, permettant d'évaluer l'efficacité clinique d'un médicament, est un challenge immense. Ces critères d'efficacité sont différents selon les 3 stades de la maladie. Au stade de la démence, les critères d'efficacité sont définis et sont les suivants[19] :

- Le critère cognitif mesuré par des tests objectifs,
- Le critère fonctionnel mesuré par les activités instrumentales de la vie quotidienne,
- La réponse globale reflétée par l'évaluation globale.

Pour la phase prodromique/de déficience cognitive légère, comme nous venons de l'évoquer, l'utilisation des deux critères d'évaluation comme les critères cognitifs et fonctionnels est restreinte en raison de la limite des outils actuellement disponibles.

Enfin, en ce qui concerne la phase préclinique, il n'y a pas, pour le moment, de « *gold standard* » afin d'évaluer l'efficacité de traitement chez ces patients. De nouveaux outils d'évaluation plus sensibles aux changements neuropsychologiques mineurs sont en cours de développement mais ils ne sont malheureusement pas encore validés dans cette population. Dans ce contexte, en l'absence de biomarqueur validé, les patients doivent être suivis pendant des temps suffisamment longs afin d'identifier des changements cognitifs pertinents.[19]

Les nouveaux critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer (IWG et NIA-AA) et l'évolution dans le domaine des biomarqueurs contribueront à l'amélioration de la détection, du suivi et de l'efficacité des traitements (tableau 5).

L'ENVIRONNEMENT DES ESSAIS CLINIQUES INADAPTE

CHALLENGES		Projets/Initiatives	Principaux apports du projet/initiative
DESIGN DES ETUDES CLINIQUES INADAPTE ET MANQUE DE COMPREHENSION DES STADES PRECOCES DE LA MALADIE		EPAD	<p>Approche plus flexible et innovante basée sur l'utilisation d'essais cliniques dits « adaptatifs ».</p> <ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la proportion de patients ayant une chance de bénéficier d'un traitement qui serait potentiellement actif, Accélération de la compréhension de l'efficacité (ou de l'inefficacité) d'un médicament plus tôt dans le processus de développement, Adaptation de la conception de l'essai en fonction des résultats obtenus (ajout ou retrait d'un médicament + possibilité de tester des combinaisons de traitements). <p><i>In fine</i>, amélioration de la compréhension des stades précoces de la maladie afin de proposer de nouveaux traitements préventifs.</p>
		CTS	<ul style="list-style-type: none"> Optimisation de la conception des essais cliniques concernant la maladie d'Alzheimer dans les phases légères à modérées, Meilleure compréhension de la progression de la maladie de la phase pré-symptomatique à la démence. <p><i>In fine</i>, moyen d'explorer rapidement et à moindre coût les options de conception d'essais cliniques et de déterminer les protocoles les plus efficaces pour détecter l'effet thérapeutique d'un candidat médicament.</p>
IDENTIFICATION ET SUIVI DE LA MALADIE DANS LES PHASES PRECOCES TAUX D'ECHEC DES ESSAIS CLINIQUES EXTREMEMENT ELEVE		AMYPAD	<ul style="list-style-type: none"> Détermination de la « valeur de l'imagerie β-amyloïde (TEP) en tant que marqueur diagnostic et thérapeutique de la maladie ». But : développer des « prédicteurs de déclin » afin de pouvoir planifier et suivre un traitement.
		Pharma-Cog	<ul style="list-style-type: none"> Mise au point d'une matrice de biomarqueurs afin d'étudier les effets d'un candidat médicament chez l'animal et l'être humain et de suivre l'évolution de la maladie chez les patients atteints d'Alzheimer et ceux présentant une déficience cognitive légère,

		<p>ceci permettant ainsi de prédire avec plus de précision le succès des futurs médicaments lors des premiers stades de développement.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Développement de biomarqueurs permettant d'identifier les patients prédisposés au développement de la maladie (permettant la mise en place d'essais cliniques plus précis et efficaces).
CRISE DE RECRUTEMENT DANS LES ESSAIS CLINIQUES (LENT ET COUTEUX) ET « MAUVAIS » RECRUTEMENT DES PATIENTS	MOPEAD	<ul style="list-style-type: none"> • Développement d'outils et de processus pour permettre d'améliorer l'identification des sujets atteints de déficiences cognitives légères à un stade précoce et les patients atteints d'Alzheimer au stade prodromique, et à terme d'accélérer le recrutement des patients dans les essais cliniques lors des stades précoce de la maladie.
	Registres de la maladie d'Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> • Permettre un recrutement plus efficace dans les essais cliniques (accélérer et améliorer la sélection des « bon patients » susceptibles d'être répondants aux traitements).
QUALIFICATION DES CRITERES DE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE LORS DES PHASES PRECOCES	Non applicable	<p>Nouveaux critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer à des fins de recherche et d'enrichissement (non validé à ce jour pour le diagnostic)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le IWG : altération objective de la mémoire et incorpore dans l'algorithme de diagnostic la présence d'un biomarqueur physiopathologique positif obligatoire (comme les marqueurs Aβ et Tau) • Et le NIA-AA : altération subjective ou objective de la mémoire et la présence favorable mais non obligatoire d'un biomarqueur positif.
IDENTIFICATION DES CRITERES D'EFFICACITE DANS LES ETUDES CLINIQUES LORS LES PHASES PRECOCES	Non applicable	<p>De nouveaux outils d'évaluation plus sensibles aux changements neuropsychologiques mineurs sont en cours de développement.</p>

Tableau 5 : Récapitulatif des projets/initiatives ayant pour objectif d'améliorer l'environnement des essais cliniques.

2.4. L'environnement réglementaire inadapté

Des challenges inhérents à l'environnement réglementaire ont été identifiés tels que le manque de flexibilité réglementaire et la longue durée d'évaluation des nouveaux médicaments.

C'est pourquoi, l'environnement réglementaire a dû et doit constamment s'adapter en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques et de l'évolution de l'environnement extérieur pour favoriser le développement d'outils et permettre l'accélération du développement et la mise à disposition des médicaments pour les patients. Cependant, ces adaptations sont parfois trop lentes et peuvent prendre plusieurs années. Il est donc important de s'assurer que les découvertes scientifiques soient rapidement intégrées dans le développement clinique.

2.4.1. La révision de la guideline de l'EMA concernant l'investigation clinique des médicaments pour le traitement de la maladie d'Alzheimer

Il faut savoir que l'Agence Européenne du Médicament (l'EMA) ne peut pas sponsoriser des médicaments ou financer des études de recherches portant sur un médicament spécifique ni contraindre les entreprises pharmaceutiques à développer des traitements particuliers pour des conditions particulières, car en tant qu'organisme de réglementation des médicaments, l'agence se doit d'être neutre et ne doit avoir aucun intérêt financier avec les développeurs de médicaments.

En effet, l'EMA a pour mission de promouvoir l'excellence scientifique dans l'évaluation et la surveillance des médicaments dans un intérêt de santé publique et de santé animale au sein de l'Union Européenne. L'agence joue donc un rôle essentiel dans le développement des médicaments dans l'intérêt des patients et utilise un large éventail d'outils réglementaires qui sont continuellement revus et améliorés tels que les « *scientific guidelines* » ou « lignes directrices ». [106]

La première ligne directrice émise concernant le développement des médicaments destinés au traitement de la maladie d'Alzheimer et des autres démences « *guideline on medicinal products for the treatment of alzheimer's disease and other dementias* » est entrée en vigueur en février 2009. Cependant, face aux découvertes scientifiques récentes dont nous avons largement parlé (concernant les progrès sur la compréhension de la physiopathologie qui suggèrent des changements neurobiologiques se produisant 10 à 20 ans avant l'apparition des symptômes cliniques), la révision de cette ligne directrice était nécessaire afin de mettre en place des applications concrètes à partir de ces nouvelles connaissances fondamentales. C'est pourquoi, en octobre 2013 (soit 2 mois avant le sommet du G8 qui a rassemblé les grandes puissances mondiales sur l'ambition de développer un nouveau traitement modificateur de la maladie d'Alzheimer d'ici 2025), un document conceptuel sur la nécessité de réviser cette ligne directrice a émergé mais il aura fallu attendre jusqu'en septembre 2018 pour que sa révision entre en vigueur. [107]

Le processus d'évolution des lignes directrices à l'échelle européenne est long et de nombreuses années s'écoulent entre les découvertes scientifiques et la mise à jour des guidelines réglementaires afin de permettre la mise en application concrète de ces nouvelles connaissances.

Cette ligne directrice a pour objectif de faciliter le développement de médicaments visant à prévenir et à traiter la maladie d'Alzheimer à travers tous les stades de la maladie.[108]

La révision de cette ligne directrice témoigne de la volonté de l'EMA d'encourager les parties prenantes à partager leurs expériences et leurs défis car il faut savoir qu'avant la publication définitive, l'EMA publie un « *draft* » pour une « *open consultation* », c'est-à-dire pour permettre aux entreprises pharmaceutiques de formuler des commentaires sur ce document. Ce processus veille à ce que les exigences réglementaires ou les moyens de les mettre en œuvre soient réalisables et appropriés.

De plus, avant de réviser ces lignes directrices, l'EMA avait organisé un atelier à l'intention des patients, des universités, des régulateurs, des représentants de l'industrie pharmaceutique et des experts indépendants, afin de s'assurer qu'ils étaient informés des dernières avancées scientifiques en matière de compréhension et de traitement de la maladie d'Alzheimer. Cet effort a été complété par des réunions multiples entre l'EMA et les développeurs de médicaments afin de discuter des problèmes rencontrés lors des essais cliniques. Par ailleurs, cette ligne directrice s'appuie également sur les avis scientifiques fournis par l'EMA, notamment sur la qualification de biomarqueurs destinés à être utilisés dans les essais cliniques et un modèle longitudinal décrivant les modifications de la cognition chez les personnes atteintes dans les phases légère à modérée.[108]

Il est important de noter que ces lignes directrices permettent de poser le cadre réglementaire et que toute déviation devra être accompagnée d'un *scientific advice* auprès de l'EMA. Nous aborderons plus en détail la notion de *scientific advice* dans la section 2.4.3.

Pour résumer, cette nouvelle ligne directrice aborde spécifiquement les thèmes suivants[19] :

- L'impact sur la conception des essais cliniques des nouveaux critères de diagnostic de la maladie (incluant les stades précoce et même asymptomatiques),
- Les facteurs à prendre en compte lors de la sélection des critères de jugement principaux dans les essais aux différents stades de la maladie,
- L'utilisation potentielle de biomarqueurs aux différentes étapes du développement,
- La conception de l'analyse des études d'efficacité et de tolérance.

Enfin, selon cette ligne directrice, les principaux objectifs du traitement de la démence sont au nombre de quatre [19]:

- Prévenir l'apparition des symptômes en intervenant sur les processus neuropathologiques lors des stades précoces,
- Modifier l'évolution de la maladie en ralentissant ou en stoppant l'apparition progressive des symptômes,
- Améliorer les traitements symptomatiques (en renforçant la cognition et l'amélioration fonctionnelle),
- Développer des traitements pour pallier aux symptômes comportementaux et psychiatriques de la démence.

A travers la mise à jour de cette ligne directrice, l'EMA encourage les entreprises pharmaceutiques à conduire des essais cliniques dans les phases précoces de la maladie dans l'espoir d'augmenter la probabilité de succès des essais cliniques mais aussi à continuer de développer des médicaments à visée symptomatique dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients ayant déjà développé une démence.

Le tableau 6 résume le continuum de la maladie d'Alzheimer ainsi que les objectifs thérapeutiques propres à chaque phase.

STADE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	PRECLINIQUE	PRODROMIQUE	DEMENCE L'ALZHEIMER	LIE	A
COGNITION	Cognition normal	Altération de la mémoire épisodique	Démence		
FONCTION	Activités fonctionnelles normale	Activités fonctionnelles normales	Déficience fonctionnelle		
CARACTERISTIQUES	Imagerie amyloïde positive ; Signature de la maladie dans le LCR	Imagerie amyloïde positive ; Signature de la maladie dans le LCR	Imagerie amyloïde positive ; Signature de la maladie dans le LCR		
IRM	Normal	Atrophié	Atrophie marquée		
OBJECTIF	Prévenir/retarder le déclin cognitif	Prévenir la progression du déclin vers la démence	Ralentir la progression de la démence		
THERAPEUTIQUE					

Tableau 6 : Récapitulatif des différentes phases de la maladie d'Alzheimer définies par les fonctions cognitives, fonctionnelles et des biomarqueurs ainsi que les objectifs thérapeutiques propres à chaque phases. [109]

2.4.2. Vers une optimisation des phases de développement et d'évaluation des médicaments

Comme nous l'avons souligné précédemment, les phases de développement des médicaments sont longues et ceci s'explique par la nécessité de générer des données robustes afin de démontrer l'efficacité, la sécurité et la qualité des médicaments à destination des patients avant leur mise sur le marché.

La phase d'évaluation du dossier jusqu'à l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) peut prendre jusqu'à 2 ans, comme présenté ci-dessous dans la figure 17.

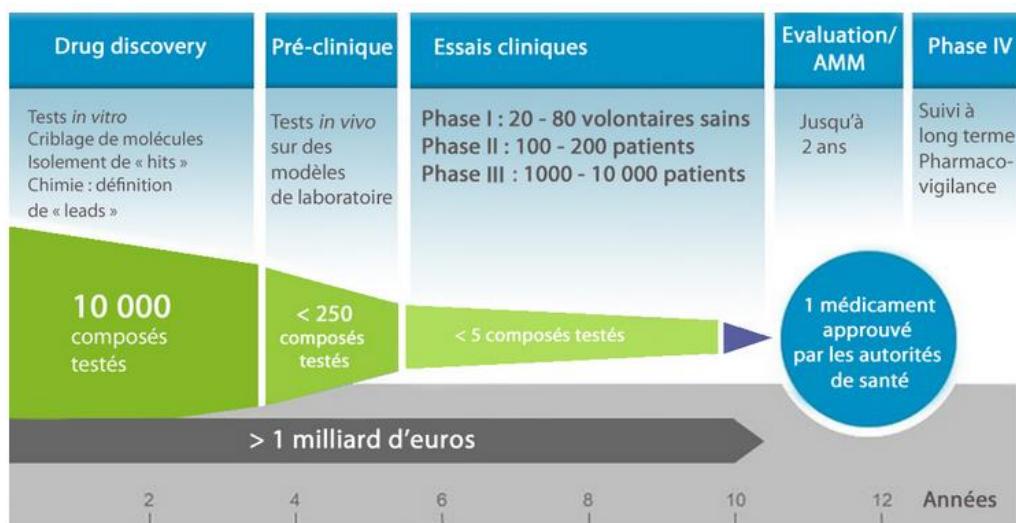


Figure 17 : Les différentes phases de développement d'un médicament jusqu'à l'obtention de l'AMM.[110]

Afin d'optimiser la génération de données robustes et fiables et permettre une évaluation accélérée des demandes d'AMM, l'EMA a lancé en mars 2016, le « PRIME », qui représente un soutien précoce et proactif aux entreprises pharmaceutiques.

a) Le PRIME (PRiority Medicines)

Le « *PRIority Medicines scheme* » (PRIME) est un système qui a été créé afin de favoriser l'innovation et d'améliorer l'efficacité du processus de développement des médicaments dans les aires thérapeutiques où le besoin médical est urgent et non satisfait. En effet, PRIME se focalise uniquement sur les médicaments qui peuvent offrir un avantage thérapeutique majeur par rapport aux traitements existants ou être bénéfiques pour les patients n'ayant aucune option de traitement.[111]

Ce système s'est inscrit et s'appuie sur le cadre réglementaire et les outils déjà existants tels que les « avis scientifiques » et « l'évaluation accélérée des médicaments ».

• *Les avis scientifiques*

Les avis scientifiques sont des conseils que l'agence fournit aux développeurs sur les tests/études appropriés à réaliser pour générer des preuves solides sur les bénéfices et les risques d'un médicament. Ceci est conçu pour faciliter le développement rapide et judicieux de médicaments de haute qualité, efficacité et sécurité dans l'intérêt du patient. Lors de ces avis, les experts doivent répondre à des questions scientifiques spécifiquement liées au développement d'un médicament comme par exemple : « Est-ce que les mesures prévues pour évaluer les avantages d'un

médicament sont valides et pertinentes ? » ou encore « L'étude dure-t-elle suffisamment longtemps et inclut-elle suffisamment de patients pour fournir les données nécessaires pour évaluer la balance bénéfice/risque ? ». [112] L'objectif de ces avis scientifiques est d'accélérer la génération de données appropriées pour établir une balance bénéfice/risque positive. Ils contribuent donc directement à accélérer le développement de nouveaux traitements et leur mise à disposition pour les patients.

- ***L'évaluation accélérée des médicaments par procédure centralisée***

Il faut savoir que la procédure centralisée permet au titulaire de l'AMM de déposer une demande unique d'AMM à l'EMA afin de commercialiser le médicament et de le mettre à la disposition des patients et des professionnels de santé dans toute l'UE. [113]

Cette évaluation rapide permet une accélération de l'évaluation de la demande d'AMM par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA. Le délai est dans ce cas réduit à 150 jours au lieu de 210 jours. [114] Cette évaluation accélérée est uniquement destinée aux médicaments présentant un intérêt majeur de santé publique et une innovation thérapeutique. Une demande d'éligibilité doit être effectuée et sera validée ou non par le CHMP. [115]

- ***Le programme PRIME***

L'objectif de ce programme volontaire est basé sur le renforcement d'une interaction précoce entre les développeurs de médicaments et l'autorité réglementaire (l'EMA) afin d'optimiser les plans de développements et d'optimiser le processus d'évaluation dans le but d'accélérer l'accès des médicaments aux patients. Selon Monsieur Guido Rasi, médecin italien et Directeur exécutif de l'EMA : « *Grâce à PRIME, nous offrons un dialogue précoce et amélioré pour permettre de générer de meilleures données et des preuves plus solides sur la balance bénéfice/risques d'un médicament* ». Selon Monsieur Vytenis Andriukaitis, Commissaire européen de la santé et la sécurité alimentaire : « *Le lancement de PRIME constitue une avancée majeure pour les patients et leurs familles qui espéraient depuis longtemps un accès plus rapide à des traitements sûrs pour les besoins médicaux non satisfaits, tels que les cancers rares, la maladie d'Alzheimer et d'autres démences* ». [116]

Depuis son lancement en mars 2016, les aires thérapeutiques telles que l'oncologie et l'hématologie constituent la part la plus importante de demandes reçues par l'Agence mais d'autres demandes couvrant des indications comme les maladies infectieuses, la neurologie et les troubles psychiatriques ont également été adressées. Il faut savoir que le taux d'acceptation dans ce programme reste relativement constant et faible depuis son lancement puisqu'il est situé autour de 22%. [111] Ce faible taux d'acceptation pourrait s'expliquer par le fait que l'EMA souhaite effectivement se focaliser sur les médicaments les plus prometteurs.

De plus, dans le cadre de ce programme, il est désormais possible de savoir au cours de la phase de développement clinique si un médicament pourrait potentiellement être éligible pour une évaluation accélérée (figure 18).[115]

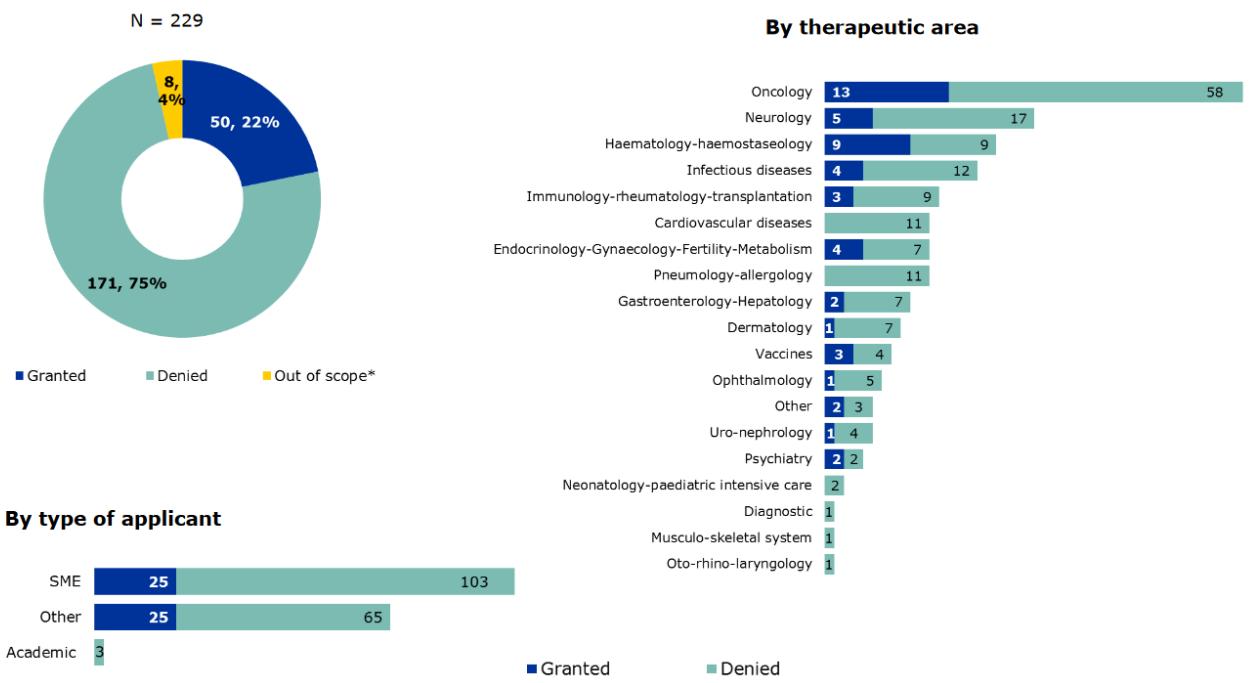


Figure 18 : Revue cumulative des recommandations sur les demandes d'éligibilité dans le programme PRIME du mois de février 2019. [117]

Il est intéressant de noter qu'une seule molécule biologique indiquée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, l'Aducanumab, développée par le laboratoire BIOGEN, a été acceptée dans ce programme le 26/05/2016, soit environ 2 mois après le lancement de PRIME. Ceci témoigne d'une volonté de l'EMA de favoriser l'accélération du développement et de l'accès de médicament contre le traitement de la maladie d'Alzheimer pour les patients et cela témoigne également du fait qu'aujourd'hui, Alzheimer est enfin considérée comme un problème de santé publique majeur. En effet, pour être éligible dans ce programme, les candidats médicaments doivent représenter un intérêt majeur pour la santé publique, et démontrer un avantage thérapeutique majeur aux patients dans les aires thérapeutiques où le besoin médical est non satisfait.[118]

Néanmoins, le fait qu'il n'y ait qu'une seule molécule indiquée contre la maladie d'Alzheimer inscrite dans ce schéma témoigne aussi de la pauvreté des molécules ayant des données suffisamment robustes pour être prometteuses dans ce domaine, et également d'un manque de diversification dans l'approche thérapeutique. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'aujourd'hui, la complète compréhension des causes de la maladie est encore incertaine et que l'hypothèse qui est la plus valable mais aussi la plus controversée, est celle de la protéine β -amyloïde dans les phases précoce de la maladie (tableau 7).

L'ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE INADAPTE

CHALLENGES	Initiatives	Apports des initiatives
LE MANQUE DE FLEXIBILITE REGLEMENTAIRE	Révision de la guideline de l'EMA concernant l'investigation clinique des médicaments pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.	Faciliter le développement de médicaments visant à prévenir et à traiter la maladie d'Alzheimer à travers tous les stades de la maladie.
LA LONGUE DUREE DE DEVELOPPEMENT ET D'EVALUATION DU DOSSIER D'AMM DES MEDICAMENTS	PRIME : soutien scientifique et réglementaire précoce et renforcé concernant les médicaments ayant un potentiel significatif pour répondre aux besoins médicaux non satisfaits.[119]	Optimiser les plans de développements et du processus d'évaluation dans le but d'accélérer l'accès des médicaments aux patients.

Tableau 7 : Récapitulatif des initiatives récemment mises en place pour adapter l'environnement réglementaire afin d'accélérer le développement de nouveaux traitements contre la maladie d'Alzheimer.

La révision de la guideline concernant l'investigation clinique de médicaments pour le traitement de la maladie d'Alzheimer et le lancement du programme PRIME permettront de faciliter et d'accélérer le développement et l'évaluation de nouveaux traitements.

2.5. Le manque de collaboration et du partage des données

Afin de relever les nombreux challenges inhérents au développement de nouveaux traitements contre la maladie d'Alzheimer, de faciliter et d'accélérer la mise en place des essais cliniques et l'évaluation réglementaire, la collaboration et le partage des données entre les parties prenantes (industries pharmaceutiques, universités, gouvernement etc...) est plus que primordiale. [73]

Heureusement, en Europe, les collaborations sont nombreuses et croissantes. En effet, comme nous l'avons vu, l'IMI a mis en place de nombreux projets et vise à accélérer le développement de médicaments en facilitant la collaboration entre les principaux acteurs du secteur de la santé et de la recherche, y compris les universités, l'industrie et les associations de patients ainsi que les régulateurs du médicament. Parmi les nombreux projets de l'IMI, le projet EMIF, vise spécifiquement à favoriser la collaboration, mais d'autres actions identifiées ont été mises en place afin de favoriser cette collaboration et sont présentées ci-dessous .[73]

2.5.1. Vers une amélioration de la collaboration et du partage des données

a) Le projet EMIF

Ce projet a reçu un financement de 56 millions d'euros entre 2013 et 2018.[120]

Le nombre de bases de données contenant des données médicales et de recherches issues des dossiers de santé électroniques ou des études de cohortes a explosé au cours des dernières années. Ces données étant dispersées sur diverses plateformes, elles ne pouvaient pas être pleinement exploitées. C'est pourquoi, le besoin d'harmoniser et de créer un système unique était primordial afin de permettre aux chercheurs de relier des données à grande échelle et d'exploiter les données sur la santé humaine afin de faire progresser significativement la recherche médicale et le développement de médicaments.[59][120]

C'est dans ce contexte que le projet EMIF (*European Medical Information Framework*) a vu le jour. Ce consortium public-privé avait pour objectif de développer un cadre commun d'information contenant des données sur les patients afin de faciliter l'accès à diverses sources de données médicales et de recherche. Ce projet s'est d'abord intéressé à la maladie d'Alzheimer et plus particulièrement à nécessité d'identifier les mécanismes qui rendent certaines personnes plus sensibles aux démences. Cependant, en pratique, de nombreux challenges ont dû être surmontés tels que la confidentialité des données, les problèmes juridiques ou encore le développement d'une plateforme informatique permettant d'accéder à plusieurs sources de données.[120]

Il est intéressant de noter que le projet EMIF a atteint son objectif puisqu'il existe aujourd'hui un catalogue EMIF où les dépositaires de données publient et partagent des informations sur leurs bases de données cliniques.

Cette application web regroupe des bases de données cliniques et fournit un ensemble d'outils permettant aux chercheurs de consulter, filtrer, évaluer ou réutiliser des informations en fonction des exigences de leurs études et de leurs besoins spécifiques. De plus, cette plateforme peut extraire des données à partir d'un ensemble de bases de données et fournir des informations sur la pertinence et la faisabilité d'une étude.[121]

Ces travaux ouvrent donc la voie à de nouveaux outils afin d'accélérer le développement de nouveaux traitements contre la maladie d'Alzheimer.

b) ROADMAP & Big data

- Le projet ROADMAP

Ce projet de l'IMI a reçu un financement d'environ 8 millions d'euros entre 2016 et 2018.[122]

Ce projet collaboratif compte 26 partenaires dont 12 institutions académiques européennes, 9 sociétés pharmaceutiques européennes et américaines, un organisme de réglementation et de santé, une organisation de patients, une entreprise technologique et une société de service. Il visait à identifier, tester et évaluer l'utilité de plusieurs sources de données provenant de la vie réelle (RWE) dans le processus de prise de décision pour le

développement de nouveaux traitements dans la maladie d’Alzheimer. En effet, l’identification et l’intégration de ces données du monde réel aide à informer les régulateurs sur les schémas de traitements, l’efficacité ou les risques par exemple, les organismes payeurs sur l’efficacité clinique par rapport aux autres traitements classiques, l’industrie ou encore les scientifiques (sur les mécanismes et les voies de diagnostic/traitements) afin d’accélérer la prise de décision concernant à la fois les nouveaux traitements et ceux existants.

Afin de mettre au point des traitements ciblant les phases précoces de la maladie, il est nécessaire de développer des mesures permettant le dépistage précoce et le suivi de la progression de la maladie. L’utilisation de données factuelles de la vie réelle pour démontrer la valeur des interventions précoces est de plus en plus importante dans la mesure où l’avantage d’un traitement pourrait être difficile à identifier dans des essais cliniques de moins de 5 ans.

Ces données de la vie réelle ont donc été utilisées pour générer et tester la progression de la maladie et éclairer la conception d’une nouvelle génération de cohortes et d’essais cliniques. Les résultats de ce projet permettront d’améliorer l'accès à de nouveaux traitements et de fournir une meilleure compréhension de l'évolution de la maladie au cours du temps.[123]

- **Le « Big data »**

De par sa nature multifactorielle, la maladie d’Alzheimer nécessite la collecte, le stockage et le traitement d'un ensemble de données de plus en plus volumineux et très hétérogène incluant des données comportementales, génétiques, environnementales, épigénétiques, cliniques ou encore d'imagerie cérébrale.[124] L'augmentation du volume et de la complexité croissante de ces données massives générées quotidiennement suite à l'évolution de la technologie peuvent se regrouper sous le terme de « big data ». En effet, le « big data » se définit comme « des ensembles de données extrêmement volumineux pouvant être complexes, multidimensionnels, non structurés et hétérogènes, qui s'accumulent rapidement et qui peuvent être analysés par des calculs informatiques pour révéler des modèles, des tendances et des associations ». [125]

Ces données permettent une meilleure compréhension des maladies et des performances des médicaments et offre la possibilité de simplifier la détection des signes précoces de déclin cognitif, ce qui a ouvert de nouveaux scénarios réglementaires. De plus, le big data est de plus en plus utilisé dans le développement et pourrait être un outil clé dans l'accélération de la mise au point de traitements efficaces pour traiter la maladie d’Alzheimer à travers tous ces stades.

Néanmoins, de nombreux challenges sont inhérents à ce concept, notamment l'acceptabilité de ces données dans le contexte réglementaire, qui nécessite une compréhension de leur provenance, de leur qualité, de leur harmonisation et intégration à travers l'Europe ainsi que la validité des nouvelles approches et méthodes de traitement et d'analyse de ces données.[125]

L'EMA a fait des progrès dans la compréhension du rôle du « big data » dans l'évaluation et la surveillance des médicaments dans l'UE. En mars 2017, la *task force* HMA-EMA a été créée afin d'explorer comment les régulateurs des médicaments peuvent utiliser les mégadonnées pour soutenir la recherche, l'innovation et le développement robuste de médicaments dans l'intérêt de la santé humaine.[126] En février 2019, ce groupe de travail a publié un rapport de synthèse contenant ses recommandations afin de mieux comprendre l'acceptabilité des données probantes issues du big data pour appuyer l'évaluation et la surveillance des médicaments. Parmi ces recommandations, il est noté le développement d'un cadre pour définir quand et à quel moment dans le cycle de vie du médicament, les données issues de la vie réelle peuvent être acceptables pour la prise de décision réglementaire et l'élaboration de lignes directrices sur le partage des données au sein d'une aire thérapeutique.[125][127][128]

Aujourd'hui, le big data représente donc une réelle opportunité d'accélérer le développement de nouveaux traitements mais de nombreux progrès sont encore nécessaires afin de créer un cadre réglementaire dans lequel ces données pourraient être utilisées de manière contrôlée et fiable.

c) Le nouveau règlement sur les essais cliniques

Le règlement (UE) n°536/2014 sur les essais cliniques de médicaments à usage humain pose une base légale pour la publication des résultats d'essais cliniques réalisés dans l'UE et autorisés en vertu de ce règlement.

Lorsque ce règlement entrera en vigueur, il remplacera la directive européenne sur les essais cliniques (CE) n° 2001/20/CE et la manière dont les essais cliniques sont conduits dans l'UE subira un changement majeur. En effet, ce règlement vise à harmoniser les processus de soumission, d'évaluation et de supervision des essais cliniques dans l'ensemble de l'UE via un système d'information unique, le « *Clinical Trials Information System* » ou « Portail et base de données de l'UE ». [129]

Ce règlement concerne tous les médicaments expérimentaux, (qu'ils aient ou non une AMM), les essais cliniques menés dans l'UE et les essais pédiatriques menés en dehors de l'UE dans le cadre de plans d'investigations pédiatriques. Il vise à publier toutes les informations relatives aux essais cliniques générées au cours du cycle de vie d'un essai, c'est-à-dire sur le protocole, l'évaluation et la décision relative à la conduite d'un essai, les résumés des résultats de l'essai y compris les rapports d'étude et inspections, etc. [130]

L'objectif de ce nouveau règlement est de créer un environnement propice à la conduite des essais cliniques dans l'UE en augmentant l'efficacité de tous les essais cliniques en Europe, notamment ceux conduits dans plusieurs Etats membres. Il vise à favoriser l'innovation et la recherche tout en évitant la duplication inutile des essais cliniques ou la

répétition des échecs de ces essais. Ceci permettra entre autres d'améliorer la collaboration, le partage d'information et la prise de décision entre les Etats membres.[129]

Malheureusement, en raison de difficultés techniques liées au développement des systèmes informatiques, bien que le règlement ait été adopté et soit entré en vigueur en 2014, son application est seulement espérée courant 2019 et dépendra de la confirmation de la fonctionnalité complète du système d'information sur les essais cliniques par le biais d'un audit indépendant. Le règlement deviendra applicable 6 mois après la publication de la confirmation par la CE.[129]

L'EMA travaille en étroite collaboration avec les principaux utilisateurs des Etats membres pour préparer le système d'information.[129] Malgré le BREXIT et la délocalisation de l'EMA de Londres à Amsterdam en mars 2019, induisant une perte de personnel d'environ 25%, l'EMA a dû établir un plan de continuité dans le but de se préparer aux impacts du BREXIT et réorganiser ses activités afin de se focaliser sur les activités hautement prioritaires et réduire ou suspendre temporairement celles étant moins prioritaires.[131] Heureusement ce système d'information sur les essais cliniques reste dans la liste des priorités de l'EMA.

Néanmoins, même si ce règlement n'est pas spécifique pour les essais cliniques conduits pour Alzheimer, il contribuera directement à accélérer le développement de nouveaux traitements contre cette maladie en favorisant le partage des données cliniques utilisées pour renforcer la demande d'AMM, qui pourront être réutilisées par les académiques ou les chercheurs afin d'améliorer les connaissances scientifiques et donc éviter de reproduire les échecs des études cliniques ou encore la duplication des essais dans la mesure où il est déjà difficile de recruter les patients. Tout cela permettra donc d'augmenter l'efficience des essais cliniques.

d) La lettre de soutien de Mr Guido Rasi

Mr Guido Rasi, le Directeur exécutif de l'EMA, a récemment adressé (en octobre 2018), une lettre de soutien au consortium *Critical Path for Alzheimer's Disease* (CPAD) concernant l'outil de simulation des essais cliniques évoqué précédemment pour encourager les industries pharmaceutiques à partager les données relatives aux patients issues d'essais cliniques de phase II et III achevées dans la population cible visée afin de permettre à l'équipe CPAD d'achever le développement et la modification de la nouvelle méthodologie quantitative proposée pour le développement de médicament chez les patients atteints de déficiences cognitives légères. Dans cette lettre, l'EMA encourage également la diffusion et l'accès à la version actuelle du modèle par les promoteurs qui conçoivent activement des essais cliniques chez les patients atteints de déficiences cognitives légères.[132]

Cette lettre de soutien provenant de l'autorité réglementaire Européenne témoigne d'une réelle volonté de favoriser le partage des données et peut avoir une influence majeure afin d'accélérer le développement de nouveaux

traitements et de faire avancer la science de manière plus efficiente. Le Tableau 8 résume les initiatives entreprises pour favoriser la collaboration et le partage des données.

MANQUE DE COLLABORATION

CHALLENGES	Projets/initiatives/outils	Principaux apports du projet/initiative
MANQUE DE COLLABORATION ET DE PARTAGE DES DONNEES	EMIF	Création d'un cadre commun d'information (catalogue EMIF) contenant des données sur les patients afin de faciliter l'accès à diverses sources de données médicales et de recherche.
	ROADMAP	Projet collaboratif permettant d'identifier, de tester et d'évaluer l'utilité de plusieurs sources de données provenant de la vie réelle dans le processus de prise de décision réglementaire, ceci permettant une meilleure compréhension de l'évolution de la maladie au cours du temps.
	Utilisation du BIG DATA	Faciliter l'accès à différents types de données afin de favoriser la mise au point des traitements ciblant les phases précoces de la maladie.
	Nouveau règlement sur les essais cliniques	Améliorer la collaboration, le partage d'information et la prise de décision entre les Etats membres afin de favoriser la conduite et l'efficience des essais cliniques dans l'UE et éviter la duplication inutile des essais.
	Lettre de Mr Guido Rasi	Encourager le partage des données relatives aux patients issues d'essais cliniques entre les industries pharmaceutiques pour optimiser le CTS.

Tableau 8 : Récapitulatif des initiatives favorisant la collaboration et le partage des données.

Le projet EMIF, ROADMAP, le nouveau règlement sur les essais cliniques, l'utilisation du big data et la lettre de soutien de Mr Guido Rasi participent à l'amélioration de la collaboration et du partage des données et favoriseront l'accélération du développement de nouveaux traitements.

3. Où en est-on aujourd’hui ?

3.1. Pipeline des molécules en développement

Après avoir évoqué les nombreux challenges inhérents à la maladie d'Alzheimer ainsi que les nombreux efforts mis en place afin d'accélérer le développement de nouveaux traitements contre cette maladie, nous allons maintenant voir brièvement où en sont les laboratoires pharmaceutiques actuellement.

Au regard de cette pipeline en janvier 2018 (figure 19), nous pouvons constater qu'il y a 112 molécules en développement dont 26 en phase 3, 63 en phase 2 et 23 en phase 1. Cette *pipeline* est légèrement plus robuste qu'en 2017 avec seulement 26 molécules supplémentaires, ce qui montre malheureusement que les progrès continuent d'être lents dans ce domaine.[133]

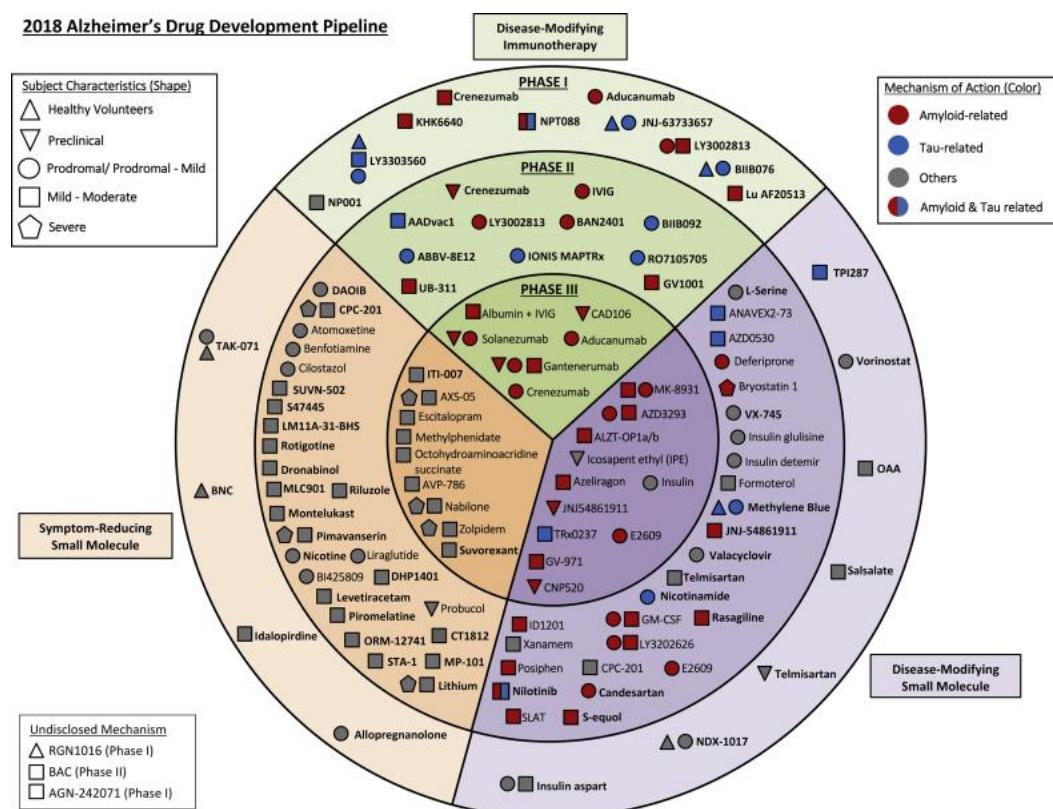


Figure 19 : Molécules en développement dans le traitement de la maladie d'Alzheimer en janvier 2018.[133]

Parmi ces molécules, il est important de noter que la majorité (63%) vise à modifier le cours de l'évolution de la maladie soit en la prévenant, en la ralentissant, ou en la stoppant et seulement 22% sont des traitements symptomatiques visant à améliorer la cognition et 12% sont des traitements symptomatiques visant à améliorer les changements comportementaux et neuropsychiatriques.[133] Ceci est cohérent avec les nombreux efforts menés et

l'objectif fixé par les grandes puissances mondiales en 2013, qui avaient pour ambition de développer un traitement modificateur ou curatif d'ici 2025. Cependant, ces efforts se traduisent malheureusement par un manque d'investissement dans les molécules à visées symptomatiques qui ciblent les personnes atteintes d'Alzheimer dans les phases modérées à sévères. En effet, il ne faut pas oublier qu'aujourd'hui, 50 millions de personnes dans le monde vivent avec une démence[8] et qu'il est donc important de traiter correctement ces patients afin d'améliorer leur qualité de vie.

Nous pouvons constater (figure 20), que les stratégies thérapeutiques concernant les molécules de phase 3 sont majoritairement concentrées sur la prévention de la production et de l'agrégation de la protéine β -amyloïde avant la formation des plaques et sur la promotion de la clairance de ces plaques, ainsi que sur les vaccins anti-amyloïde pour les immunothérapies. [24]

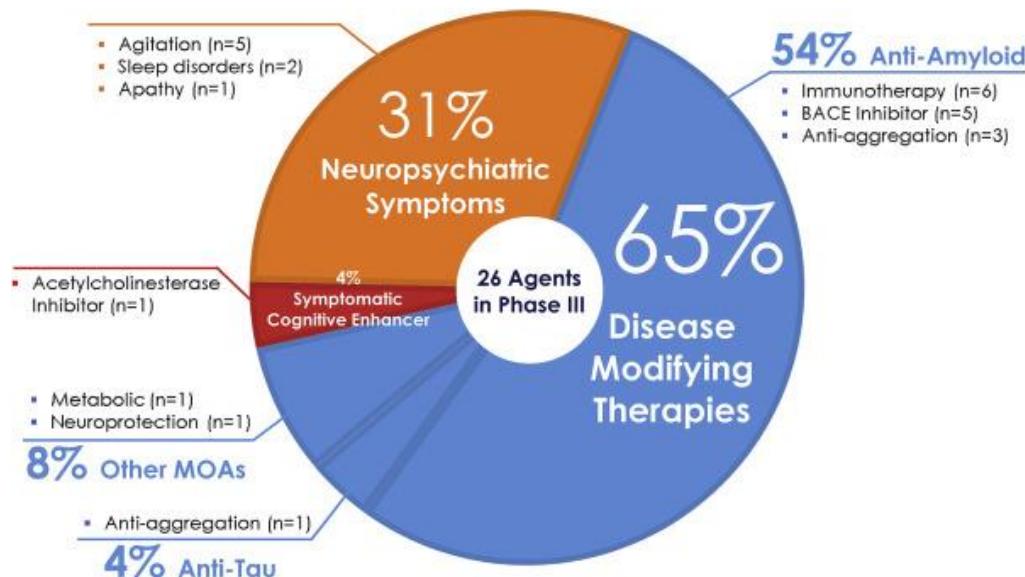


Figure 20 : Mécanisme d'action des molécules en phase 3 en janvier 2018. [133]

De plus, il est intéressant de noter que selon le rapport de la pipeline des médicaments en développement contre la maladie d'Alzheimer de 2018, il y a une augmentation du nombre d'essais cliniques incluant des populations aux stades précliniques et prodromiques[134], ce qui est également en phase avec l'hypothèse actuelle la plus probable selon laquelle traiter les patients à risque de développer la maladie au moment où ils ne présentent encore aucun symptôme serait la bonne solution.

L'augmentation de l'utilisation de biomarqueurs dans le développement est également un point important à noter car ils permettent de mieux cibler la population à inclure dans les essais par exemple, afin de s'assurer qu'ils présentent bien la cible du médicament (la présence de la protéine β -amyloïde si l'on souhaite utiliser une molécule anti-amyloïde par exemple) et donc limiter les échecs.

De même, une augmentation du nombre de molécules dirigées contre la protéine tau (+57% par rapport à 2017 pour les molécules en phase 2)[135], responsable de la dégénérescence neurofibrillaire, a été notée même si elle reste largement non testée. En effet, suite à des études de corrélation clinicopathologique, la charge d'enchevêtrement neurofibrillaire serait plus corrélée au déclin cognitif que la charge de plaque amyloïde, ce qui indique que la protéine tau pourrait être une cible plus intéressante et explique l'émergence de thérapies ciblant simultanément la protéine tau et β-amyloïde ou la protéine tau seule.[133] Enfin, une dernière observation clé est le manque de « biomarqueurs de substitution », c'est-à-dire un biomarqueur qui pourrait se substituer à un critère clinique (comme la progression de la maladie ou la survie) et qui pourrait améliorer le diagnostic de certitude et donc raccourcir la durée des essais modifiant la maladie.[134]

Finalement, il est constaté une évolution des efforts vers des études de prévention de la maladie avant l'apparition des symptômes et dans les phases précoces, à défaut des molécules ciblant des stades plus avancés.

3.1.1. Focus sur les molécules de phase 2 et 3

Les molécules en phase 3 sont les molécules qui sont les plus avancées dans le développement. En effet la phase 3 est l'étape juste avant la soumission du dossier d'AMM, qui sera ensuite examinée par les autorités réglementaires afin d'évaluer la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments. Ensuite, ce dossier sera évalué et validé ou non par la Commission Européenne et enfin les médicaments pourront être commercialisés. Les molécules en phase 3 sont donc celles qui seront les premières disponibles pour les patients. Les données identifiées et présentées ci-dessous sont plus récentes puisqu'elles datent de juillet 2018 (figure 21).

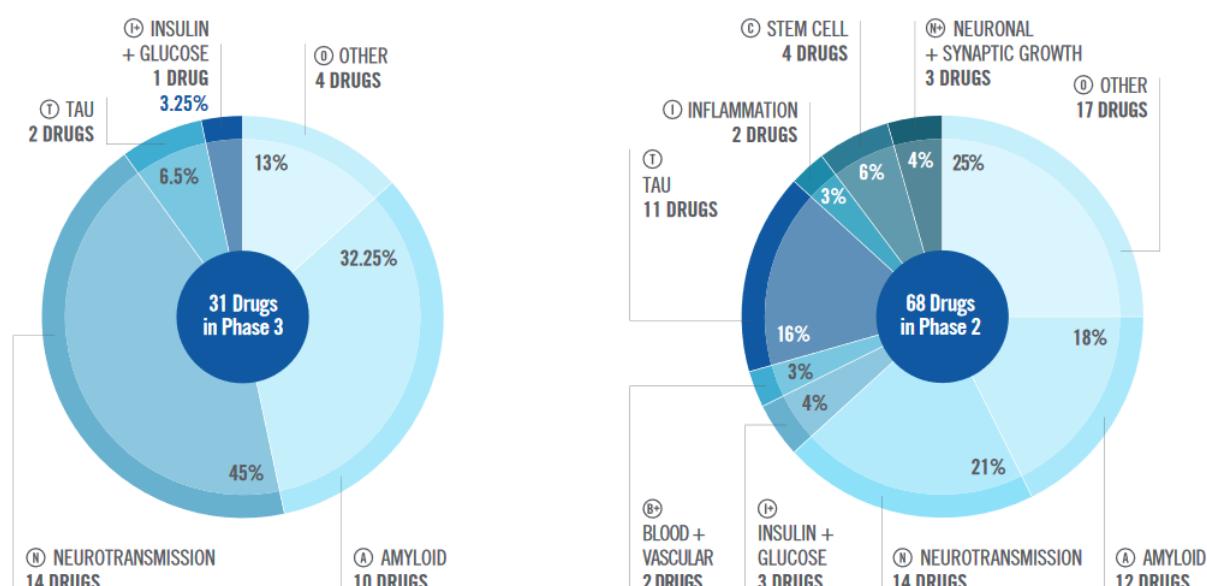


Figure 21 : Molécules en développement en phase 2 et 3 par mécanismes d'action en juillet 2018.[135]

Comme nous pouvons le constater, la diversité des mécanismes d'action des molécules de phase 3 reste relativement faible et la majorité (45%) des molécules vise désormais la neurotransmission (incluant la transmission cholinergique, glutaminergique, gabaergique, sérotoninergique, histaminergique et adenosinergique)[136]. Mais il est intéressant de souligner qu'il y a une diversification de ces mécanismes d'actions et donc des cibles potentielles concernant les molécules en phase 2. En effet, ceci témoigne de l'avancée des connaissances scientifiques sur la compréhension de la maladie et donc de l'émergence de nouvelles cibles potentielles. Cependant, face aux échecs récents de plusieurs molécules en phase 3 visant la cascade β -amyloïde, il est important et urgent de continuer à investir dans la recherche et de diversifier cette *pipeline* afin de développer de nouvelles cibles et maximiser les chances de succès.

3.1.2. Arrêt de plusieurs essais de phases 3 en 2018 et début 2019

Comme nous l'avons vu, depuis des décennies, le taux de succès des essais cliniques dans le domaine de l'Alzheimer est incroyablement faible et donc malheureusement, il n'est pas si surprenant que plusieurs molécules de phase 3 aient récemment été arrêtées, témoignant encore de nos jours, de la complexité du traitement de cette maladie.

Le Tableau 9 liste les dernières molécules en phase 3 ayant été arrêtées récemment.

ANNEE	NOM	MECANISME D'ACTION/ MOLEC	TYPE DE CIBLE	RAISONS ECHEC DISPONIBLES	FUTUR DE CETTE MOLECULE
					POPULA
					ULE
					VISEE
FEVRIER 2018	Solanez umab (Eli Lilly)	Immunothérapie (Anticorps monoclonal IgG1) [24]	Stade léger.	Administration insuffisante de médicament et à un stade trop avancé de la maladie. [137]	A l'heure actuelle : « essais cliniques de prévention (DIAN et A4) qui utilisent le Solanezumab à des doses plus élevées, pendant des périodes prolongées (pendant 4 ans ou plus), chez les personnes asymptomatiques à risque de développer la maladie d'Alzheimer. Ces personnes en bonne santé cognitive sont porteuses de mutations génétiques dominantes héréditaires (formes familiales de la maladie) ou présentent des dépôts amyloïdes cérébraux. Les résultats ne seront pas connus avant 2020 ». [95]
FEVRIER 2018	Verube cestat (Merck)	Inhibiteur de l'enzyme de clivage de la bêta- sécrétase visant à réduire le niveau de protéine β-amyoïde dans le LCR.	Stade léger à modéré.	Verubecstat n'a pas réduit le déclin cognitif ou fonctionnel et était associé à des effets indésirables.[138]	Non applicable.

MAI 2018	Atabec estat	Inhibiteur de l'enzyme de clivage de la bêta- (Johns on & Johnso n)	Stade précliniq ue à apparitio n tardive.	Cette fois, la décision d'arrêter l'Atabecstat n'est pas liée à un problème d'efficacité mais à un problème de sécurité au niveau hépatique, ce qui signifie que la balance bénéfice/risque n'était plus favorable à la poursuite du développement. [139]	Non applicable.
JUIN 2018	Lanabe cestat	Thérapie inhibiteur de l'enzyme de clivage de la bêta- & sécrétase (BACE).	orale, précoce et démence	Manque d'efficacité, faible probabilité que les critères de jugements principaux soient atteints.[140]	Non applicable.
JANVIE R2019	Crenez umab	Immunothérapie anti β - amyloïde, neutralise l'élimination) oligomères	Forme sporadiq ue précoce	Manque d'efficacité, faible probabilité que les critères de jugements principaux soient atteints.	Non applicable.

MARS 2019	Aducanumab (Biogen)	Anticorps monoclonal IgG1 [24] sous forme injectable qui se lie sélectivement aux formes toxiques de l'amyloïde.	Stade modéré.	Absence de conclusion sur le ralentissement de la déficience cognitive et fonctionnelle. Molécule administrée à un stade trop avancée.	A la suite d'une nouvelle évaluation des données, il sera décidé si un essai de prévention de phase 3 sera ou non lancé. Les données des études ENGAGE et EMERGE seront présentées plus en détail lors de futures conférences médicales.[142]
--------------	-------------------------	--	---------------	--	---

Tableau 9 : Listes des dernières molécules de phase 3 ayant été arrêtées entre janvier 2018 et mars 2019.

L'arrêt de ces essais de phases 3 est bien évidemment tragique pour les patients, leurs proches et tous les acteurs impliqués dans le développement de ces médicaments. Mais il faut néanmoins continuer d'y croire et d'investir et essayer de tirer le positif de ces « échecs ». En effet, des conclusions ont pu être et seront tirées de ces essais afin de continuer à faire évoluer la science et d'augmenter la probabilité de succès des traitements efficaces, (le solanezumab en est le cas concret par exemple). De plus, les efforts des patients ayant participé à ces essais de médicaments infructueux pourront servir à alimenter et améliorer l'outil de simulation des essais cliniques dont nous avons parlé précédemment, qui a le soutien des autorités réglementaires américaine et européenne afin de contribuer à l'amélioration de l'efficience des essais cliniques et donc l'accélération du développement de nouveaux traitements.[143]

3.2. Estimation des prochaines molécules potentiellement sur le marché

L'estimation de la commercialisation de trois molécules à visées symptomatiques sont attendues courant 2019.[135]

- La combinaison d'albutéine® (échange de plasma avec albumine) + de Flebogamma DIF (Immunoglobuline), du laboratoire Grifols Biologicals Inc. afin d'améliorer les fonctions cognitives, le langage et la vitesse de traitement des informations. Ceci repose sur l'hypothèse selon laquelle la majorité de la protéine β-amyoïde est lié à l'albumine et circule dans le plasma. En extrayant ce plasma, le peptide amyloïde du cerveau pourrait être évacué vers le plasma, limitant ainsi l'impact de la maladie sur les fonctions cognitives. [144]
- Le ginkgo biloba, développé par le premier hôpital affilié à l'université de médecine de Nanjing afin d'améliorer les fonctions cognitives chez les patients atteints d'Alzheimer léger à modéré.[145] Le ginkgo biloba est connu pour ses propriétés sur la circulation, il possède des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et vasodilatatrices.
- Et le Nabilone (un cannabinoïde synthétique) développé par *Sunnybrook Health Sciences Centre* afin de traiter l'agitation chez les personnes atteintes d'Alzheimer.[146] Le nabilone agit sur le système endocannabinoïde au niveau du SNP et SNC via les récepteurs CB1 et CB2. Ce système joue un rôle dans de nombreux processus physiologiques tels que l'inflammation, l'apprentissage, le stress et la régulation émotionnelle. [147]

En 2020, le premier traitement modificateur de la maladie pourrait voir le jour si les essais de phases 3 sont un succès. Il s'agit du TRx0237, développé par le laboratoire TauRx Therapeutics.

Cette molécule vise à réduire la formation d'enchevêtrement de la protéine tau et à réduire la progression de la maladie chez les patients atteints d'Alzheimer dans les phases légères à modérées.[148]

Ensuite, le ganterenumab, en développement par le laboratoire Roche, serait le premier traitement modificateur de la maladie à être commercialisé visant la protéine β -amyloïde si les études de phases 3 sont un succès avec l'ALZT-OP1. Le ganterenumab est un anticorps monoclonal (IgG1) ciblant les formes agrégées de β -amyloïde. Il a déjà montré une diminution des plaques et est le seul programme anti-amyloïde en phase avancée mis au point par administration cutanée. Les résultats des études de phase 3 sont attendues en 2022.[141] De plus, le ganterenumab, comme le solanezumab, fait également l'objet d'étude par le réseau DIAN dans le cadre d'un essai visant à prévenir le déclin cognitif chez des sujets pré-symptomatiques porteurs d'une mutation héréditaire autosomal-dominante dans l'APP, le PSEN-1 et PSEN-2 (à titre d'information, la France est impliquée dans ce projet et des patients français sont suivis dans le cadre de cette étude de phase 3).[149]

Enfin, l'ALZT-OP1, en développement par le laboratoire AZTherapies, serait également commercialisé en 2021. L'ALZT est une combinaison de deux molécules ; ALZT-OP1a (cromollyn) et ALZT-OPA1b (ibuprofen). L'objectif est double, inhiber le dysfonctionnement et la mort des neurones liés à l'accumulation de la protéine β -amyloïde et supprimer l'inflammation du cerveau chez les patients au stade précoce de la maladie afin de ralentir, arrêter ou réverser le déclin cognitif et fonctionnel.[150][151]

Il est important de garder à l'esprit que ce ne sont que des estimations et que des modifications peuvent surgir en fonction de l'évolution du processus de développement et des résultats des essais cliniques.

La figure 22 résume les cibles des prochaines molécules potentiellement sur le marché entre 2019 et 2021.

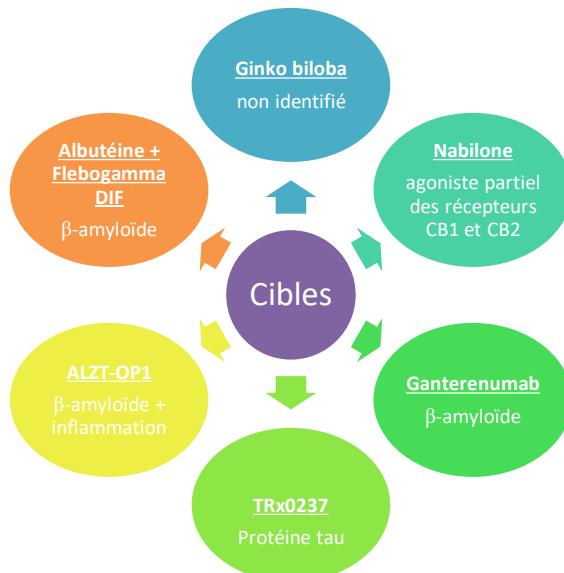


Figure 22 : Schéma récapitulatif des cibles des prochaines molécules potentiellement sur le marché entre 2019 et 2021.

3.3. Nouvelle hypothèse émergente concernant l'origine de la maladie

3.3.1. L'hypothèse pathogène/infectieuse

Selon cette récente hypothèse, la protéine β -amyloïde serait produite en réponse à des infections virales, bactériennes ou fongiques afin de protéger le cerveau, ce qui expliquerait bien l'échec sur le plan clinique des thérapeutiques dont l'objectif était de réduire la production ou l'élimination des plaques du cerveau des malades.[76]

a) Le virus de l'herpès

Une étude publiée en juin 2018 dans la revue *Neuron* lance une nouvelle hypothèse crédible qui est celle de la piste infectieuse comme possible origine de la maladie d'Alzheimer. En effet, grâce à la quantification du génome viral à partir d'échantillons provenant de malades d'Alzheimer, la présence de matériel génétique viral, notamment de la famille des Herpes virus humain de type 6A et 7 ont été retrouvés plus fréquemment et il a été confirmé que ces virus pouvaient entraîner une augmentation de la densité des plaques β -amyloïde chez les souris génétiquement modifiées. Par ailleurs, ces plaques sembleraient freiner le développement des virus Herpes.[76]

b) La bactérie *Porphyromonas gingivalis*

Une autre piste intéressante ayant fait l'objet d'un article publié dans la revue PLOS One en octobre 2018 par une chercheuse américaine, Keiko Watanabe, est celle de l'hypothèse bactériennes buccale et plus particulièrement d'une bactérie, la *Porphyromonas gingivalis*.

Cette étude a permis de mettre en évidence que chez des souris chez lesquelles était déclenché une parodontie chronique par exposition répétée à cette bactérie, des signes neuropathologiques typiques de la maladie d'Alzheimer étaient retrouvés tel qu'une neuro-inflammation, la production de peptide β -amyloïde et de protéine tau phosphorylée. Cette bactérie avait également été retrouvée dans l'hippocampe des souris malades (région essentielle à la mémoire).[152] Cette hypothèse s'est confirmée avec la publication en janvier 2019 d'une étude internationale menée par Cortexyme (Laboratoire pharmaceutique californien spécialisé dans la lutte contre l'Alzheimer) suggérant que cette bactérie serait associée communément à une pathologie chronique qu'est la gingivite ou parodontie et libérerait des protéines toxiques retrouvés dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les gingipaïnes. En effet, dans cette étude, des cerveaux humains postmortem issus de biobanques de Nouvelle-Zélande ont révélé la présence de gingipaïne dans les neurones.[152]

En janvier 2019, deux essais de phase 1 ont permis de mettre en évidence que le COR388, un inhibiteur oral de la gingipaïne, développé par le laboratoire Cortexyme, était sans danger et bien toléré chez les sujets en bonne santé.

C'est pourquoi un essai de phase 2/3 visant à évaluer le COR388 chez les personnes atteintes de la maladie dans les phases légère à modérée devrait commencer au printemps 2019.[153]

Cette nouvelle hypothèse donne un nouvel espoir sur la compréhension de la maladie. Cependant, dans la mesure où il s'agit d'une maladie multifactorielle faisant intervenir une multitude de facteurs et de mécanismes, cette hypothèse, à elle seule, ne suffit pas pour expliquer la maladie d'Alzheimer. Seule une approche multimodale combinant à la fois des mesures préventives non pharmacologiques et une association médicamenteuses agissant sur différentes cibles pourrait être efficace afin de traiter les différents stades de la maladie d'Alzheimer.

DISCUSSION GENERALE

Tout au long de ce travail, nous avons abordé les principaux challenges pouvant expliquer l'absence de traitements efficaces contre la maladie d'Alzheimer ainsi que les efforts mis en place afin d'accélérer le développement de nouveaux traitements. Ceci nous a permis de mieux comprendre le nombre important de défis à surmonter afin de développer de nouveaux traitements efficaces.

Les deux principaux facteurs responsables de l'absence de traitement efficace ont été le manque d'investissement considérable dans ce domaine pendant des décennies doublé de l'immense complexité de cette maladie dégénérative d'origine multifactorielle. Le sommet du G8 en 2013 a été le point de départ à de nombreux investissements et projets et a permis d'augmenter la visibilité de cette maladie en tant que problème majeur de santé publique mondial. La décision politique de mettre au point un traitement modificateur ou curatif d'ici 2025 témoigne d'une prise de conscience tardive du réel fléau de cette maladie croissante et malheureusement, il aura fallu attendre que la maladie d'Alzheimer devienne un fardeau économique pour qu'un intérêt lui soit attribué et des fonds lui soient accordés.

Suite aux investissements croissants de ces dernières années, les connaissances sur les mécanismes physiopathologiques de la maladie, ses origines, son évolution ainsi que les méthodes de diagnostic ont considérablement progressé. Grâce à l'évolution de la technologie et du domaine des biomarqueurs, il est possible aujourd'hui de détecter des changements neuropathologiques dans le cerveau des patients avant même l'apparition des symptômes. Les biomarqueurs jouent un rôle clé dans l'amélioration du développement des médicaments, ils permettront une meilleure détection et un meilleur suivi de la progression de la maladie et de l'efficacité des futurs traitements.

Grâce à ces nombreux projets de recherches, ces avancées scientifiques ont permis de mieux cibler et de mieux comprendre la progression de la maladie à travers ses différents stades en identifiant les paramètres biologiques/moléculaires et leur corrélation avec des symptômes spécifiques ainsi que l'émergence de nouvelles cibles potentielles comme le gène APOE que nous avons évoqué par exemple. En effet, l'hypothèse de la cascade β -amyloïde a dominé la recherche pendant des décennies au détriment d'autres hypothèses. Face aux échecs récurrents des molécules visant la cascade β -amyloïde, il est urgent de continuer de trouver des fonds pour continuer de diversifier le *pipeline* et d'identifier de nouvelles cibles afin de multiplier la probabilité de succès. Il est certain que la protéine β -amyloïde et la protéine tau jouent un rôle central dans la maladie d'Alzheimer mais la question est de savoir lequel ? En effet, ces protéines ne sont peut-être pas à l'origine de la maladie mais sont peut-être seulement produites en réponse à une cause sous-jacente (encore inconnue) et ne représenteraient qu'une étape dans le processus physiopathologique.

Cette hypothèse de la cascade β -amyloïde est largement controversée, et a fait l'objet de polémiques mais il est trop tôt pour dire que cette hypothèse est « fausse ». En effet, les conditions dans lesquelles les molécules anti-amyloïde ont été testées dans les essais cliniques depuis des décennies n'étaient pas adaptées (avec pour majorité une mauvaise sélection des patients, des doses trop faibles, l'utilisation de critères d'efficacité non adaptés, des durées d'essais trop courtes ou encore une administration au mauvais moment dans le processus physiopathologique, c'est-à-dire à des stades trop avancés lorsque les lésions irréversibles étaient déjà présentes). A l'heure actuelle, les conditions de réalisation des essais cliniques ont beaucoup évolué et sont plus adaptées. Des essais sont en cours sur des patients atteints dans les phases précoce de la maladie et nous devons attendre les résultats de ces études pour tirer des conclusions sur la validité de cette hypothèse. En effet, aujourd'hui, personne ne peut encore affirmer avec certitude que cette hypothèse est « valide » ou « fausse ».

En ce qui concerne l'environnement des essais cliniques, il est consternant de voir, malgré les investissements, qu'il y a quasiment 100% d'échec depuis des décennies. Il y avait énormément et il y a encore de nombreux challenges inhérents aux essais cliniques mais de nombreux efforts ont été menés et permettront d'améliorer le recrutement des « bons » patients dans les essais, car une étude avait permis d'identifier que 20% des patients ne présentaient pas la cible β -amyloïde dans les essais testant des candidats médicaments anti-amyloïde. [74]

Ces efforts déployés permettent d'optimiser le concept des essais cliniques afin d'être plus flexible, sensible et efficient, notamment grâce au CTS, au projet Pharma-Cog ou au projet EPAD. Le projet Pharma-Cog a permis de développer une matrice de biomarqueurs permettant d'identifier les patients prédisposés à développer la maladie ou non afin de réduire la variabilité interindividuelle qui peut biaiser un essai et de prédire avec plus de précision le succès des futurs médicaments lors des premiers stades de développement. Le projet EPAD, lui, permet d'évaluer l'efficacité d'un candidat médicament plus précocement dans le développement, donc de limiter les échecs dans les phases tardives et ainsi d'augmenter la probabilité de succès. Néanmoins, il reste encore de nombreux efforts à fournir afin d'identifier et valider des biomarqueurs à valeur diagnostique dans la phase préclinique et prodromique, des biomarqueurs sensibles permettant d'évaluer l'efficacité clinique dans ces phases précoce, de mieux comprendre et suivre la progression de la maladie et de développer et valider des « marqueurs de substitution » qui permettront d'accélérer le développement de nouveaux traitements.

Comme disait le professeur Harald Hampel « *nous sommes face à une transition dans l'approche thérapeutique pour traiter cette maladie* ». Comme nous l'avons vu à travers les projets AETIONOMY, PRISME, JPND ou encore Pharma-Cog, aujourd'hui, une approche par la médecine de précision dont les biomarqueurs jouent un rôle central semblerait être la clé de la réussite. En effet, par exemple, grâce au projet PRISME, des groupes de patients très différents les uns des autres au niveau des caractéristiques moléculaires ou des profils de risque de développer la maladie

d'Alzheimer ont déjà pu être identifiés même si la stratification des patients selon leurs caractéristiques physiopathologiques est encore en cours. De plus, des patients ayant le même degré de neuropathologie peuvent avoir des manifestations cliniques bien différentes et ceci peut s'expliquer par la capacité du cerveau à réagir et à s'adapter aux changements qui varient grandement d'un individu à l'autre et peut donc permettre de « contrer » le déclin cognitif de façon différente.

Face à une maladie d'origine multifactorielle comme l'Alzheimer, et plus précisément pour lutter contre tous les « stades d'Alzheimer » il est primordial de prendre en compte la variabilité interindividuelle de chaque individu, notamment la génétique, le style de vie ou encore les facteurs environnementaux. Il existe un *continuum* dans la maladie, ce qui implique que le traitement d'un patient au stade préclinique ne sera pas le même que celui d'un patient au stade de la démence. Je partage le même avis que ceux qui pensent qu'il n'y aura pas « un » traitement miracle mais une association médicamenteuse agissant sur diverses cibles et qu'il est nécessaire de combiner des mesures préventives. En effet, un tiers des facteurs responsables de la maladie sont influençables. Il est donc primordial que les politiques mettent en place des campagnes de prévention pour informer les populations des facteurs de risques et des facteurs protecteurs de la maladie. De nos jours, à défaut de pouvoir guérir la maladie, nous savons qu'il est possible, avec des mesures non pharmacologiques, de ralentir l'apparition et le développement de la maladie, et qu'il est donc important de ne pas les négliger.

Du point de vue réglementaire, la révision de la ligne directrice de l'EMA concernant l'investigation clinique des médicaments pour le traitement de la maladie d'Alzheimer a été importante afin d'intégrer les exigences relatives aux programmes de développement débutant tôt dans l'évolution de la maladie et cette ligne directrice offre une certaine flexibilité dans le développement de traitements contre la maladie. En effet, en l'absence de biomarqueurs validés en tant que paramètre de résultat, l'EMA laisse libre aux sponsors de choisir le type de biomarqueur et le type d'analyse. Malgré cette flexibilité, le processus entre le « *concept paper* » et l'adoption de la ligne directrice a été particulièrement long (plus de 4 ans).

De plus, le lancement du programme PRIME en mars 2016 est une grande avancée au niveau réglementaire car il permet d'améliorer l'efficacité du processus de développement des médicaments dans les aires thérapeutiques où le besoin médical est urgent et non satisfait et de se focaliser uniquement sur les médicaments les plus prometteurs. C'était le cas de l'aducanumab, la seule molécule indiquée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, à avoir été acceptée dans ce programme sur la base de données de phase 1 très prometteuses mais malheureusement, les essais de phases 3 ont été arrêtés en mars 2019 et nous devons actuellement attendre l'évaluation des données pour savoir si un essai de prévention sera mis en place.

De plus, la collaboration est essentielle afin de répondre à ce problème de santé publique majeur. De nos jours, l'augmentation du nombre de projets collaboratifs et du partage des données comme le projet EMIF par exemple ou encore le nouveau règlement sur les essais cliniques qui entrera bientôt en vigueur ainsi que l'explosion du big data favorisent l'accélération des découvertes scientifiques et permettent d'éviter la duplication d'essais inutiles et par conséquent, contribuent à l'accélération du développement de nouveaux traitements.

Enfin, depuis des décennies, cette maladie a été sous-estimée et les recherches ont été concentrées bien trop longtemps sur une seule et unique hypothèse, celle de « la cascade β -amyloïde ». Cependant, ces dernières années ont été marquées par des investissements croissants permettant d'améliorer la compréhension et la progression de la maladie, de diversifier le *pipeline* des molécules en développement et d'optimiser le processus de développement. Tous ces efforts déployés permettront d'accélérer la découverte et la mise au point de nouveaux traitements dans les prochaines années et l'utilisation primordiale et croissante des biomarqueurs dans le développement pharmaceutique favorisera l'accélération de la découverte de nouveaux traitements. Néanmoins, il est nécessaire de poursuivre la multiplication de ces efforts et de ces investissements afin de continuer d'accélérer le développement de nouveaux traitements.

CONCLUSION

Aujourd’hui, la maladie d’Alzheimer reste l’un des plus grands problèmes de santé publique dans le monde. A défaut de pouvoir guérir la maladie, l’enjeu majeur est de développer des traitements permettant de prévenir, ralentir et au mieux, stopper la maladie.

Depuis plus d’un siècle, elle fait l’objet de recherches afin de comprendre les mécanismes sous-jacents à son apparition mais malheureusement, de nos jours, aucun traitement modificateur ou curatif n’a encore été mis au point. Face à l’allongement de l’espérance de vie et l’explosion du nombre estimé de nouveaux cas touchés par cette maladie neurodégénérative dévastatrice, il est urgent de développer des traitements modificateurs, curatifs et symptomatiques efficaces.

Cependant, de nombreux challenges ont freiné et empêché le développement de nouvelles thérapies efficaces contre l’Alzheimer. Parmi ces challenges, il y a :

- Ceux propres à la maladie, tels que son immense complexité liée à son origine multifactorielle ou encore sa lente progression insidieuse et silencieuse sur plus de 10 à 20 ans,
- Des challenges inhérents au manque d’investissement dans la recherche et l’innovation,
- De multiples challenges associés à l’environnement des essais cliniques dont une faible, mauvaise et difficile sélection et recrutement des « bons » patients, un manque de flexibilité dans le design des essais cliniques ou encore des outils d’évaluation et de diagnostic inadaptés,
- Un environnement réglementaire inadapté caractérisé par un manque de flexibilité et un long processus d’évaluation,
- Et enfin, un manque de collaboration et de partage des données.

Néanmoins, ces dernières années, les efforts déployés autour de la maladie d’Alzheimer afin de tenter de mieux comprendre et de mieux cibler les facteurs responsables de son apparition et de son évolution afin de développer de nouveaux traitements ont beaucoup progressés et se sont multipliés, si bien que ces connaissances scientifiques acquises devraient permettre la mise au point de traitements modificateurs de la maladie dans les 3-5 prochaines années. En effet, aujourd’hui, les enjeux majeurs sont de développer des traitements capables de prévenir, retarder et/ou stopper l’évolution de la maladie et donc de développer des outils capables de dépister et suivre la progression de la maladie dès les phases précoces ainsi que de se tourner vers une approche par la médecine personnalisée. Aujourd’hui, les biomarqueurs sont le fondement de la médecine de précision et permettent de répondre à la

variabilité interindividuelle très caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Ils jouent un rôle central dans l'accélération de la mise au point de traitements innovants et sont de plus en plus utilisés dans le développement pharmaceutique.

Afin d'accélérer l'innovation et le développement de nouveaux traitements contre l'Alzheimer, il est nécessaire ; de continuer d'investir fortement dans la recherche afin d'améliorer la compréhension de la maladie au niveau biologique, moléculaire et clinique et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour diversifier le *pipeline* des molécules en développement. Aujourd'hui, elle est majoritairement axée sur les « *Modifying Disease Therapy* » agissant sur la cascade β -amyloïde, même si une forte augmentation des thérapies ciblant la protéine tau est constatée. Il est nécessaire de favoriser la recherche translationnelle, de diminuer et de partager les risques d'investissements, de favoriser la collaboration, d'améliorer la conception des études cliniques, d'accélérer le recrutement dans les essais cliniques, de développer et de valider des biomarqueurs sensibles permettant de mieux détecter la maladie dans les phases précoces, de mieux déterminer le risque de développer la maladie, et de mieux suivre sa progression et enfin de mieux prédire la réponse à un traitement.

L'ensemble des projets présentés au cours de ce travail avaient et ont pour objectifs de répondre à ces besoins et les résultats de ces efforts permettront d'ouvrir de nouvelles voies dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Aujourd'hui, nous savons qu'il s'agit d'une maladie d'origine multifactorielle, d'évolution progressive sur plus d'une quinzaine d'années et que selon le Professeur Harald Hampel, neurologue au sein de l'Institut de la Mémoire et de la Maladie D'Alzheimer : « *Il faut changer de paradigme. Nous sommes dans une transition vers la neurologie et pharmacologie de précision qui prodigueront des thérapies efficaces pour Alzheimer en ayant plusieurs cibles* ».

Nous sommes donc sur la bonne voie mais il est nécessaire de poursuivre et d'intensifier ces efforts afin de continuer à accélérer le développement de nouveaux traitements. Par exemple, la communication des nouvelles découvertes sur ce diagnostic précoce auprès du grand public pourrait être un moyen de favoriser l'inscription sur les registres de la maladie d'Alzheimer et donc accélérer la compréhension de la progression de la maladie et le développement de nouveaux traitements. D'autre part, une intensification de la communication de l'importance des mesures préventives pourrait fortement réduire le risque de développer la maladie puisque qu'un tiers des facteurs sont modifiables. Enfin, face au pouvoir de la médiatisation (exemple du cas de la Cathédrale Notre-Dame de Paris, qui a permis de récolter plus d'un milliard d'euros en un temps record, ce qui est disproportionné par rapport à la misère humaine dans le monde), peut-être qu'une médiatisation ou l'utilisation de campagnes de publicité sur les besoins cruciaux de fonds pour la recherche sur cette maladie dévastatrice pourrait également accélérer l'afflux de dons et donc le développement de nouveaux traitements efficaces.

Bibliographie

- [1] Fondation Vaincre Alzheimer, « Historique de la maladie d'Alzheimer : découverte, identification ... », 2018..
- [2] Emily A. Largent, Jason Karlawish and Joshua D.Grill, « Study partners : essential collaborators in discovering treatment for Alzheimer's disease », *Alzheimer's Research & Therapy*, p. 7, 2018.
- [3] Inserm, « Inserm - La science pour la santé, Alzheimer ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>. [Consulté le: 20-oct-2018].
- [4] World Health Organization, « Global action plan on the public health response to dementia (2017-2025) », *Glob. Voice Dement.*, p. 27, 2017.
- [5] Eli Lilly, « Définition de la maladie d'Alzheimer ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lilly.fr/fr/maladie/alzheimer/definition.aspx>. [Consulté le: 14-oct-2018].
- [6] WHO Ministerial Conference on Global Action Against Dementia et World Health Organization, *First WHO Ministerial Conference on Global Action Against Dementia, 16-17 March 2015, Geneva, Switzerland: meeting report*. 2015.
- [7] FRM Fondation Recherche Medicale, « Maladie d'Alzheimer : les chiffres de la pathologie », *Fondation pour la Recherche Médicale*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-en-chiffres>. [Consulté le: 25-janv-2019].
- [8] Alzheimer's Disease International (ADI), « World Alzheimer's Month ». 2018.
- [9] Alzheimer's Disease International (ADI), « World Alzheimer Report 2018 - The state of the art of dementia research: New frontiers », *NEW Front.*, p. 34, 2018.
- [10] Alzheimer's Disease International (ADI), « World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends », *Alzheimers Dis. Int. ADI Lond.*, p. 87, 2015.
- [11] Xiaoguang Du, Xinyi Wang and Meiyu Geng, « Alzheimer's disease hypothesis and related therapies », 2018.
- [12] K.-G. Ma et Y.-H. Qian, « Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor and its effects on Alzheimer's disease », *Neuropeptides*, vol. 73, p. 96-106, févr. 2019.
- [13] L. C. dos Santos Picanco et al., « Alzheimer's Disease: A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment », *Curr. Med. Chem.*, vol. 25, n° 26, p. 3141-3159, sept. 2018.
- [14] R. J. O'Brien et P. C. Wong, « Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease », *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 34, p. 185-204, 2011.
- [15] Sisodia, « LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! » [En ligne]. Disponible sur: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_08/i_08_m/i_08_m_alz/i_08_m_alz.html. [Consulté le: 18-avr-2019].
- [16] Fondation Vaincre Alzheimer, *Mécanismes et secrets de la maladie d'Alzheimer : le cerveau à la loupe*. 2013.
- [17] Hanger et al. 1998 et Braak et al. 1994, « Représentation de l'implication physiopathologique de Tau... », *ResearchGate*. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Representation-de-l-implication-physiopathologique-de-Tau-dans-lassemblage-et-la_fig6_285653259. [Consulté le: 18-avr-2019].
- [18] Alzheimer's Association, « Du cannabis contre la maladie d'Alzheimer ? – Blog du Growshop Alchimia », 14-nov-2017..
- [19] European Medicine Agency (EMA), « Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease », p. 36, 2018.
- [20] E. Universalis, « ACÉTYLCHOLINE », *Encyclopædia Universalis*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/acetylcholine/>. [Consulté le: 09-févr-2019].
- [21] H. Hampel et al., « The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease », *Brain*, vol. 141, n° 7, p. 1917-1933, juill. 2018.
- [22] Fondation pour la Recherche sur Alzheimer, « Les traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer »..
- [23] Yves Landry, Jean-Pierre Gies, « Pharmacologie Des cibles vers l'indication thérapeutique », 2ème., Dunod, 2009.
- [24] Y. Dong, X. Li, J. Cheng, et L. Hou, « Drug Development for Alzheimer's Disease: Microglia Induced Neuroinflammation as a Target? », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, n° 3, p. 558, janv. 2019.
- [25] Wikipédia, « Excitotoxicité »..

- [26] « Earlier Diagnosis », *Alzheimer's Disease and Dementia*. [En ligne]. Disponible sur: https://alz.org/alzheimers-dementia/research_progress/earlier-diagnosis. [Consulté le: 01-déc-2018].
- [27] J. Oliveira, M. Costa, M. S. C. de Almeida, O. A. B. da Cruz e Silva, et A. G. Henriques, « Protein Phosphorylation is a Key Mechanism in Alzheimer's Disease », *J. Alzheimers Dis.*, vol. 58, n° 4, p. 953-978, juin 2017.
- [28] France Alzheimer et maladies apparentés, « Les symptômes de la maladie d'Alzheimer », *France Alzheimer*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/maladie-dalzheimer-vos-questions-nos-reponses/symptomes-de-maladie-dalzheimer/>. [Consulté le: 14-oct-2018].
- [29] Inserm, « Mémoire », *Inserm - La science pour la santé*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/memoire>. [Consulté le: 30-janv-2019].
- [30] Recherche sur Alzheimer fondation, « Signes d'alerte et symptômes de la maladie d'Alzheimer », *Fondation pour la Recherche sur Alzheimer*.
- [31] J. Mendiola-Precoma, L. C. Berumen, K. Padilla, et G. Garcia-Alcocer, « Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease », *BioMed Res. Int.*, vol. 2016, 2016.
- [32] M. S. Uddin, M. T. Kabir, A. Al Mamun, M. M. Abdel-Daim, G. E. Barreto, et G. M. Ashraf, « APOE and Alzheimer's Disease: Evidence Mounts that Targeting APOE4 may Combat Alzheimer's Pathogenesis », *Mol. Neurobiol.*, juill. 2018.
- [33] Centre national de références, Maladie Alzheimer, « Mutations du gène APP ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/fad-alzheimer-dominant/mutation-app>. [Consulté le: 08-févr-2019].
- [34] Centre national de références, Maladie Alzheimer, « Duplications du gène APP ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/fad-alzheimer-dominant/duplication-app>. [Consulté le: 08-févr-2019].
- [35] Centre national de références, Maladie Alzheimer, « Mutation du gène PSEN1 ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/fad-alzheimer-dominant/psen1>. [Consulté le: 08-févr-2019].
- [36] Recherche sur Alzheimer fondation, « Causes et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer », *Fondation pour la Recherche sur Alzheimer*.
- [37] Alzheimer's Disease International (ADI), « World Alzheimer Report 2014 : Dementia and Risk Reduction AN ANALYSIS OF PROTECTIVE AND MODIFIABLE FACTORS », *NEW Front.*, p. 104, 2014.
- [38] Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT, Jr., Mittleman MA, Siscovick DS, « Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. », *JAMA. The journal of the American Medical Association*, p. 289(11):1405-13, 2003.
- [39] S. I. Liyanage, C. Santos, et D. F. Weaver, « The hidden variables problem in Alzheimer's disease clinical trial design », *Alzheimers Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 4, p. 628-635, 2018.
- [40] M. Kivipelto *et al.*, « The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 9, n° 6, p. 657-665, nov. 2013.
- [41] A. Solomon *et al.*, « A MULTIDOMAIN, TWO-YEAR, RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL TO PREVENT COGNITIVE IMPAIRMENT: THE FINGER STUDY », *Alzheimers Dement.*, vol. 10, n° 4, p. P137-P138, juill. 2014.
- [42] J. Lehtisalo *et al.*, « Dietary changes and cognition over 2 years within a multidomain intervention trial—The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) », *Alzheimers Dement.*, déc. 2018.
- [43] Recherche sur Alzheimer fondation, « Diagnostic de la maladie d'Alzheimer », *Fondation pour la Recherche sur Alzheimer*.
- [44] Fondation Vaincre Alzheimer, « Le diagnostic Alzheimer : comment et par qui ? », 2018..
- [45] European Medicine Agency (EMA), « Amyvid | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amyvid>. [Consulté le: 02-févr-2019].
- [46] European Medicine Agency (EMA), « Neuraceq | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/neuraceq>. [Consulté le: 02-févr-2019].

- [47] European Medicine Agency (EMA), « Vizamyl | European Medicines Agency ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vizamyl>. [Consulté le: 02-févr-2019].
- [48] Klunk, W.E., et al., « Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. » *Annals of Neurology*, 55(3): p. 306-19-2004.
- [49] G2P, Genomes to people, « The REVEAL Study – Genomes to People », 2019..
- [50] R. C. Green, S. Roberts, A. Cupples, C. Zick, P. Whitehouse, et N. Relkin, « The reveal study: The impact of genetic risk assessment with APOE disclosure for Alzheimer's disease », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 1, n° 1, p. S101-S102, juill. 2005.
- [51] National Institute on Aging, « Communicating Amyloid Neuroimaging (REVEAL-SCAN) », *National Institute on Aging*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/clinical-trials/communicating-amylloid-neuroimaging-reveal-scan>. [Consulté le: 10-mai-2019].
- [52] Q. Tang, P. Song, et L. Xu, « The Government's role in regulating, coordinating, and standardizing the response to Alzheimer's disease: Anticipated international cooperation in the area of intractable and rare diseases », *Intractable Rare Dis. Res.*, vol. 5, n° 4, p. 238-243, nov. 2016.
- [53] Ministère des Solidarités et de la Santé, « Arrêt de prise en charge par l'Assurance maladie des médicaments dans la maladie d'Alzheimer ». 2018.
- [54] Alzheimer's Association, « 2019 Alzheimer's disease facts and figures », *Alzheimers Dement.*, vol. 15, n° 3, p. 321-387, mars 2019.
- [55] Haute Autorité de Santé, « Haute Autorité de Santé - Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale. [Consulté le: 05-mai-2019].
- [56] Haute Autorité de Santé, « Rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'ALZHEIMER ». 2011.
- [57] IMI Innovative Medicines Initiative, « IMI mission and objectives », *10 years of Europe's partnership for health*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/about-imi/mission-objectives>. [Consulté le: 15-févr-2019].
- [58] Elisabetta Vaudano, « The IMI research program in neurodegeneration: delivering on the promise »..
- [59] IMI Innovative Medicines Initiative, « Innovative Medicines Initiative Alzheimer's disease projects launch joint platform », *IMI Innovative Medicines Initiative*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/news-events/press-releases/innovative-medicines-initiative-alzheimers-disease-projects-launch-joint>. [Consulté le: 12-nov-2018].
- [60] M. Hofmann-Apitius, « Towards a mechanism- based taxonomy of neurodegenerative diseases », p. 24.
- [61] P. Marquet *et al.*, « Recherche translationnelle : médecine personnalisée, médecine de précision, thérapies ciblées : marketing ou science ? », *Therapies*, vol. 70, n° 1, p. 1-10, janv. 2015.
- [62] « Homepage Aetionomy ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aetionomy.eu/>. [Consulté le: 09-févr-2019].
- [63] IMI Innovative Medicines Initiative, « IMI Innovative Medicines Initiative | PHAGO | Inflammation and AD: modulating microglia function - focussing on TREM2 and CD33 », *IMI Innovative Medicines Initiative*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/phago>. [Consulté le: 10-janv-2019].
- [64] IMI Innovative Medicines Initiative, « IMI Innovative Medicines Initiative | AETIONOMY | Organising mechanistic knowledge about neurodegenerative diseases for the improvement of drug development and therapy », *IMI Innovative Medicines Initiative*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/aetionomy>. [Consulté le: 20-févr-2019].
- [65] PHAGO, « PHAGO reveals complex role of TREM2 gene in Alzheimer's disease ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.phago.eu/news/phago-news/news-detail/tx_news/phago-reveals-complex-role-of-trem2-gene-in-alzheimers-disease/?no_cache=1&tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=f21b1cf3479da0ff009e7b1f4b1baea2. [Consulté le: 20-févr-2019].

- [66] IMI Innovative Medicines Initiative, « IMI Innovative Medicines Initiative | PRISM | Psychiatric Ratings using Intermediate Stratified Markers: providing quantitative biological measures to facilitate the discovery and development of new treatments for social and cognitive deficits in AD, SZ, and MD », *IMI Innovative Medicines Initiative*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/prism>. [Consulté le: 10-janv-2019].
- [67] Prof. Dr. Martien Kas, « PRISM – Psychiatric Ratings Using Intermediate Stratified Markers: Providing Quantitative Biological Measures to Facilitate the Discovery and Development of New Treatments for Social and Cognitive Deficits in AD, SZ, and MD », *Organising Knowledge about Neurodegenerative Disease Mechanisms for the Improvement of Drug Development and Therapy*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aetonomy.eu/en/events/aetonomy-final-symposium/Martien-Kas.html>. [Consulté le: 18-févr-2019].
- [68] DUNOD, « L'approche transdiagnostique en psychopathologie », 20-févr-2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dunod.com/sciences-humaines-et-sociales/approche-transdiagnostique-en-psychopathologie-alternative-aux>. [Consulté le: 20-févr-2019].
- [69] Dr Agustin Ruiz, « APOE and Alzheimer's disease | ADAPTED Project », *APOE and Alzheimer's disease / ADAPTED Project*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.imi-adapted.eu>. [Consulté le: 16-mars-2019].
- [70] « IMI Innovative Medicines Initiative | ADAPTED | Alzheimer's disease apolipoprotein pathology for treatment elucidation and development », *IMI Innovative Medicines Initiative*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/adapted>. [Consulté le: 05-mars-2019].
- [71] ADAPTED, « About the ADAPTED Project », *APOE and Alzheimer's disease / ADAPTED Project*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.imi-adapted.eu/about-adapted>. [Consulté le: 01-avr-2019].
- [72] Jack Diamond, M.D, PhD, « La maladie d'Alzheimer ne fait-elle pas partie du vieillissement normal? », *Société Alzheimer Can.*
- [73] J. Cummings *et al.*, « Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025 », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 8, sept. 2016.
- [74] J. Cummings *et al.*, « Re-Engineering Alzheimer Clinical Trials: Global Alzheimer's Platform Network », *J. Prev. Alzheimers Dis.*, vol. 3, n° 2, p. 114-120, juin 2016.
- [75] H. Sugino *et al.*, « Global Trends in Alzheimer Disease Clinical Development: Increasing the Probability of Success », *Clin. Ther.*, vol. 37, n° 8, p. 1632-1642, août 2015.
- [76] Joel Belmin, « Alzheimer: la piste infectieuse », *La Tribune*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.latribune.fr/opinions/tribunes/alzheimer-la-piste-infectieuse-785245.html>. [Consulté le: 08-avr-2019].
- [77] JPND Research, EU Joint Progamme _ Neurodegenerative Diseases Research, « About JPND | JPND »..
- [78] JPND Research, EU Joint Progamme _ Neurodegenerative Diseases Research, « JPND launches €30 million call for multinational research on personalised medicine for neurodegenerative diseases. | JPND »..
- [79] Ouest France, « Le succès, c'est être capable d'aller d'échec en échec sans perdre son enthousiasme. Citation Winston Churchill », *citations.ouest-france.fr*.
- [80] Lara Keay For Mailonline, « Pfizer ends research for new Alzheimer's, Parkinson's drugs », *Mail Online*, 07-janv-2018.
- [81] Serge Van der Geyten, « Alzheimer's disease collaboration », *IMI Innovative Medicines Initiative*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/news-events/events/alzheimers-disease-collaboration>. [Consulté le: 23-févr-2019].
- [82] M. Medina, Z. S. Khachaturian, M. Rossor, J. Avila, et A. Cedazo-Minguez, « Toward common mechanisms for risk factors in Alzheimer's syndrome », *Alzheimers Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 3, n° 4, p. 571-578, nov. 2017.
- [83] Centre national de références, Maladie Alzheimer, « L'essai clinique DIAN-TU ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/patients/recherche-alzheimer-genetique/diantu>. [Consulté le: 09-mars-2019].

- [84] Fondation Vaincre Alzheimer, « EPAD : le nouveau projet de prévention sur Alzheimer », *Fondation Vaincre Alzheimer*, 23-févr-2016..
- [85] « IMI Innovative Medicines Initiative | EPAD | European prevention of Alzheimer's dementia consortium », *IMI Innovative Medicines Initiative*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/epad>. [Consulté le: 23-févr-2019].
- [86] European Prevention of Alzheimer's Dementia Consortium, « Changing the future of clinical trials in Alzheimer's disease »..
- [87] IMI EPAD, *EPAD Introduction (English)*. .
- [88] U.S National Library of Medicine, « European Prevention of Alzheimer's Dementia (EPAD) Longitudinal Cohort Study (LCS) ». [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02804789>. [Consulté le: 18-nov-2018].
- [89] IMI Innovative Medicines Initiative, « EPAD – revolutionising clinical trials for dementia », *IMI Innovative Medicines Initiative*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/success-stories-projects/epad-revolutionising-clinical-trials-dementia>. [Consulté le: 24-févr-2019].
- [90] Critical Path Institute, « Advancing science through cross-disciplinary collaboration », *About : Critical Path Institute*. [En ligne]. Disponible sur: <https://c-path.org/about/>. [Consulté le: 02-avr-2019].
- [91] S. P. Arnerić, V. D. Kern, et D. T. Stephenson, « Regulatory-accepted drug development tools are needed to accelerate innovative CNS disease treatments », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 151, p. 291-306, mai 2018.
- [92] S. P. Arnerić, « Critical Path for Alzheimer's Disease (CPAD) », p. 22.
- [93] Dr. Brian Corrigan, « A Comprehensive Clinical Trial Simulation Tool for Alzheimer's Disease: Lessons for Model Collaboration ». 2013.
- [94] A. Kansal, P. L. Quon, A. Tafazzoli, et S. Stern, « Clinical Trial Simulation », p. 5, 2017.
- [95] Fondation Vaincre Alzheimer, « Recherche clinique Expedition3 : coup d'arrêt dans cet essai Alzheimer ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/2018/02/28/arret-recherche-clinique-expedition3/>. [Consulté le: 02-avr-2019].
- [96] H. Geerts *et al.*, « Big data to smart data in Alzheimer's disease: The brain health modeling initiative to foster actionable knowledge », *Alzheimers Dement.*, vol. 12, n° 9, p. 1014-1021, sept. 2016.
- [97] IMI Innovative Medicines Initiative, « IMI Innovative Medicines Initiative | AMYPAD | Amyloid imaging to prevent Alzheimer's disease », *IMI Innovative Medicines Initiative*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/amypad>. [Consulté le: 10-janv-2019].
- [98] IMI Innovative Medicines Initiative, « Objectives | AMYPAD », *Amyloid imaging to prevent Alzheimer's Disease*. [En ligne]. Disponible sur: <https://amypad.eu/project/objectives/>. [Consulté le: 24-févr-2019].
- [99] IMI Innovative Medicines Initiative, « Pharma-Cog results may speed up Alzheimer's drug development », *IMI Innovative Medicines Initiative*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/success-stories-projects/pharma-cog-results-may-speed-alzheimers-drug-development>. [Consulté le: 10-mars-2019].
- [100] IMI Innovative Medicines Initiative, « IMI Innovative Medicines Initiative | MOPEAD | Models of patient engagement for Alzheimer's disease », *IMI Innovative Medicines Initiative*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/mopead>. [Consulté le: 10-janv-2019].
- [101] IMI Innovative Medicines Initiative, « Mopead | The project », *Alzheimer's Research Project | MOPEAD*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mopead.eu/about-mopead>. [Consulté le: 24-févr-2019].
- [102] « mopead | About Dementia and AD », *Alzheimer's Research Project | MOPEAD*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mopead.eu/support>. [Consulté le: 27-févr-2019].
- [103] T. W. Bearly *et al.*, « Neuropsychological Test Administration by Videoconference: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Neuropsychol. Rev.*, vol. 27, n° 2, p. 174-186, juin 2017.
- [104] ADÉBIOTECH, « Réflexion prospective autour des biomarqueurs », p. 31, 2009.
- [105] Haute Autorité de Santé, « Test compagnon associé à une thérapie ciblée: définitions et méthode d'évaluation. », p. 27, 2014.
- [106] European Medicine Agency (EMA), « What we do », *European Medicines Agency*, 17-sept-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>. [Consulté le: 06-mars-2019].

- [107] European Medicine Agency (EMA), « Clinical investigation of medicines for the treatment Alzheimer's disease », *European Medicines Agency*, 17-sept-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease>. [Consulté le: 06-mars-2019].
- [108] European Medicines Agency (EMA), « Revised guideline on clinical studies for Alzheimer's disease medicines », *European Medicines Agency*, 17-sept-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/revised-guideline-clinical-studies-alzheimers-disease-medicines>. [Consulté le: 06-mars-2019].
- [109] J. Cummings, A. Ritter, et K. Zhong, « Clinical Trials for Disease-Modifying Therapies in Alzheimer's Disease: A Primer, Lessons Learned, and a Blueprint for the Future », *J. Alzheimers Dis.*, vol. 64, n° Suppl 1, p. S3-S22.
- [110] Fondation Synergie Lyon Cancer, « Synergie Lyon Cancer : Le parcours du médicament. Recherche et développement des médicaments contre le cancer ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.synergielyoncancer.fr/les-enjeux/le-parcours-du-medicament>. [Consulté le: 09-mars-2019].
- [111] European Medicine Agency (EMA), « Two years of PRIME », *European Medicines Agency*, 17-sept-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/two-years-prime>. [Consulté le: 09-mars-2019].
- [112] European Medicine Agency (EMA), « From laboratory to patient : the journey of a centrally authorised medicine ». 2019.
- [113] European Medicine Agency (EMA), « Authorisation of medicines », *European Medicines Agency*, 17-sept-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>. [Consulté le: 10-mars-2019].
- [114] European Medicine Agency (EMA), « PRIME: priority medicines », *European Medicines Agency*, 17-sept-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>. [Consulté le: 09-mars-2019].
- [115] European Medicine Agency (EMA), « Accelerated assessment », *European Medicines Agency*, 17-sept-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>. [Consulté le: 09-mars-2019].
- [116] European Medicine Agency (EMA), « Launch of PRIME – Paving the way for promising medicines patients », *European Medicines Agency*, 17-sept-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/launch-prime-paving-way-promising-medicines-patients>. [Consulté le: 09-mars-2019].
- [117] European Medicine Agency (EMA), « Recommendations on eligibility to PRIME scheme », p. 4.
- [118] European Medicines Agency, « European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIMEScheme ». 2018.
- [119] European Medicines Agency, « EMA Regulatory Science to 2025 », p. 60, 2018.
- [120] IMI Innovative Medicines Initiative, « EMIF | European Medical Information Framework », *IMI Innovative Medicines Initiative*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/emif>. [Consulté le: 10-mars-2019].
- [121] EMIF Consortium, « EMIF Deliverable 14.12: EMIF Platform ». 2015.
- [122] IMI Innovative Medicines Initiative, « ROADMAP | Real world outcomes across the AD spectrum for better care: multi-modal data access platform », *IMI Innovative Medicines Initiative*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/roadmap>. [Consulté le: 16-déc-2018].
- [123] J. Gallacher *et al.*, « Challenges for Optimizing Real-World Evidence in Alzheimer's Disease: The ROADMAP Project », *J. Alzheimers Dis.*, vol. 67, n° 2, p. 495-501, janv. 2019.
- [124] OCDE, « Unleashing the Power of Big Data for Alzheimer's Disease and Dementia Research », mars 2014.
- [125] HMA/EMA, « HMA_EMA_Joint Big DataTaskforce_summary report », p. 48.
- [126] European Medicine Agency (EMA), « Use of big data to improve human and animal health », *European Medicines Agency*, 17-sept-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/use-big-data-improve-human-animal-health>. [Consulté le: 16-avr-2019].

- [127] D. GLANVILLE, « Big data », *European Medicines Agency*, 05-févr-2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data>. [Consulté le: 16-avr-2019].
- [128] Ian Schofield, « EU “Big Data” Report : Big Opportunities and Big Challenges », *Pink Sheet*, 2019.
- [129] European Medicine Agency (EMA), « Clinical Trial Regulation », *European Medicines Agency*, 17-sept-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trial-regulation>. [Consulté le: 09-mars-2019].
- [130] European Medicine Agency (EMA), « Clinical data publication », *European Medicines Agency*, 17-sept-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/clinical-data-publication>. [Consulté le: 09-mars-2019].
- [131] European Medicine Agency (EMA), « United Kingdom’s withdrawal from the European Union ('Brexit') », *European Medicines Agency*, 17-sept-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/united-kingdoms-withdrawal-european-union-brexit>. [Consulté le: 09-mars-2019].
- [132] Guido Rasi, « Letter of support for Model-based CT enrichment tool for CTs in aMCI », p. 2, 2018.
- [133] J. Cummings, G. Lee, A. Ritter, et K. Zhong, « Alzheimer’s disease drug development pipeline: 2018 », *Alzheimers Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 4, p. 195-214, mai 2018.
- [134] Cleveland Clinic’s, « Analysis of Alzheimer’s Drug Pipeline Reveals Slow Progress, a Few Bright Spots », *Consult QD*, 27-août-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://consultqd.clevelandclinic.org/analysis-of-alzheimers-drug-pipeline-reveals-slow-progress-a-few-bright-spots/>. [Consulté le: 04-avr-2019].
- [135] « 2018 ALZHEIMER’S DRUG PIPELINE. THE CURRENT STATE OF ALZHEIMER’S DRUG DEVELOPMENT ». 2018.
- [136] R. Kandimalla et P. H. Reddy, « Therapeutics of Neurotransmitters in Alzheimer’s Disease », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 57, n° 4, p. 1049-1069, 2017.
- [137] Lawrence S. Honig et al., « Solanezumab », *Neuromedia*, 08-févr-2018. .
- [138] M. F. Egan et al., « Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer’s Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, n° 18, p. 1691-1703, mai 2018.
- [139] Phil Taylor, « Janssen drops the BACE as Alzheimer’s candidate joins fail list », *FierceBiotech*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/janssen-drops-bace-as-alzheimer-s-candidate-joins-fail-list>. [Consulté le: 05-avr-2019].
- [140] Sarah Hand, M.Sc, « Eli Lilly Stops Development of BACE Inhibitor in Another Alzheimer’s Fail », *Xtalks*, 20-juin-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://xtalks.com/eli-lilly-stops-development-of-bace-inhibitor-in-another-alzheimers-fail-1391/>. [Consulté le: 05-avr-2019].
- [141] Media Release, « Roche to discontinue Phase III CREAD 1 and 2 clinical studies of crenezumab in early Alzheimer’s disease (AD) - other company programmes in AD continue ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-01-30.htm>. [Consulté le: 05-avr-2019].
- [142] « Aducanumab », *Neuromedia*, 24-mars-2019. .
- [143] « AD Trial Simulation Tool Receives Regulators’ Blessings | ALZFORUM ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.alzforum.org/news/research-news/ad-trial-simulation-tool-receives-regulators-blessings>. [Consulté le: 17-mars-2019].
- [144] Grifols, « News Detail », *Grifols*, 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.grifols.com/en/view-news-/new/grifols-presents-new-data-to-support-the-effectiveness-of-its-clinical-trial-to-treat-alzheimer-s>. [Consulté le: 08-avr-2019].
- [145] « Clinical Study on Improving the Cognitive Function of Patients With Mild to Moderate Alzheimer’s Disease by Using Ginkgo Biloba Dispersible Tablets - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03090516>. [Consulté le: 08-avr-2019].
- [146] Jennifer Palisoc, « Synthetic cannabinoid shows calming effect in treating agitation in Alzheimer’s patients - Sunnybrook Hospital ». [En ligne]. Disponible sur: <https://sunnybrook.ca/media/item.asp?c=&i=1778&f=synthetic-cannabinoid-agitation-alzheimers-treat>. [Consulté le: 08-avr-2019].
- [147] Baron EP, « Comprehensive Review of Medicinal Marijuana, Cannabinoids, and Therapeutic Implications in Medicine and Headache: What a Long Strange Trip It’s Been Headache ». 2015.

- [148] « LMTM », *Alzheimer's News Today*..
- [149] « Etat des lieux de la Recherche », *Fondation pour la Recherche sur Alzheimer*, 17-sept-2012. .
- [150] US National Librabry of Medicine, « Safety and Efficacy Study of ALZT-OP1 in Subjects With Evidence of Early Alzheimer's Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02547818>. [Consulté le: 17-avr-2019].
- [151] National Institute of Aging, « ALZT-OP1 for Early-Stage Alzheimer's Disease », *National Institute on Aging*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/clinical-trials/alzt-op1-early-stage-alzheimers-disease>. [Consulté le: 17-avr-2019].
- [152] Elena Sender, « Alzheimer : la piste des bactéries buccales se confirme », *Sciences et Avenir*. [En ligne]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/alzheimer-la-piste-des-bacteries-buccales-se-confirme_131070. [Consulté le: 08-avr-2019].
- [153] « COR388 | ALZFORUM », 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.alzforum.org/therapeutics/cor388>. [Consulté le: 08-avr-2019].

Table des illustrations

Figure 1 : Répartition du nombre estimé de personnes (en millions) vivant avec une démence dans le monde en 2015 selon l'ADI.[10].....	12
Figure 2 : Représentation du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde.[15].....	13
Figure 3 : Représentation de l'implication physiopathologique de tau dans l'assemblage et la stabilisation des microtubules.[17]	14
Figure 4 : Représentation de la destruction du cerveau par la maladie d'Alzheimer.[18].....	14
Figure 5 : Synapse cholinergique (d'après Landry et Gies) [23]	16
Figure 6 : La neuro-inflammation serait induite par la microglie dans la maladie d'Alzheimer.[24].....	17
Figure 7 : Récapitulatif des principales hypothèses pouvant expliquer la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.[27].....	18
Figure 8 : Récapitulatif des facteurs de risques et des facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer.[39].....	25
Figure 9 : Comment réduire le risque de développer la maladie d'Alzheimer ?[8]	26
Figure 10 : Comparaison du cerveau d'un patient sain (à droite) par rapport à un patient atteint d'Alzheimer (à gauche) grâce à un PET scan. [48].....	29
Figure 11 : Aperçu de l'ensemble des projets de l'IMI évoqués dans ce travail.[57].....	33
Figure 12 : Représentation schématique de la stratification des patients atteints d'Alzheimer et de Parkinson selon leurs mécanismes physiopathologiques individuels.[59]	35
Figure 13 : Représentation du concept général du projet PRISME.[66]	37
Figure 14 : L'évolution des changements observés dans le cerveau au cours de la maladie d'Alzheimer[82].....	44
Figure 15 : Concept des essais « adaptatifs ».[86]	45
Figure 16 : Concept de la construction de simulations informatiques prédictives.[95]	48
Figure 17 : Les différentes phases de développement d'un médicament jusqu'à l'obtention de l'AMM.[109].....	62
Figure 18 : Revue cumulative des recommandations sur les demandes d'éligibilité dans le programme PRIME du mois de février 2019. [116].....	64
Figure 19 : Molécules en développement dans le traitement de la maladie d'Alzheimer en janvier 2018.[132]	71
Figure 20 : Mécanisme d'action des molécules en phase 3 en janvier 2018. [132].....	72
Figure 21 : Molécules en développement en phase 2 et 3 par mécanismes d'action en juillet 2018.[134].....	73
Figure 22 : Schéma récapitulatif des cibles des prochaines molécules potentiellement sur le marché entre 2019 et 2021.....	79

Table des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des biomarqueurs utilisés dans la maladie d'Alzheimer.....	31
Tableau 2 : Liste et dates d'approbation des quatre médicaments approuvés en Europe, au Japon, en Chine et en Europe dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.[51]	31
Tableau 3 : Récapitulatif des projets de l'IMI visant à améliorer les connaissances scientifiques de la maladie d'Alzheimer.....	38
Tableau 4 : Récapitulatif des initiatives favorisant l'augmentation de l'investissement dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer.....	42
Tableau 5 : Récapitulatif des projets/initiatives ayant pour objectif d'améliorer l'environnement des essais cliniques.	59
Tableau 6 : Récapitulatif des différentes phases de la maladie d'Alzheimer définies par les fonctions cognitives, fonctionnelles et des biomarqueurs ainsi que les objectifs thérapeutiques propres à chaque phases.[108]	61
Tableau 7 : Récapitulatif des initiatives récemment mises en place pour adapter l'environnement réglementaire afin d'accélérer le développement de nouveaux traitements contre la maladie d'Alzheimer.....	65
Tableau 8 : Récapitulatif des initiatives favorisant la collaboration et le partage des données.	70
Tableau 9 : Listes des dernières molécules de phase 3 ayant été arrêtées entre janvier 2018 et mars 2019.....	77

Annexe 1 : Traduction des témoignages

Voici la traduction des témoignages non exhaustifs identifiés concernant le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer.

- **Agnès Houston (Ecosse)**: « *Early diagnosis was important because it gave me time to understand my specific type of dementia, discuss it and draw up my own personal care plan with doctor and family members for now and in the future, get my finances in order, a power of attorney and will in place. It enabled me to choose how to live the rest of my life and engage in peer support* ».

Traduction française : « Un diagnostic précoce était important car il m'a donné le temps de comprendre mon type spécifique de démence, de discuter et d'élaborer mon propre plan de soin personnalisé avec mon médecin et ma famille, m'a permis de gérer mes finances et de mettre en place un système de procuration. Cela m'a permis de choisir comment vivre le reste de ma vie et de m'engager dans le soutien de mes pairs ».

- **Joaquin Lopez (Espagne)**: « *I was afraid of knowing but I was tired of not knowing. The diagnosis has helped me put things in order for me and my family and be conscious of what we have. I am now participating in a clinical trial but it is not the only change in my life. The diagnosis has helped me improve my life, my habits: I now spend more time with my friends and family. I have had the time to make decisions for when I am not able to do so any longer. It makes me feel more secure and conscious of my future* ».

Traduction française : « J'étais effrayé de savoir mais j'étais fatigué de ne pas savoir. Le diagnostic m'a aidé à mettre de l'ordre dans ma vie et à prendre conscience de ce que nous avons. Je participe actuellement à un essai clinique, mais ce n'est pas le seul changement dans ma vie. Le diagnostic m'a aidé à améliorer ma vie, mes habitudes : je passe maintenant plus de temps avec mes amis et ma famille. J'ai eu le temps de prendre des décisions pour l'avenir lorsque je ne serai plus en mesure de le faire. Cela m'a permis de me sentir plus en sécurité et conscient de mon avenir ».

Hilary Doxford (Angleterre): « *I was so pleased to receive my diagnosis in the early stages of this disease. It explained the problems I had been experiencing and it enabled me to take actions which I firmly believe are slowing the progression of the disease. One of these actions was to take a passionate and active role in research projects. For me, they keep my brain active and I get much more information on my condition. I also see just how much work is going on which brings me comfort and hope. The researchers say they really appreciate the insight they get from me,*

I am not just a subject involved in research but they give me a working role in some of their projects. So, I see an early diagnosis as a win-win situation for us all ».

Traduction française : « J'étais tellement heureux de recevoir mon diagnostic dans les stades précoce de la maladie. Cela expliquait les problèmes que je rencontrais et me permettait de prendre des mesures qui, je crois fermement, permettent de ralentir la progression de la maladie. L'une de ces actions a été de jouer un rôle actif et passionné dans les projets de recherches. Selon moi, ils permettent de garder mon cerveau actif et me donnent beaucoup plus d'informations sur ma fonction cognitive. Je vois également tout le travail actuellement en cours, ce qui m'apporte réconfort et espoir. Les chercheurs disent qu'ils apprécient les informations que je leur fournis, je ne suis pas seulement un sujet impliqué dans la recherche mais je joue un rôle dans certains de leurs projets. Donc, je vois un diagnostic précoce comme une situation gagnante pour nous tous.

RÉSUMÉ

DROUET Morgane

Comment accélérer l'innovation et le développement de nouveaux médicaments contre la maladie d'Alzheimer ?

Incurable depuis sa découverte en 1906, la maladie d'Alzheimer est un problème de santé publique mondial majeur et il est donc urgent de développer des traitements efficaces. L'objectif de ce travail est d'essayer de comprendre pourquoi il n'y a pas de traitement curatif efficace de nos jours et comment accélérer le développement de nouveaux traitements contre cette maladie neurodégénérative dévastatrice.

De nombreux challenges, inhérents à l'environnement des essais cliniques, à l'environnement réglementaire mais également au manque d'investissement et de connaissances scientifiques de base ou encore au manque de collaboration et de partage des données ont été identifiés. Néanmoins, ces dernières années, de nombreux efforts ont été déployés autour de cette maladie. Aujourd'hui, il est possible d'accélérer le développement de nouveaux traitements en continuant d'innover et d'augmenter les investissements dans la recherche, en améliorant le recrutement et le design des essais cliniques, en continuant de favoriser la collaboration, le partage des données et la recherche translationnelle, en développant et en validant des biomarqueurs afin de mieux détecter et suivre la maladie ainsi que l'effet d'un traitement et en utilisant les moyens mis en place récemment pour accélérer le développement et l'évaluation réglementaire, tel que le PRImity Medicines (PRIME).

Nous sommes aujourd'hui dans une transition dans la manière d'approcher le traitement de la maladie d'Alzheimer et à défaut de pouvoir la guérir, les enjeux majeurs sont de prévenir, ralentir et stopper la maladie. La médecine personnalisée, dont les biomarqueurs jouent un rôle crucial semblerait être la clé de la réussite afin de traiter plus efficacement la maladie à travers tous ses stades. En effet, cette approche innovante permet de prendre en compte la variabilité interindividuelle (incluant les facteurs génétiques, environnementaux, et de style de vie) caractéristique de la maladie.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, challenges, approches innovantes, biomarqueurs, traitements modificateurs de la maladie, médecine personnalisée.

ABSTRACT

Incurable since its discovery in 1906, Alzheimer's disease is one of the most important worldwide public health's issues. The aim of this work was to understand why we do not have any cure against Alzheimer's disease nowadays and how we can speed up the development of new treatments.

Many challenges, related to the clinical environment, the regulatory environment but also to the lack of basic scientific knowledge, collaboration and data sharing were identified. Nevertheless, many efforts have been made around this disease during the last few years. It is possible to accelerate the development of new drugs by continuing research and development investments, improving the clinical recruitment and clinical trials design, by continuously fostering collaboration's projects and promoting data sharing and translational research, by developing and validating biomarkers in order to better detect and monitor the disease and drug's effect and using regulatory tools recently launched like the PRImity Medicines (PRIME) to improve and foster the development and review process.

Nowadays, we are in a transition period regarding the way to approach the treatment of the disease. The biggest challenge is to develop treatments able to prevent, slow and stop the disease. Personalized medicine's approach, whose biomarkers play a crucial role, would seem to be the key to success in effective treatments against the disease through all these stages. Indeed, this innovative approach takes into account interindividual variability (such as genetic or environmental factors or life style), characteristic of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, challenges, innovative approach, biomarkers, Disease-modifying therapy, personalized medicine.