



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2013

FACULTE DE PHARMACIE

**LES DIFFICULTES RENCONTREES LORS DU
DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES MOLECULES
THERAPEUTIQUES DANS L'INDICATION DE LA
MALADIE D'ALZHEIMER**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 Novembre 2013

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Lucie MARFAI

Né(e) le 29 Novembre 1987 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président :	Mme Isabelle LARTAUD,	Professeur
Juge et Directeur :	Mme Maria PUEYO,	Docteur en Médecine
Juges :	Mme Isabelle GUIGNOT,	Docteur en Pharmacie
	Mr Thierry PILLOT,	Docteur

UNIVERSITE DE LORRAINE
2013

FACULTE DE PHARMACIE

**LES DIFFICULTES RENCONTREES LORS DU
DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES MOLECULES
THERAPEUTIQUES DANS L'INDICATION DE LA
MALADIE D'ALZHEIMER**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 Novembre 2013

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Lucie MARFAI

Né(e) le 29 Novembre 1987 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président :	Mme Isabelle LARTAUD,	Professeur
Juge et Directeur :	Mme Maria PUEYO,	Docteur en Médecine
Juges :	Mme Isabelle GUIGNOT,	Docteur en Pharmacie
	Mr Thierry PILLOT,	Docteur

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	<i>Microbiologie</i>
Pierre LABRUDE	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	<i>Biologie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAY	<i>Chimie thérapeutique</i>

François DUPUIS	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Luc FERRARI	<i>Toxicologie</i>
Caroline GAUCHER-DI STASIO	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	<i>Chimie organique</i>
Frédéric JORAND	<i>Environnement et Santé</i>
Olivier JOUBERT	<i>Toxicologie</i>
Francine KEDZIEREWICZ	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Faten MERHI-SOUSSI	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	<i>Microbiologie</i>
Blandine MOREAU	<i>Pharmacognosie</i>
Maxime MOURER	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	<i>Informatique</i>
Christine PERDICAKIS	<i>Chimie organique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	<i>Biophysique</i>
Anne SAPIN-MINET	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	<i>Mycologie, Botanique</i>
Gabriel TROCKLE	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIOU	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	<i>Sémiologie</i>
--------------------	-------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	<i>Anglais</i>
--------------------	----------------

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse,

Madame le Professeur Isabelle LARTAUD,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse,

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, vos conseils et votre aide qui ont permis son aboutissement,

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Maria PUEYO,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de la juger,

Pour votre encadrement, le partage de vos connaissances, votre esprit critique et vos encouragements qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A mon jury,

Madame le Docteur Isabelle GUIGNOT,

Pour son aide précieuse, sa disponibilité, et ces nombreux articles.

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury.

Monsieur le Docteur Thierry PILLOT,

Pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse,

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma gratitude.

A mes professeurs,

Pour m'avoir transmis leurs connaissances, avoir contribué à ma formation et accompagnée pendant mes études de pharmacie, et m'avoir permis de bien démarrer mon projet professionnel.

A mes parents,

Pour m'avoir soutenue, écoutée, encouragée, tout au long de ce travail et tout au long de mes études.

A ma famille et plus particulièrement à Sandrine, pour ces nombreuses relectures et ces précieux conseils en orthographe.

A toutes les personnes qui ont rendu ces 6 années d'études fort sympathiques : Hélène mon binôme, Clotilde, Amélie, Adélie, Fanny, et tous les autres...

Egalement à tous mes collègues de Servier, en particulier Thibault, Benoit, Laëtitia, Anthony, Catherine, Céline, Martin, François ... pour votre amitié et les bons moments passés avec vous.

Mais aussi à tous mes amis de Nancy ou de Paris : Charlotte, les deux Aurélie , Maïté, Nicolas...

A Josiane,

Pour avoir pris le temps de relire et corriger la version finale en si peu de temps.

A Warren,

Pour me supporter au quotidien,

Pour m'avoir soutenue dans cette aventure et dans mon insertion professionnelle,

Simplement merci d'être là pour moi.

Je veux dire à tous les gens qui penseraient devoir apparaître sur cette page que je ne les ai pas oubliés, mais que l'espace est malheureusement limité.

***Un immense merci à tous, pour m'avoir soutenue dans cette aventure, et permis à cette
thèse d'être ce qu'elle est.***

Table des matières

Tables des Illustrations	12
Tableaux	14
Glossaire	15
Introduction.....	17
1ère partie : La maladie d'Alzheimer	19
1. Généralités	19
1.1 Définition	19
1.2 Historique	20
1.3 Epidémiologie	21
2. Physiopathologie	23
2.1 Rappel sur le Système nerveux central	23
2.2 Le mécanisme	26
2.2.1 Les plaques amyloïdes.....	27
2.2.2 La dégénérescence neurofibrillaire (DNF).....	29
2.2.3 Les neurotransmetteurs	31
2.3 Les symptômes	31
2.4 Les différentes formes.....	33
2.5 Les facteurs de risques	34
3. Diagnostic	38
3.1 Le diagnostic classique	38
3.2 Critères diagnostic courant	39
3.3 Tests neurologiques et les échelles.....	41
3.4 Les biomarqueurs	42
3.4.1 Les biomarqueurs biologiques	42
3.4.2 Les biomarqueurs d'imagerie.....	44

3.5 Le pronostic	46
3.6 Le suivi	46
4. Les traitements.....	47
4.1 Traitements médicamenteux	47
4.1.1 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	47
4.1.2 Les antagonistes des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate)	49
4.1.3 Autres traitements	52
4.2 Traitements non médicamenteux	53
4.3 Les nouvelles voies de développement des thérapeutiques	55
4.3.1 Anti-amyloïde	56
4.3.2 Anti tau	57
4.3.3 Autres hypothèses thérapeutiques	57
5. Les Coûts de la maladie	59
6. Le plan Alzheimer	60
2ème partie : Le développement des médicaments et les difficultés dans le cas de la maladie d'Alzheimer	63
1. Recherche et développement	66
1.1 Historique	66
1.2 De la découverte à la clinique	68
1.2.1 Pré clinique.....	69
1.2.1.1 Le système nerveux central.....	70
1.2.1.2 Modèle <i>in vitro</i>	71
1.2.1.3 Les modèles animaux	73
1.2.2 Clinique.....	82
1.2.2.1 Les Phases.....	83
1.2.2.2 Les spécificités cliniques des études portant sur la maladie d'Alzheimer	87
1.2.2.3 Réglementation	94
1.2.2.4 Exemple de développement de certaines molécules dans l'indication d'Alzheimer	96
2. Mise sur le marché et commercialisation	105
2.1 Demande d'AMM	105

2.2 Le remboursement	105
2.3 Le cycle économique	107
Conclusion	109
Annexes	112
Bibliographie.....	133

Tables des Illustrations

Figures

Figure 1 : Répartition du nombre de personnes démentes au-delà de 75 ans (PAQUID 2003)	21
Figure 2 : Schéma d'un neurone [Guénard, 2001]	24
Figure 3 : Processus de la mémoire.....	25
Figure 4 : Mécanismes pathologiques [Hebert, 2003]	26
Figure 5: Modèle de l'évolution temporelle de la Maladie d'Alzheimer [Jack et coll, 2010].....	27
Figure 6 : Maturation de la protéine précurseur du peptide A β [Malaplate-Armand et coll., 2009]...	28
Figure 7 : Comparaison : neurone sain et malade (www.lecerveau.mcgill.ca).....	30
Figure 8 : Classification de Braak [Braak et Braak, 1991]	31
Figure 9 : La chronologie des facteurs de risque et des facteurs de prévention [Fratiglioni et coll., 2004].....	37
Figure 10 : Evolution de la démence vasculaire et de la maladie d'Alzheimer	39
Figure 11 : IRM : Evolution de la maladie d'Alzheimer	45
Figure 12 : FDG-scan à différents stades de la maladie	46
Figure 13 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	48
Figure 14 : Mécanisme de la Mémantine [Labis et Zakardjian, 2003]	51
Figure 15 : Pistes thérapeutiques (Leem).....	55
Figure 16: Stratégie thérapeutique en fonction de la progression de la maladie d'Alzheimer [Trojanowski et Hampel, 2011]	66
Figure 17 : Les différentes phases du développement	69
Figure 18 : La barrière hémato-encéphalique et ses différents mécanismes de passages [Banks, 2012]	70
Figure 19 : Modèle in vitro de Barrière hémato encéphalique [Couraud, 2002].....	71
Figure 20 : Evaluation de la viabilité cellulaire (sur des cultures de neurones corticaux exposées au peptide A β) [Noh et coll., 2009].....	72

Figure 21 : Différence hippocampique entre des souris témoins et des souris transgéniques surexprimant l'APP [Jin et coll., 2004].....	75
Figure 22 : Coupe de tissus (cortex frontal) de modèles murins transgéniques de la maladie d'Alzheimer [Morgan et coll., 2000].....	79
Figure 23: Représentation schématique du labyrinthe en Y.....	80
Figure 24: Piscine de Morris [Terry, 2009] : Jour 1 à 6 apprentissage, jour 7 retrait de la plateforme (on constate alors un fort tropisme pour le lieu où se trouvait la plateforme)	81
Figure 25 : Balance de dose.....	84
Figure 26: Evolution de la fonction cognitive en fonction du type de traitement [Sabbagh et coll., 2008].....	89
Figure 27 : Comparaison du pourcentage de sujets ayant la maladie d'Alzheimer [Gauthier, 2004] ..	90
Figure 28: Résultats de l'étude 301 du bapineuzumab (porteur ApoE4). Placebo vs bapineuzumab 0,5mg/kg p =0.642 et 1.0mg/kg p=0.620 [Salloway et coll., 2012].....	98
Figure 29: Résultats de l'étude 302 du bapineuzumab (porteur ApoE4). Placebo vs bapineuzumab 0,5mg/kg p =0.798 [Salloway et coll., 2012]	99
Figure 30: Modifications biologiques, structurales et cognitives en fonction de l'apparition des symptômes [Bateman et coll., 2012].	104

Tableaux

Tableau 1 : Estimation du nombre de déments, chez les personnes de 75ans et plus en France métropolitaine: données réactualisées de la cohorte PAQUID (2003) [Ramaroson et coll., 2003].....	21
Tableau 2 : Les premiers symptômes	32
Tableau 3 : Score MMSE en fonction du stade de la maladie [HAS, 2011]	41
Tableau 4 : Interprétation de l'échelle IADL [Khlistunova et coll., 2006]	42
Tableau 5 : Variations des biomarqueurs du LCR en fonction de la pathologie [Fortin MP et Krolak-Salmon, 2010].....	43
Tableau 6 : Etat des lieux de l'avancement des différentes stratégies thérapeutiques en 2009 [Checler et Buée, 2009]	59
Tableau 7 : Produits en développement dans l'indication de la maladie d'Alzheimer (novembre 2012) [Mullane et Williams, 2012]	63
Tableau 8: Résultats de l'étude de phase III (IDENTITY) du Semagacestat (à la semaine 76) [Doody et coll., 2013]	97

Glossaire

A β : peptide Abéta

ADAS-Cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale

ADCS-CGIC : Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ADRQL : Alzheimer Disease Related Quality of Life

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPA : Acide 22-amino-3-(5-Méthyl-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl)PropAnoïque

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique

APA : Allocation Personnalisée d'Autonomie

ApoE : Apolipoprotéine E

APP : Amyloid beta A4 Precursor Protein (précurseur de la protéine amyloïde)

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CDR : Clinical Dementia Rating

CE : Comité d'Ethique

CIBIC-plus :

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

Cp : Comprimé

CYP : Cytochrome

DAD : Disability Assessment Of Dementia (instrument de mesure des capacités fonctionnelles)

DGS : Direction Générale de la Santé

DMT : Dose Maximale Tolérée

DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires

DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth edition - Text Revision

ECG : ElectroCardioGramme

EHPAD : Etablissement Hospitalier pour Personnes Agées Dépendantes

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drugs Administration

FDG : FluDeoxyGlucose

GAG : GlycoAminoGlycane

HAS : Haute Autorité de Santé

IADL : Instrumental Activities Of Daily Living Scale (Echelle d'activités instrumentales de la vie courante)

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide CéphaloRachidien

LECMA : Ligue Européenne Contre la Maladie d'Alzheimer

MMSE : Mini Mental State Examination

NGF : Nerve Growth Factor (facteur de croissance des nerfs)

NMDA : N-Methyl-D-aspartate

PiB : Pittsburgh compound B

PIB : Produit Intérieur Brut

PS1 : Préséniline 1

PS2 : Préséniline 2

QOL-AD : Quality of Life-Alzheimer's Disease

SCPD : Symptômes Comportementaux et Psychologiques de la Démence

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

SPECT : Single-Photon Emission Computed Tomography

TEP : Tomographie par Emission de Positons

Introduction

Le cerveau est un organe mystérieux et irremplaçable. C'est un système de contrôle de l'organisme, il commande et régule l'ensemble des organes du corps. Il permet ainsi la perception et l'adaptation au monde qui nous entoure.

Le système nerveux est devenu de plus en plus complexe au cours de l'évolution, augmentant les capacités intellectuelles et d'apprentissage. Ce qui explique le fait que toute atteinte de cet organe entraîne de lourdes conséquences sur la vie de l'individu atteint. Les démences comprenant la maladie d'Alzheimer font partie de ces atteintes rendant le quotidien de ces patients et de leur entourage plus difficile.

La fréquence de ces maladies augmente. En effet, la population actuelle a une espérance de vie de plus en plus longue, notamment du fait des découvertes scientifiques et thérapeutiques. Cependant, cette augmentation fait naître de nouvelles problématiques de Santé Publique. Ainsi, la maladie d'Alzheimer affecte de nombreuses personnes âgées et ce nombre tendra à croître pour ces prochaines années.

La prise en charge de cette pathologie est lourde et les traitements actuels permettent uniquement de diminuer les symptômes de la maladie mais pas son évolution. Ainsi, les scientifiques, le personnel médical et les industriels tentent de relever le défi pour combattre efficacement cette maladie et garantir une vie en bonne santé la plus longue possible. Cependant depuis plus de 10 ans aucune évolution thérapeutique majeure, et plus particulièrement aucun médicament n'est apparu, soulignant les difficultés rencontrées lors du développement de molécules dans cette indication. Ces difficultés sont parfois communes à l'ensemble des pathologies mais d'autres sont plus spécifiques à cette démence.

C'est pourquoi, aujourd'hui malgré le gain financier potentiel en cas de découverte et de commercialisation d'une molécule à visée curative, de nombreux laboratoires abandonnent cette indication à la suite de nombreux échecs thérapeutiques qui ne permettent pas le retour sur investissement.

Toutefois le développement de nouvelles molécules thérapeutiques permet à la médecine de progresser grâce à de nouvelles idées, de nouvelles approches, de nouveaux traitements, étudiés lors de recherches et d'essais thérapeutiques. Ainsi, les connaissances et résultats issus de ces études contribueront à aider les patients du futur, tant au niveau du développement de nouveaux médicaments mais également en terme de compréhension des mécanismes moléculaires de la pathologie.

Le but de cette thèse est d'effectuer un tour d'horizon sur les principales raisons, qui surviennent tout au long du développement du médicament, responsables des difficultés et des échecs lors des différentes étapes visant à la mise sur le marché d'une nouvelle molécule dans cet axe thérapeutique.

Pour mieux comprendre la complexité de cette pathologie nous donnerons un aperçu de celle-ci, en commençant par la physiopathologie pour poursuivre par les thérapeutiques existantes et les voies de recherche. Puis nous décrirons l'ensemble des étapes, de la recherche à la commercialisation de médicaments, tout en montrant les difficultés rencontrées à chaque stade par les molécules visant la maladie d'Alzheimer.

1ère partie : La maladie d'Alzheimer

1. Généralités

1.1 Définition

La Maladie d'Alzheimer constitue la cause la plus fréquente de démence ; elle représente un véritable problème de santé publique.

La démence est une affection cérébrale qui entraîne une altération de la mémoire et autres fonctions cognitives avec une répercussion fonctionnelle et sociale. Cette pathologie se caractérise par l'affaiblissement de la sensibilité, de l'intelligence et de la volonté de l'individu. Elle est caractérisée par une évolution irrémédiablement progressive de ce déficit. La démence est généralement due à une atteinte cérébrale organique plus ou moins diffuse, un processus de dégénérescence des neurones, vasculaire, infectieuse, traumatique, toxique ou tumorale.

On distingue 2 types de démences dégénératives en fonction de la localisation:

- 1) Les démences corticales comprenant la maladie d'Alzheimer, les démences frontotemporales et les démences à corps de Lewy.
- 2) Les démences sous corticales en rapport avec la Chorée de Huntington, la maladie de Creutzfeld-Jacob, la maladie de Parkinson et la maladie de Steele Richardson [Bakchine et Habert, 2007].

La définition anatomo-clinique de la maladie d'Alzheimer se caractérise par l'association d'un syndrome démentiel d'évolution progressive (avec des troubles mnésiques (qui se rapporte à la mémoire) importants au premier plan) et des lésions cérébrales caractéristiques. Le diagnostic de certitude s'effectue par la visualisation de ces lésions lors de l'autopsie, à l'examen histologique du cerveau, par l'existence de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires et d'une perte neuronale.

Le diagnostic pré-mortem reste probabiliste, le syndrome démentiel correspond à la définition médicale suivante : troubles des fonctions cognitives (mémoire, langage, praxies, gnosies, fonctions exécutives, etc...) suffisamment importants pour retentir sur la vie quotidienne et qui durent depuis au moins 6 mois (DSM-IV-TR) [HAS, 2011].

1.2 Historique

La maladie d'Alzheimer a été initialement décrite par Alois Alzheimer un médecin psychiatre, neurologue allemand, à travers le cas de l'un de ses patient Mme Deter.

Le cas Auguste Deter : il s'agit du premier cas décrit de la maladie d'Alzheimer. Cette femme âgée de 51 ans a été admise à la clinique de Francfort le 25 novembre 1901. Alois Alzheimer l'examina alors qu'elle présentait une incroyable quantité de symptômes allant d'une compréhension et d'une mémoire réduites, jusqu'à l'aphasie, la perte du sens de l'orientation, des comportements imprévisibles, de la paranoïa, des hallucinations auditives et un délabrement psychosocial avancé.

Elle souffrait donc d'une dégradation progressive de ses facultés cognitives. Alzheimer continua à la suivre jusqu'à sa mort le 8 avril 1906, date à laquelle il étudia les caractéristiques anatomopathologiques de la maladie grâce à l'autopsie du cerveau qui révéla des plaques et des enchevêtrements neurofibrillaires.

L'éponyme Alzheimer, utilisé à l'origine pour qualifier la démence présénile, fut employé ensuite pour décrire plus généralement les démences primaires : la démence sénile de type Alzheimer. Dès 1907, Fischer lui aussi décrit des cas semblables chez des sujets âgés et en 1911 Alzheimer décrit son second cas [Maurer et coll., 1997].

Cette description est confirmée lors de l'essor de la neuroscience au 20^{ème} siècle. En effet, dans les années 70, les chercheurs isolent les neurotransmetteurs. Dans la Maladie d'Alzheimer, on fait alors l'hypothèse d'un déficit en Acétylcholine.

Autour des années 80, l'intérêt général pour la Maladie d'Alzheimer grandit. En effet, elle est de plus en plus fréquente, les sujets à risque étant de plus en plus nombreux du fait de l'augmentation de l'espérance de vie. Avec l'avancée de la recherche, on connaît la composition des plaques séniles (peptides A β) et des neurofibrilles (protéines tau), principales altérations du système nerveux central en lien avec la Maladie d' Alzheimer.

En 1987, on découvre une mutation génétique intervenant dans la forme génétique de la Maladie d'Alzheimer [Delacourte, 1997]. Les premières thérapeutiques visant la cognition (ensemble des processus mentaux), en inhibant l'acétylcholinestérase, sont mises sur le marché à partir de 1994.

S'en suivent de nombreuses découvertes sur les marqueurs et la génétique, qui aboutissent ensuite à l'idée de Dale Schenk en 1999, aux premiers essais thérapeutiques de vaccination [Schenk et coll., 1999]. Avec notamment la collaboration entre Elan et Wyeth qui lancent les premières études cliniques chez l'homme avec la molécule AN 1792 mais finalement arrêtée pour effets indésirables graves [Spinney, 2004].

1.3 Épidémiologie

Les premières données épidémiologiques françaises sur la maladie d'Alzheimer ont été évaluées dans l'étude PAQUID dont la première date de 1988-1989.

La maladie d'Alzheimer est une pathologie de plus en plus fréquente compte tenu de l'allongement de l'espérance de vie. Sa prévalence augmente avec l'âge, touchant 5 % des plus de 75 ans et 20 % des sujets après 80 ans (tableau 1 - figure 1). On estime, en France, que plus de 800 000 personnes sont atteintes, et ce nombre devrait doubler d'ici 20 ans [Proult, 2009].

Selon l'INSEE, 1,3 millions de Français de plus de 65 ans (soit 1 sur 4) pourraient être atteints en 2020 si aucun traitement préventif ou curatif n'est découvert d'ici là.

Tableau 1 : Estimation du nombre de déments, chez les personnes de 75ans et plus en France métropolitaine: données réactualisées de la cohorte PAQUID (2003) [Ramaroson et coll., 2003]

Age (ans)	Hommes	Femmes	Total
75-79	67374	73175	140549
80-84	41707	96392	138099
85-89	65194	190417	255611
90 et plus	31607	203017	234624
Total	205882	563001	768883

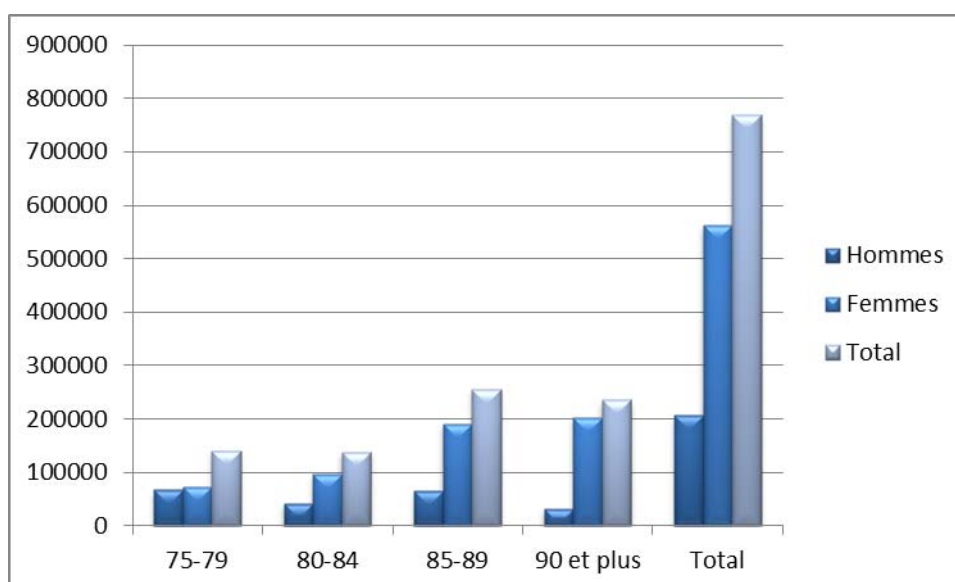


Figure 1 : Répartition du nombre de personnes démentes au-delà de 75 ans (PAQUID 2003)

On estime actuellement que 50 % de la dépendance des personnes âgées est liée aux pathologies démentielles. La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente d'entre elles et atteint 100 000 nouveaux patients chaque année en France [Girard et Canestri, 2012].

À l'échelle mondiale, on compte aujourd'hui 35 millions de malades et on prévoit 42 millions de patients atteints de démence en 2020, 81 millions en 2040 [Ferri et coll., 2005] et d'ici à 2050, ce chiffre pourrait atteindre 115,4 millions.

L'augmentation du nombre de personnes atteintes par cette maladie, en fait un sujet important en santé publique, d'autant plus que l'impact économique est lui aussi important avec un total de plus de 177 billions d'euros en Europe en 2008 [Wimo et coll., 2011], avec une estimation de coût d'environ 20 000 euros par patient et par an (ce qui dépasse le coût constaté dans des maladies comme le cancer ou les maladies cardiovasculaires).

La France n'est pas le seul pays à être touché par la maladie. Chaque pays qui a vu sa durée de vie augmenter, a vu également s'accroître le nombre de patients atteints par la maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer est devenue tragiquement courante. En incluant l'entourage familial du patient, toujours très éprouvé, c'est au moins 3 millions de personnes qui sont directement concernées par cette maladie en France [Forette et Eveillard, 2005]. Il existe cependant des inégalités entre les régions avec par exemple l'Ile de France qui présente la plus forte prévalence par opposition à la Corse qui a la plus faible.

La maladie d'Alzheimer est la première étiologie des syndromes démentiels et en représente au moins les deux tiers des cas. Les autres causes fréquentes de syndrome démentiel sont :

- ✓ la démence vasculaire (ou démence artériopathique) : démence consécutive à des troubles de vascularisation du cerveau entraînant des lésions.
- ✓ la démence à corps de Lewy : elle représente la deuxième cause de démence du sujet âgé. Les corps de Lewy sont définis histologiquement, par la présence d'inclusions éosinophiles intracytoplasmiques neuronales, dans le cortex ou le tronc cérébral [Spillantini et coll., 1997].
- ✓ la démence compliquant la maladie de Parkinson : démence associée à des symptômes parkinsoniens.
- ✓ la dégénérescence lobaire fronto-temporale : dans ce cas, les troubles du comportement inauguraux (apathie, désinhibition) et prédominants par rapport aux troubles cognitifs évoquent une démence fronto-temporale [HAS, 2011].

- ✓ La démence mixte : dans ce type de pathologie sont associées des lésions d'origine neurodégénérative (comme pour la maladie d'Alzheimer) et des lésions vasculaires. Le risque d'avoir des altérations mixtes augmente avec l'âge.

2. Physiopathologie

2.1 Rappel sur le Système nerveux central

C'est la partie du système nerveux qui se situe dans la boîte crânienne et la colonne vertébrale. L'autre partie est le système nerveux périphérique qui comprend les filets nerveux que l'on retrouve dans tout le corps.

Le système nerveux assure la perception de l'environnement et permet d'élaborer une réponse [CNRS, 2012]. Il est spécialisé dans la conduction, la transmission et le traitement des informations [Poirier, 2012].

L'élément principal du système nerveux central est le neurone (des dizaines de milliards), ou encore appelé cellule nerveuse. Ces cellules sont constituées d'un corps cellulaire, d'un centre trophique et de prolongements (les dendrites et l'axone) qui assurent la contiguïté de l'influx nerveux par l'intermédiaire des synapses qui sont les points de contact entre les neurones (figure 2) [Braillon, 2002]. Cette communication s'effectue au moyen de neurotransmetteurs, libérés par le neurone et capables de stimuler ou inhiber les autres neurones [Moore et coll., 2006]. Certains de ces réseaux sont responsables de fonctions très importantes telles que la mémoire, le langage, la concentration, la résolution de problèmes, l'humeur, le comportement. Ce sont ces réseaux qui seront spécifiquement touchés dans la maladie d'Alzheimer, alors que ceux contrôlant la fonction motrice et sensorielle seront épargnés [Croisile, 2010]. L'intégrité anatomique du neurone est indispensable pour son fonctionnement (du corps cellulaire jusqu'aux prolongements) [Lacombe, 2007].

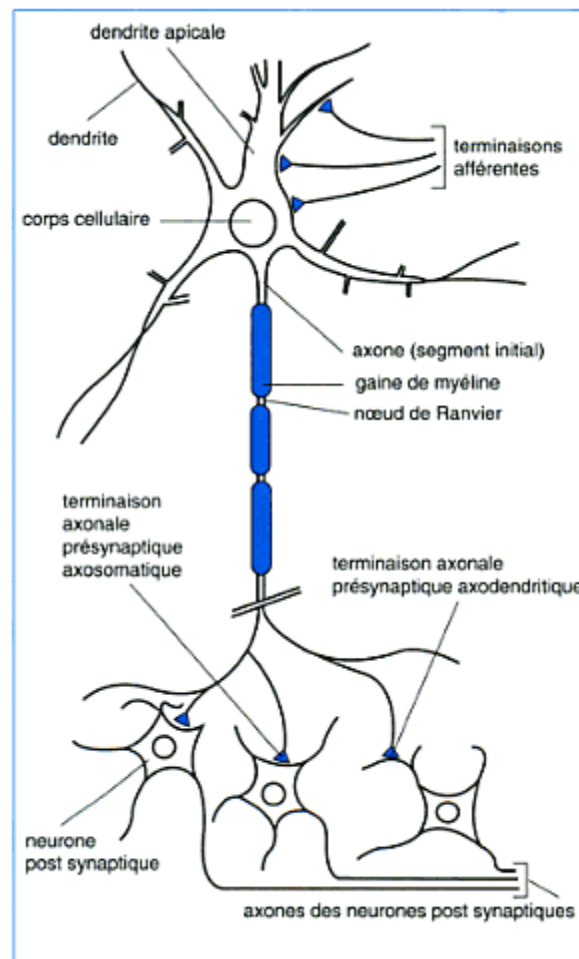


Figure 2 : Schéma d'un neurone [Guénard, 2001]

Ces neurones sont entourés par d'autres cellules en plus grand nombre, les cellules gliales qui assurent le support physique et nutritionnel.

On distingue dans le système nerveux 4 types de cellules gliales :

- ✓ les astrocytes qui sont en contact avec les capillaires sanguins, le LCR et les neurones assurant ainsi le passage de molécules ou encore d'oxygène dans un but nutritionnel.
- ✓ Les oligodendrocytes qui sont responsables de la myélinisation qui protège les fibres nerveuses et permet d'augmenter la vitesse de l'influx nerveux.
- ✓ Les cellules de Schwann qui ont le même rôle que les oligodendrocytes mais au niveau du système nerveux périphérique.
- ✓ Les cellules microgliales qui sont dotées de capacités de phagocytose ce qui permet de protéger le système nerveux en éliminant les substances étrangères.

Elles sont donc indispensables pour assurer le bon fonctionnement des neurones. Ces cellules ont également un rôle trophique grâce à la sécrétion de molécules de type NGF qui favorise la croissance et la survie des neurones.

Rappel sur la mémoire :

La mémoire est une fonction importante du cerveau. La mémoire permet à l'homme de se construire et de s'adapter à son environnement. Elle lui permet également d'acquérir et de conserver des informations qu'il pourra utiliser ultérieurement (figure 3), ce qui suppose que le système nerveux soit capable de stocker et restituer ces données [Zavialoff et Brenot, 1989]. C'est un processus qui nous entraîne à aborder différemment une situation ultérieure, en ayant la capacité à se rappeler du passé. [Robert, 2008]



Figure 3 : Processus de la mémoire

On distingue classiquement la mémoire à court terme et la mémoire à long terme. La première concerne la rétention temporaire d'informations. Elle est aussi appelée mémoire de travail. Toutes les nouvelles informations passent par la mémoire à court terme, qui présente une capacité de stockage limitée mais sous un format facilement accessible. Cette information pourra ensuite être oubliée ou passer dans la mémoire à long terme qui est plus durable grâce à une consolidation et un stockage [Guénard, 2001]. La mémoire à long terme est divisée en 2 : la mémoire non déclarative (ex. procédurale) et la mémoire déclarative (épisode et sémantique). Les neuromédiateurs jouent un rôle important, par exemple on constate une diminution de la concentration d'acétylcholine au niveau du cerveau, lors de la perte de neurones [Tohgi et coll., 1994], ce qui peut entraîner des troubles de la mémoire.

Les troubles de la mémoire sont au centre du diagnostic de la maladie d'Alzheimer parce qu'ils sont particulièrement marqués dans cette pathologie. La mémoire épisodique est particulièrement vulnérable [Eustache, 2006]. La mémoire épisodique est classiquement définie comme correspondante à l'activité mnésique qui rend possible la récupération consciente d'événements personnels vécus [Wheeler et coll., 1997]. En effet, la première zone touchée par les lésions anatomopathologiques chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer est la région hippocampique qui est le siège de la mémoire épisodique (personnes, lieux, faits) [Sherwood, 2006].

2.2 Le mécanisme

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative du système nerveux central qui provoque une détérioration progressive et durable des fonctions cognitives, en raison de lésions neuropathologiques spécifiques. Elle s'accompagne d'une désorganisation de la personnalité et son évolution conduit à la démence. Cette pathologie chronique est d'une durée de 8 à 12 ans [Nourhashémi et coll., 2000].

Cette affection est causée par le développement de différents types de lésion cérébrale. On peut classer les lésions en deux groupes : celles qui consistent en des modifications positives (les deux principales sont les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires) et celles qui sont en rapport avec des modifications négatives (perte de neurones et de synapses) [Inserm, 2007], principalement dans la zone corticale [Perkin, 2002] entraînant une atrophie (figure 4).

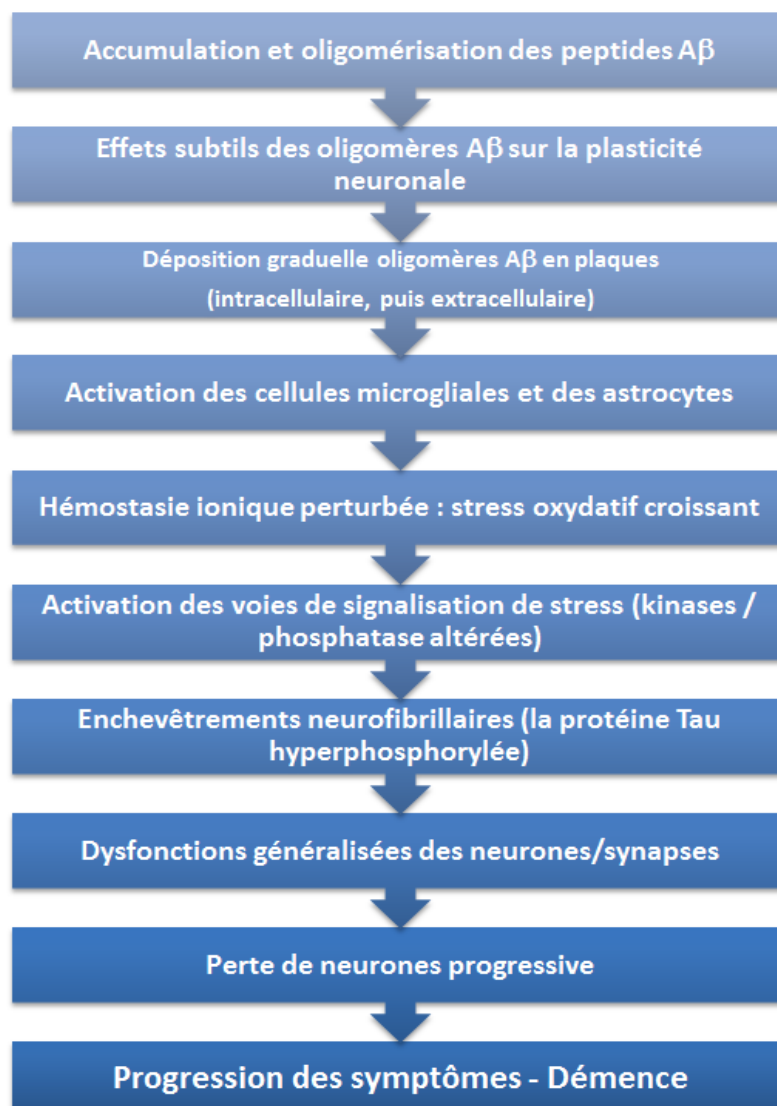


Figure 4 : Mécanismes pathologiques [Hebert, 2003]

Ainsi l'une des premières choses qui se produit chez les personnes qui vont développer la maladie d'Alzheimer est l'initiation de l'agrégation d'A β dans le cerveau sous la forme de plaques amyloïdes, bien que leur cognition soit toujours normale. Après quelques années où ces plaques continuent de s'accumuler, on commence à avoir une accumulation de tau dans le néocortex. Ensuite débutera la perte neuronale et synaptique ainsi que l'atrophie du cerveau. Cette période où des modifications commencent alors que la personne a encore une cognition normale est le stade préclinique de la maladie (figure 5).

Ces changements continuent à s'accumuler jusqu'à un seuil où les dysfonctions neuronales et synaptiques ainsi que la perte de cellules sont importantes, la démence très légère devient cliniquement décelable.

La progression de ces dysfonctionnement fera ensuite passer la démence à des stades légers, modérés et sévères [Holtzman et coll., 2011].

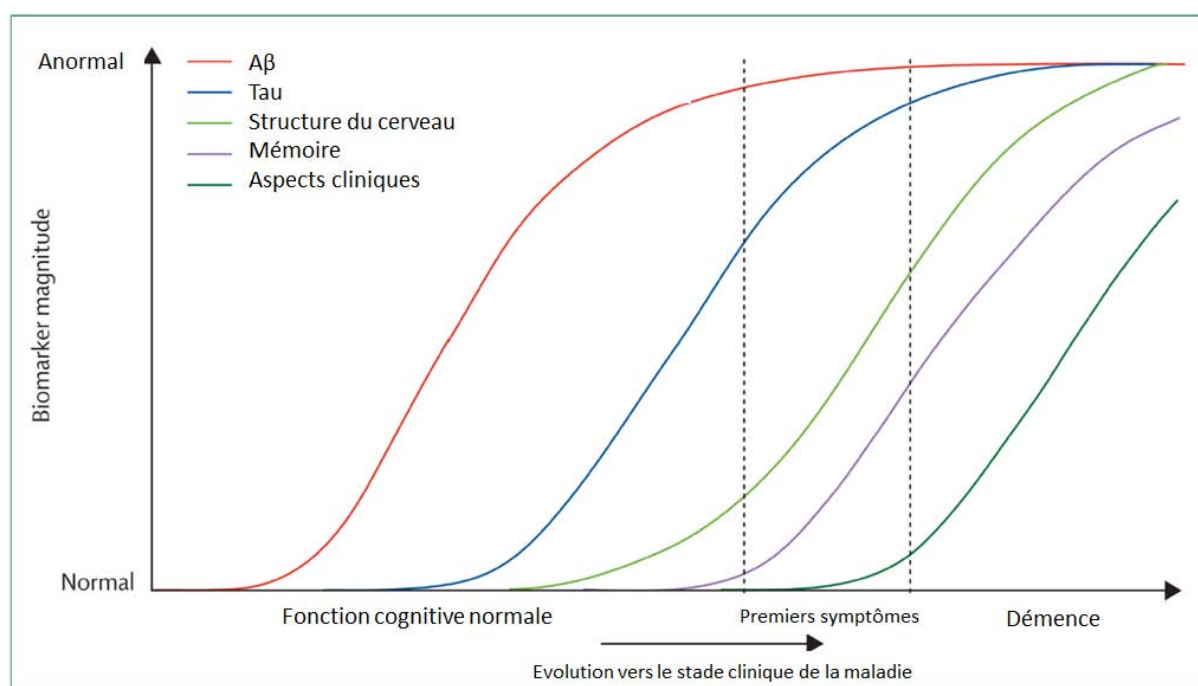


Figure 5: Modèle de l'évolution temporelle de la Maladie d'Alzheimer [Jack et coll, 2010].

2.2.1 Les plaques amyloïdes

Ce sont les plaques amyloïdes ou plaques neuritiques, qui forment des dépôts diffus au niveau de l'espace extracellulaire. Le composant principal des dépôts amyloïdes est le peptide insoluble A β issu de la maturation par clivage de la protéine APP par 3 enzymes : α ou β -sécrétase puis γ -sécrétase. La voie α -sécrétase libère un peptide court qui ne s'agrège pas, contrairement à la voie

β -sécrétase (voie métabolique mineure) dont les 2 produits finaux sont des peptides monomères capables de former des oligomères. (Figure 6)[Malaplate-Armand et coll., 2009]. Ce peptide hydrophobe neurotoxique s'agrège dans la plaque sénile en formant des fibrilles et entraîne des réactions inflammatoires provoquant la mort des neurones. Cette agrégation de protéines sous forme de plaques est anormale [Kayed et coll., 2003]. Il existe différentes hypothèses sur la formation de ces plaques. En effet cela peut résulter de :

- ✓ l'augmentation du peptide $A\beta$,
- ✓ l'augmentation de l'agrégation de ce peptide,
- ✓ la diminution de sa clairance.

C'est l'augmentation de production aboutissant à une concentration importante de peptides $A\beta$, ou la production de catabolites toxiques qui est liée à la pathologie [Checler et Buée, 2009]. On peut donc considérer que, même si cette surproduction n'est pas l'un des déterminants étiologiques de la maladie, elle y contribue.

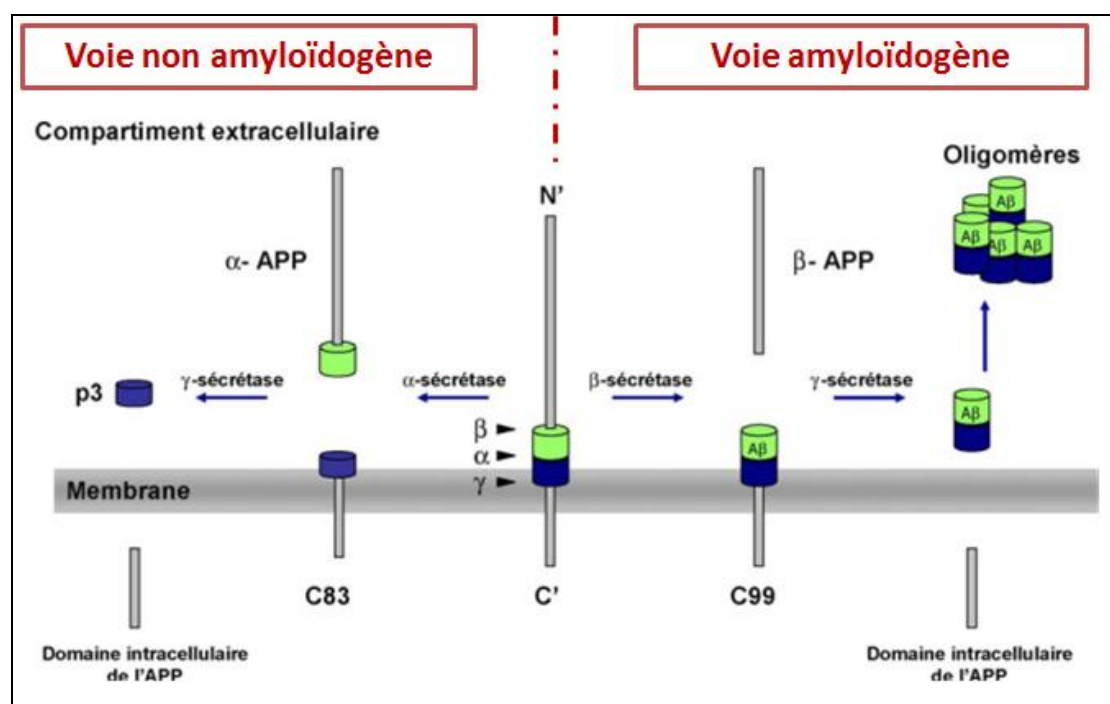


Figure 6 : Maturation de la protéine précurseur du peptide $A\beta$ [Malaplate-Armand et coll., 2009]

Les dépôts $A\beta$ ne sont retrouvés dans le cerveau que dans des situations bien précises telles que la Maladie d'Alzheimer et la trisomie 21 (le gène de l'APP, situé sur le chromosome 21, est ici en trois exemplaires) [Malaplate-Armand et coll., 2009].

Dans les neurones, ce peptide coupe la communication synaptique. Il agit principalement au niveau cholinergique en bloquant dans un premier temps la recapture de choline, indispensable

à la synthèse de l'un des plus importants neurotransmetteurs impliqués dans la mémorisation : l'acétylcholine. Ensuite, il inhibe l'enzyme nécessaire à la retransformation de la choline en acétylcholine [Van Marum, 2008].

Il peut parfois y avoir accumulation de neurites (prolongements cytoplasmiques neuronaux, et dans le cas de la Maladie d'Alzheimer de neurones dégénérés), à la périphérie des plaques amyloïdes ou plaques séniles d'où également le nom de plaques neuritiques.

Les lésions A β débutent tôt dans la vie alors même que le patient ne présente pas ou peu de troubles cognitifs [Jack et coll., 2010]. Il existe donc une longue phase asymptomatique pendant plusieurs décennies. La possibilité de mettre en évidence *in vivo* les plaques amyloïdes par l'intermédiaire de l'imagerie amyloïde pourrait donc permettre la réalisation d'un diagnostic plus précoce de la Maladie d'Alzheimer avant même l'apparition des symptômes.

2.2.2 La dégénérescence neurofibrillaire (DNF)

Cela se traduit par une accumulation intraneuronale de fibrilles anormales (figure 7). Ce sont des filaments pathologiques, constitués principalement de protéines tau qui normalement assurent la cohérence des microtubules et servent au transport intracellulaire de messagers biochimiques [Khlistunova et coll., 2006]. Cette protéine tau est issue d'un gène unique situé sur le chromosome 17.

Les protéines tau s'accumulent aussi bien dans les corps cellulaires que dans leurs prolongements. C'est le fait que ces protéines tau soient anormalement phosphorylées et regroupées en hélice qui les rend pathologiques pour le neurone car elles perdent leur fonction stabilisatrice, entraînant une désorganisation du cytosquelette et la formation de neurones dystrophiques [Spillantini et Goedert, 1998].

Ce type de dégénérescence s'installe de façon progressive et de façon ordonnée dans les différentes zones cérébrales en commençant par la région de l'hippocampe (stade infraclinique). Les premiers symptômes apparaissent lorsque les zones corticales associatives sont touchées. On peut également retrouver des DNF dans d'autres affections neurodégénératives mais dans ce cas la protéine tau est différente tout comme sa localisation (limitée à l'hippocampe). La maladie d'Alzheimer est de ce fait un type de tauopathie parmi d'autres comme celle présente chez les personnes atteintes du syndrome de l'île de Guam ou de la maladie de Parkinson post-encéphalique [Slegtenhorst et coll., 2000].

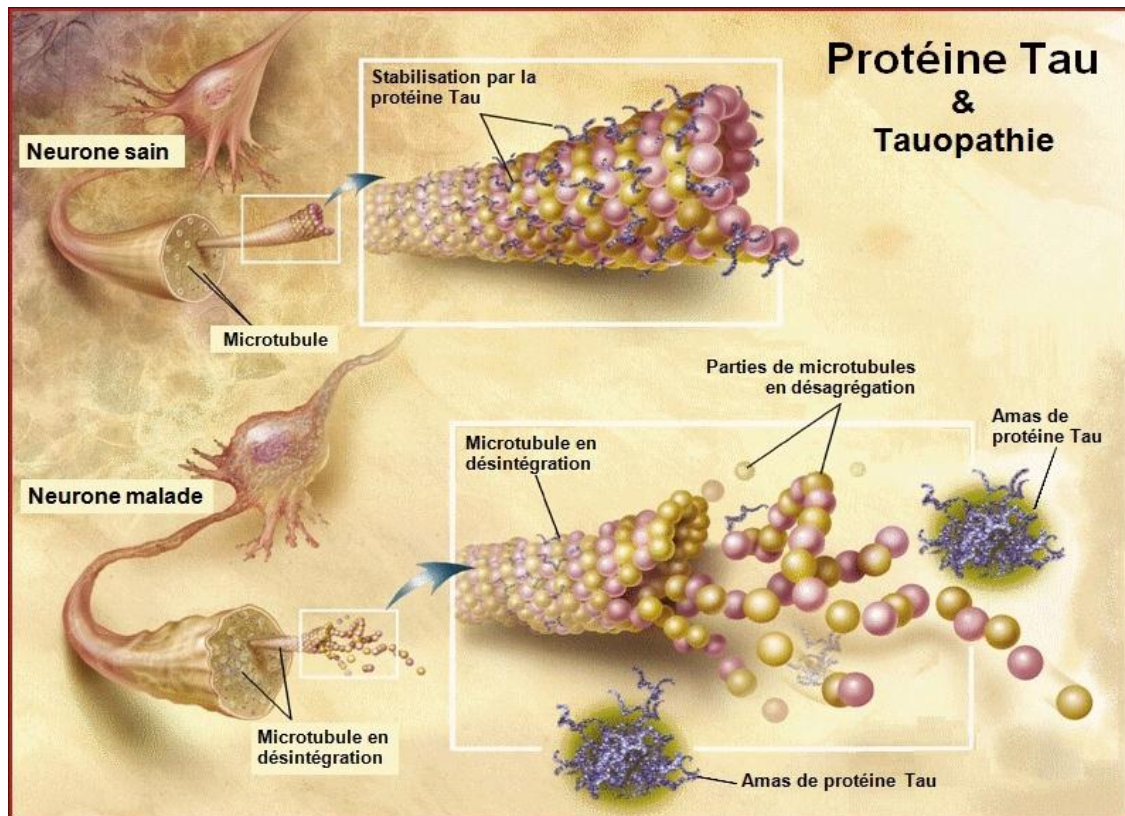


Figure 7 : Comparaison : neurone sain et malade (www.lecerveau.mcgill.ca)

Dans la maladie d'Alzheimer, la plupart des grands neurones de la substance grise-corticale sont affectés par la DNF. L'extension progressive des DNF entraîne une perte neuronale et une atteinte des systèmes de neuromédiateurs. Les symptômes de la maladie apparaissent lorsque les régions corticales associatives sont atteintes [Union Nationale des Associations Alzheimer, 2006].

Cette DNF peut être classifiée car elle se développe de façon séquentielle. La classification de Braak (1991) met en évidence 6 stades (figure 8), selon la densité et la distribution des inclusions neurofibrillaires, en corrélation avec la symptomatique du sujet :

- ✓ Stade entorhinal :
 - Stade I : les DNFs apparaissent d'abord dans la région transentorhinale.
 - Stade II : les DNFs envahissent la couche II du cortex entorhinal et le secteur CA1 de l'hippocampe.
- ✓ Stade limbique : le nombre des DNFS augmente dans les régions affectées au stade I et II, et elles s'étendent
 - Stade III : extension dans l'amygdale et le néocortex temporal adjacent.
 - Stade IV: poursuite de l'extension dans le subiculum.
- ✓ Stade néocortical : le nombre des DNFS augmente et de nouvelles zones sont affectées

- Stade V : dans le néocortex associatif.
- Stade IV : dans le néocortex sensoriel et moteur.

[Ollat, 2008]

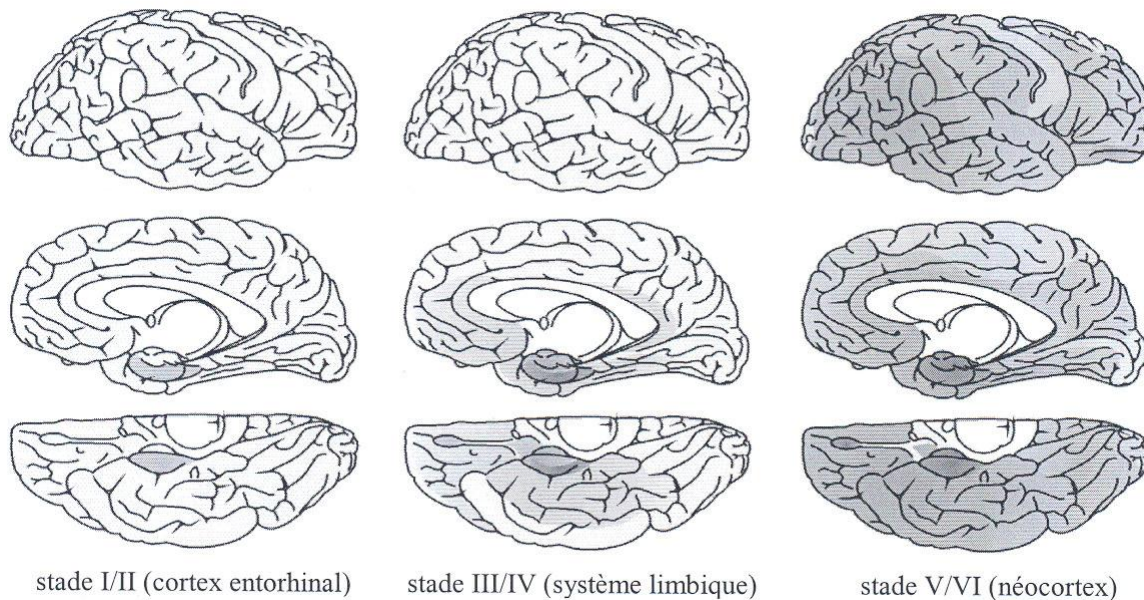


Figure 8 : Classification de Braak [Braak et Braak, 1991]

2.2.3 Les neurotransmetteurs

Les cellules nerveuses principalement et précocement détruites lors du développement de la maladie d'Alzheimer sont celles qui utilisent l'acétylcholine comme substance chimique de transmission car elles sont nombreuses au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral. Cela entraîne une diminution de la concentration de ce neurotransmetteur dans le cerveau [Selmès, 2011].

L'acétylcholine est un neurotransmetteur excitateur très répandu qui, au niveau du système nerveux central, est entre autres impliqué dans l'éveil, l'attention, la colère, l'agression, la sexualité et la soif. Ce qui explique certains symptômes de la maladie. D'autres neurotransmetteurs sont également altérés lors de cette pathologie.

2.3 Les symptômes

Les lésions débutent par les neurones de l'hippocampe (structure de la région temporale interne où convergent les informations mémorisées). C'est le premier site de la localisation de la

maladie, ce qui explique qu'elle débute par des troubles mnésiques. Cette atteinte évolue vers une atrophie de l'hippocampe suivie d'une atrophie globale et d'un élargissement des ventricules. Puis, les lésions s'étendent aux aires associatives du néocortex cérébral se traduisant par des troubles du langage, de la reconnaissance, du raisonnement. . . Au final, il apparaît une atrophie corticale [Avet, 2008].

Mais la maladie reste longtemps asymptomatique. On distingue essentiellement trois phases :

- ✓ La maladie d'Alzheimer au stade préclinique : les anomalies dans le cerveau sont déjà présentes (premières lésions) mais l'individu reste cliniquement normal. Aucun déficit cognitif ne peut être mis en évidence par les tests neurologiques.
- ✓ La phase prédémentielle avec les premiers troubles cognitifs dus à la maladie d'Alzheimer, avec notamment une altération de la mémoire [Dubois et coll., 2010].
- ✓ Démence où apparaissent des perturbations cognitives et comportementales. On peut distinguer 3 stades : la démence légère, modérée et sévère.

Les premiers symptômes qui apparaissent dans la maladie d'Alzheimer, peuvent être classés selon 2 catégories, les troubles cognitifs et non cognitifs (tableau 2) [De Wouters, 2007].

Tableau 2 : Les premiers symptômes

Troubles cognitifs	Troubles non cognitifs
• Troubles de la mémoire • Aphasie (troubles du langage) • Apraxie (troubles des mouvements) • Agnosie (troubles de la reconnaissance) • Désorientation (spatiale et temporelle) • Troubles attentionnels	• Troubles du comportement (agitation, apathie, désintérêt, ...) • Modification de l'affectivité (irritabilité, agressivité, explosions caractérielles, troubles anxieux, symptômes dépressifs ...)

Certains de ces symptômes sont communs à l'ensemble des démences. Pour le DSM IV, la démence est caractérisée par le développement de déficits cognitifs multiples. Ils incluent toujours un trouble de la mémoire et l'altération d'au moins l'une de ces fonctions : aphasie, apraxie, agnosie ou une perturbation des fonctions exécutives [American Psychiatric Association, 2000].

Le trouble de la mémoire est souvent le premier symptôme qui apparaît. Il permet de poser le diagnostic de démence. Les troubles touchent dans un premier temps la mémoire épisodique (mémoire à long terme) et principalement les souvenirs les plus récents alors que les plus anciens sont préservés. Ces déficits sont dus à un dysfonctionnement d'une ou plusieurs étapes

de l'encodage, stockage ou récupération des informations [Ergis et Eusop-Roussel, 2008]. Puis la maladie progresse et affecte l'ensemble des fonctions intellectuelles [Squire et Kandel, 2002].

Une autre manifestation typique de la démence est l'ensemble des symptômes comportementaux et psychologiques (SCPD). Ce terme regroupe des troubles de distorsions de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur ou du comportement [Benoit et coll., 2005]. Au stade léger et modéré de la maladie on retrouve le plus fréquemment le syndrome dépressif et l'apathie. Et au stade sévère il s'agira plutôt d'agitation, d'agressivité et d'hallucinations [Lyketsos et coll., 2000].

2.4 Les différentes formes

On distingue principalement deux formes : la forme familiale et la forme sporadique.

La forme familiale

Les formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer sont très rares (0.3% des cas en France) [Croisile, 2009]. Cette forme se caractérise par un début de la maladie à un âge précoce. Elle survient avant l'âge de 65 ans (souvent avant 50 ans) et se transmet de façon autosomique dominante (de ce fait si l'un des parents est porteur du gène muté, l'enfant aura une chance sur deux de porter ce gène muté et donc de déclarer la maladie). Trois gènes sont impliqués dans cette forme : [Goate, 1991][Levy-Lahad, 1995].

- ✓ Gène de l'APP (chromosome 21)
- ✓ Gène de la preseniline 1 (chromosome 14)
- ✓ Gène de la preseniline 2 (chromosome 1)

Les mutations des gènes de la préséniline sont responsables de plus de la moitié des cas génétiques de maladie d'Alzheimer [St Georges-Hyslop et Petit, 2005]. Mais ces trois mutations aboutissent à la production plus importante des peptides A β (plus particulièrement A β 42) [Sandbrink et coll., 1996]. A cela s'ajoute l'hypothèse d'un déficit au niveau de la clairance d'A β et du système vasculaire [Lambert et Amouyel, 2011]. Ce qui pourrait expliquer l'apparition précoce de la forme familiale.

Une étude « Dominantly Inherited Alzheimer Network » est actuellement en cours sur cette forme de la maladie. Elle a pour objectif de mieux comprendre la pathologique et d'identifier des biomarqueurs potentiels qui peuvent prédire l'évolution de la maladie d'Alzheimer chez les personnes qui portent la mutation de cette pathologie [Bateman et coll., 2012].

La forme sporadique

La plus grande partie des cas diagnostiqués pour la maladie d'Alzheimer sont sous la forme sporadique, c'est à dire qu'il s'agit d'un cas isolé sans relation avec le génotype de la famille du patient (non héréditaire), mais en lien avec la génétique de l'individu lui-même. Cette forme présente cependant les mêmes caractères pathologiques que ce que l'on pourrait retrouver dans la forme familiale.

2.5 Les facteurs de risques

Il existe de nombreux facteurs de risque dans la maladie d'Alzheimer, parmi lesquels on retrouve notamment [El Kabiri Ait Seddik, 2006] :

Age avancé : il s'agit du facteur de risque principal. L'incidence double par tranche d'âge de 5 ans au-delà de 65 ans [Duyckaerts et Pasquier, 2002]. Il semble qu'un ensemble de gènes présente une expression réduite après 40 ans. Ces gènes jouent un rôle central dans la plasticité synaptique, le transport vésiculaire et la fonction mitochondriale et donc impliqués dans l'apprentissage, la mémoire et la survie des neurones. Ils initient un programme de vieillissement du cerveau qui commence tôt dans la vie adulte. Cette réduction est suivie par l'induction de la réponse au stress, c'est à dire par des mécanismes antioxydants et l'activation des gènes de réparation de l'ADN et finalement entraîne des nombreux dommages au niveau de l'ADN [Lu et coll., 2004]. Avec l'âge, on observe également l'apparition de petites lésions vasculaires au niveau du cerveau, ce qui favorise l'apparition des démences mixtes.

Le facteur génétique : à l'origine de susceptibilité et de la forme familiale. Mais ce facteur est encore mal connu bien qu'il semble largement impliqué dans la pathologie. L'existence d'antécédents familiaux est également un facteur de risque, car pour un individu donné, le risque de développer la maladie est plus du double de celui de la population générale quand l'un des parents est atteint.

Dans la forme sporadique on retrouve des gènes de susceptibilité et d'autres facteurs de risques. Tous ne sont pas découverts. A la différence des gènes mutés de la forme familiale, ils ne sont ni suffisants ni indispensables pour développer la maladie.

L'un des gènes de susceptibilité important et connu est celui de l'ApoE situé sur le chromosome 19. Ce gène se présente sous trois allèles fréquemment retrouvées dans la population générale : $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$. L'allèle 4 représente un facteur de risque important, l'hypothèse est qu'il favorise

l'agrégation du peptide A β sous forme de plaques séniles [Hannequin et coll., 1996]. Alors que l'allèle $\epsilon 2$ semblerait être un facteur protecteur.

Outre l'hérédité, le fait de partager les mêmes facteurs environnementaux et le même mode de vie et donc potentiellement les mêmes facteurs de risque, pourraient jouer un rôle. En l'effet le risque associé au fait d'avoir des antécédents familiaux de la maladie d'Alzheimer n'est pas entièrement expliqué par le fait d'avoir hérité ou non du gène ApoE $\epsilon 4$. [Alzheimer's Association, 2013].

Les facteurs influençant l'apparition de symptômes ou l'évolution de la maladie :

Les facteurs de risques cardiovasculaires : Ceci s'explique par le fait que le cerveau est un organe très vascularisé, l'état de santé du cœur et des vaisseaux influence l'alimentation du cerveau en oxygène et éléments nutritifs dont il a besoin pour fonctionner [Alzheimer's Association, 2013].

Ces facteurs de risques sont nombreux et comprennent notamment l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies [Vogel et coll., 2006]. Ils constituent un risque car il existe de nombreux déterminants communs entre les maladies cardiovasculaires et les démences [Valleron, 2006].

De ce fait, les traitements pour lutter contre ces pathologies (antihypertenseurs, hypocholestérolémiants ...) réduiraient également le risque de survenue de la maladie.

Le niveau d'études et socio-culturel : ils sont considérés comme des facteurs protecteurs. Cela pourrait s'expliquer par la création de connexions neuronales plus nombreuses et donc la présence d'une « réserve cognitive » plus importante, ce qui permet de compenser le déficit cognitif lors de l'apparition de la maladie.

Plus le niveau d'études est bas, plus le risque de survenue des symptômes liés à la maladie d'Alzheimer est grand. Ce risque diminue à partir du niveau de certificat d'études primaires [Barberger-Gateau, 2012]. Au cours des études, on a une accumulation de capacités intellectuelles, ce qui pourrait retarder l'apparition des symptômes de la maladie d'Alzheimer de sept à dix ans car cela confère des réserves cognitives. Lorsque l'on n'a pas été à l'école, on a deux fois plus de risques que lorsque l'on y a été car l'école influencerait de manière positive le développement des synapses cérébrales et la taille et le nombre des neurones [Perez M. 2010].

La dépression : la dépression et la démence sont des affections fréquentes que l'on retrouve chez les personnes âgées et qui présentent toutes deux de nombreux points communs tels que des troubles de la personnalité, de la concentration ou de la mémoire. Il est donc important lors du diagnostic de bien différencier les deux afin d'avoir une bonne prise en charge du patient. En

effet l'absence de sentiment de culpabilité, l'installation progressive de la dépression ou l'humeur labile sont des caractéristiques parmi d'autres qui peuvent aider à orienter le diagnostic car ces éléments caractérisent uniquement la maladie d'Alzheimer [Lôo et Gallarda, 2000].

Cependant une dépression chronique est un facteur de risque pouvant faciliter la survenue de la maladie. En effet les personnes atteintes de dépression ont moins de vie sociale et plus beaucoup d'activités, ce qui constitue également un facteur de risque, et le stress associé à la dépression aurait un impact délétère sur l'hippocampe en le rendant plus sensible aux lésions provoquées par la maladie d'Alzheimer [Croisile, 2010].

Les autres facteurs de risques potentiels :

Sexe féminin : Bien que le nombre de femmes atteintes par cette pathologie (notamment après la ménopause) soit plus important que celui des hommes, ce facteur de risque est controversé du fait de la différence de l'espérance de vie entre les hommes et les femmes [Ngatcha-Ribert, 2012].

Les habitudes alimentaires : un régime alimentaire riche en graisses pourrait augmenter les risques de développer la maladie, alors que manger des légumes réduirait ce risque [Paucot, 2008]. C'est pourquoi une alimentation de type méditerranéen comme le régime crétois (riche en fruits, légumes, céréales et huile d'olive et faible en viande et produits laitiers) diminuerait le risque de développer de la maladie d'Alzheimer.

L'exercice physique et les activités de loisirs : Ils ont un rôle protecteur parce que cela améliore le fonctionnement cognitif notamment chez les personnes âgées [Chatard, 2005]. En effet, les activités permettent un entraînement pour le maintien des capacités cognitives, ce qui retarde l'apparition de la démence.

Le poids : L'obésité est un facteur de risque comme pour la plupart des maladies chroniques. Dans le cas des maladies cognitives, l'obésité entraîne la présence d'autres facteurs de risques et notamment les risques cardiovasculaires, et accroît la fragilité du cerveau. Bien que les malades soient rarement obèses (souvent en dénutrition en fin d'évolution de la maladie d'Alzheimer), il semble y avoir un lien entre l'obésité dans les années qui précèdent la phase symptomatique et la maladie [Beydoun et coll., 2008].

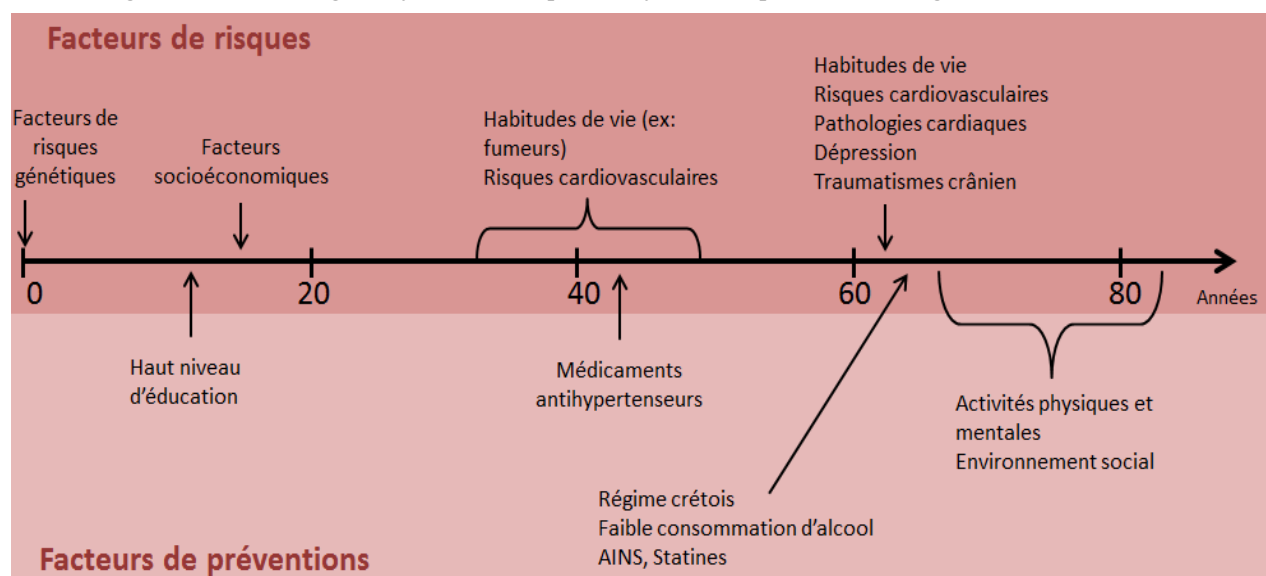
Le traitement hormonal substitutif : avec notamment le traitement des femmes ménopausées avec des œstrogènes (avec un risque relatif supérieur à 1)[Lindsay et coll., 2002] pourrait avoir un rôle préventif, ce qui pourrait s'expliquer par le rôle neurotrophique de ce traitement, et plus

généralement de cette hormone, au niveau des neurones cholinergiques. En effet, les œstrogènes ont un rôle anti-apoptotique et induisent une prolifération dendritique au niveau de l'hippocampe. Ils ont également des propriétés antioxydantes, stimulatrices du système nerveux, autant d'éléments en faveur de la protection vis à vis de cette démence [Mulnard et coll., 2000].

Les AINS: la prise d'un traitement de cette classe pharmacologique permet de réduire l'inflammation et de limiter le stress oxydatif qui entraîne la mort cellulaire (et donc neuronale) produisant des radicaux libres qui attaquent les structures cellulaires. Ce stress semble en effet être impliqué dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer ce qui explique le rôle protecteur de ces médicaments. Cependant, là aussi les résultats des études sont contradictoires (résultats positifs lors d'études observationnelles et négatifs lors d'études interventionnelles) [Rich et coll., 1995][Buckley et coll., 2011] et varient d'une molécule à l'autre. Mais ces molécules présentent un haut risque d'effets indésirables gastro-intestinaux notamment lors d'une utilisation de longue durée.

Ainsi, les facteurs de risque ou de prévention peuvent être rencontrés à différents moments tout au long de la vie et pourront influencer l'apparition d'une démence ou non au cours du vieillissement de l'individu (figure 9).

Figure 9 : La chronologie des facteurs de risque et des facteurs de prévention [Fratiglioni et coll., 2004]



3. Diagnostic

Le diagnostic définitif ne pourra être réalisé que post-mortem par un examen anatomopathologique, c'est pourquoi, avant le décès du patient, le diagnostic ne sera que « probable ».

3.1 Le diagnostic classique

Diagnostic de démence

En général, la découverte des premiers signes de la maladie se fait au cours d'un entretien entre le médecin et le patient souvent accompagné d'une tierce personne. La présence de l'informant permet de compléter et confirmer l'apparition des premiers symptômes. Cet entretien sera accompagné d'un examen clinique qui a pour but d'apprécier l'état général du patient, mais également de permettre de rechercher des signes de confusions mentales [HAS, 2009].

Pour réaliser un véritable diagnostic, notamment en caractérisant le type de démence et le degré d'atteinte du patient, des examens spécifiques ainsi qu'un entretien avec une personne de l'entourage seront réalisés par un médecin spécialiste (neurologue, gériatre ou psychiatre) qui seront pratiqués surtout dans les stades précoces de la maladie. Au cours de ce recueil d'informations sur les antécédents du patient, l'accent sera mis sur les antécédents familiaux de la maladie notamment pour déterminer s'il s'agit d'une forme familiale ou sporadique.

Diagnostic du type de démence

Lorsque le diagnostic de démence est effectué, on tentera de déterminer le type de celle-ci. Lors de ce diagnostic il convient de bien différencier 3 types de démences:

- ✓ La maladie d'Alzheimer,
- ✓ La démence de type vasculaire considérée comme le deuxième type le plus commun de démence qui est causée par la diminution du flux sanguin vers certaines parties du cerveau, souvent en raison d'une série de petits blocages au niveau des artères ou à la suite d'un AVC. Les symptômes se confondent souvent avec ceux de la maladie d'Alzheimer, même si la mémoire ne peut pas être aussi sérieusement touchée.
- ✓ Et le troisième type est la démence mixte caractérisée par des anomalies du même type que la maladie d'Alzheimer et celles d'un autre type de la démence comme la démence vasculaire, ou la démence à corps de Lewy.

Ce diagnostic différentiel est important afin d'apporter la meilleure stratégie thérapeutique au patient.

La différenciation entre la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire peut se faire en fonction de l'évolution de la maladie (la démence vasculaire a une évolution plutôt par paliers alors que celle de la maladie d'Alzheimer est continue) (figure 10).

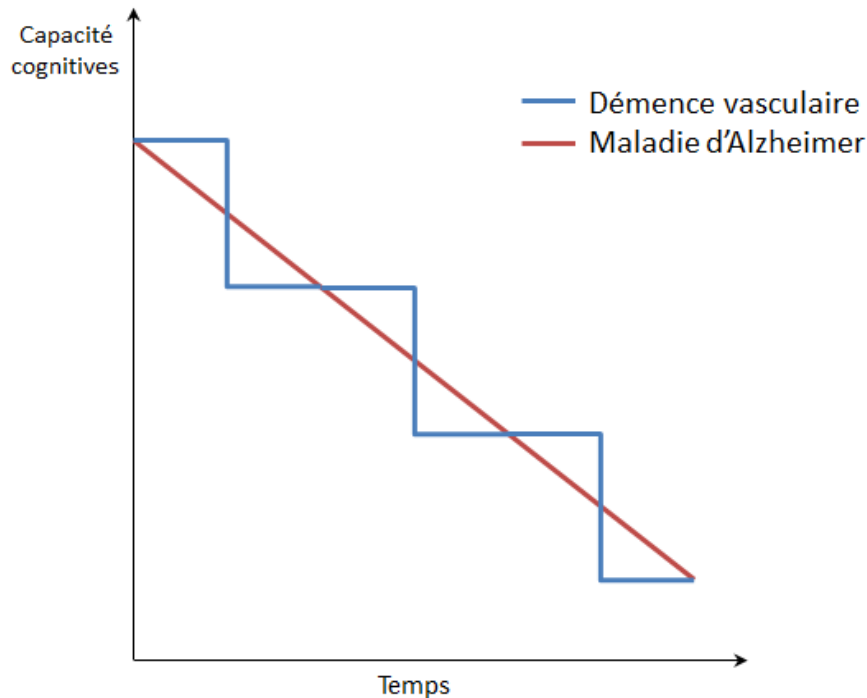


Figure 10 : Evolution de la démence vasculaire et de la maladie d'Alzheimer

Mais on aura également recours aux techniques d'imagerie cérébrale. On utilise généralement le scanner ou l'IRM en clinique courante car elles permettent de détecter les lésions vasculaires, même si ces techniques ne permettent pas de voir directement les lésions induites par la maladie d'Alzheimer.

Des dosages biologiques doivent être également effectués notamment pour la vitamine B12 et B9 ainsi qu'un bilan thyroïdien dans le but d'exclure d'autres causes de troubles cognitifs.

3.2 Critères diagnostic courant

Les critères DSM-IV-TR (Annexe 1) sont issus du manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux, publié par l'association américaine de psychiatrie. La dernière version date des années 2000. Ces critères n'ont pas une spécificité suffisante, et ne permettent d'établir qu'un diagnostic probable. Cependant, à un stade avancé de la maladie, l'utilisation de ces critères permet un diagnostic plus aisé [Hampel, 2010].

Les critères NINCS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (Annexe 2) qui datent de 1984 permettent un diagnostic probabiliste. Ceux-ci ont récemment été mis à jour (2011). Alors qu'en 1984 on avait seulement des critères pour la démence, on a aujourd'hui en plus, des critères pour les stades précoces.

Le diagnostic s'effectue avec la présence de critères majeurs obligatoires, qui permettra également de donner une indication sur le stade de la maladie :

- ✓ Troubles de la mémoire d'apparition progressive observés par le patient ou ses proches depuis plus de 6 mois.
- ✓ Confirmation d'un trouble de la mémoire épisodique par des tests confirmant un syndrome amnésique de type hippocampique.
- ✓ Ces troubles peuvent être associés ou non à des troubles des autres fonctions cognitives.

D'un ou plusieurs critères mineurs :

- ✓ Atrophie de l'hippocampe en IRM
- ✓ Taux anormaux des biomarqueurs dans le LCR (protéine tau, A β)
- ✓ Hypométabolisme dans les régions temporales et pariétales du cerveau en imagerie fonctionnelle (TEP/SPECT)
- ✓ Mutation autosomale dominante dans la famille

Et l'absence de critères d'exclusions

- ✓ Histoire : début brutal, troubles du comportement précoces.
- ✓ Clinique : déficits focaux, syndrome extrapyramidal.
- ✓ Autres pathologies pouvant entraîner des troubles mnésiques : dépression, vasculopathie, troubles métaboliques, infections [Dubois et coll., 2007].

Les critères de Dubois ont été récemment développés. Ils reprennent les critères portant sur la cognition mais également sur la mise en évidence de biomarqueurs permettant de diagnostiquer les états précoces de maladie d'Alzheimer. Ce qui pourrait permettre l'inclusion dans les études cliniques de patients à un stade préclinique :

- ✓ des sujets asymptomatiques à risque de développer la maladie d'Alzheimer (PET-Scan positif, diminution d'A β dans le LCR ...)
- ✓ ou des sujets présymptomatiques (porteur de mutations génétiques responsables des formes familiales héréditaires de la maladie d'Alzheimer).

[Dubois et coll, 2010].

3.3 Tests neurologiques et les échelles

Les tests neurologiques permettent avant tout une évaluation de la fonction cognitive.

Dans un premier temps, on utilise le Mini Mental Score Examination (MMSE). Il explore rapidement (maximum 15 minutes) l'orientation temporo-spatiale, l'apprentissage, la mémoire, l'attention, le calcul, le raisonnement, le langage et les praxies constructives (Annexe 3). Le patient effectue une série d'épreuves, chacune faisant l'objet d'une cotation. Si le score se situe entre 24 et 27 (le score maximal étant de 30), on est probablement face à une démence débutante, en dessous de 20, on a la présence d'un réel trouble à surveiller et explorer. Ce test permet donc de quantifier la gravité du stade de la maladie d'Alzheimer (Tableau 3).

Tableau 3 : Score MMSE en fonction du stade de la maladie [HAS, 2011]

Score	Stade
21-26	Léger
10-20	Modéré
< 10	Sévère

Le MMSE est un test utilisé en pratique clinique courante.

Il existe d'autres tests qui sont utilisés uniquement pour les études cliniques :

✓ Les tests cognitifs

L'ADAS-Cog : Il a été conçu pour mesurer la cognition. Il est généralement composé de 11 tâches qui mesurent les troubles de la mémoire, le langage, la praxie, l'attention et d'autres capacités cognitives [Kolibas et coll., 2000].

✓ Les tests fonctionnels

Le Disability Assessment for Dementia (DAD) (Annexe 4): cette échelle a été développée et validée en tant que mesure de la capacité fonctionnelle dans la démence.

L'échelle IADL de Lawton mise au point en 1969 est utilisée pour évaluer le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne et donc le niveau de dépendance du patient (qui peut également servir lors de la planification des aides) (Tableau 4). Elle évalue cela sur 8 items, dont les quatre les plus prédictifs d'une démence à court terme sont la capacité à utiliser le téléphone, à gérer le budget, les prises médicamenteuses ou utiliser seul les moyens de transport [Lôo et Gallarda, 2000].

Tableau 4 : Interprétation de l'échelle IADL [Khlistunova et coll., 2006]

Score	Interprétation
Cotation 0	autonomie
Si 1 ou 2 items sont cotés 1	- sans plainte mnésique : refaire un test l'année suivante - avec plainte mnésique à surveiller
Si 3 ou 4 items sont cotés 1	Faire des tests complémentaires

On peut réaliser en complément l'échelle Activities of Daily Living (ADL) pour les activités basiques de la vie quotidienne.

Le problème de ces techniques de diagnostic est qu'elles permettent de repérer uniquement les stades avancés de la maladie [Hampel, 2010].

3.4 Les biomarqueurs

Un biomarqueur est « un paramètre » mesuré objectivement (c'est-à-dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes) et évalué comme indicateur de processus physiologique ou pathologique, ou de l'action des médicaments » [Biomarkers Definitions Working Group, 2001].

Le but des biomarqueurs dans cette indication est de pouvoir diagnostiquer la maladie de façon beaucoup plus précoce en vue de la traiter et d'améliorer la prise en charge des patients avant l'apparition des premiers symptômes, mais aussi de permettre un diagnostic différentiel avec d'autres types de démences.

Les biomarqueurs pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer sont encore au stade du développement et de la standardisation. Ils ne sont pas encore utilisés en routine et l'analyse du LCR ne sera effectuée que dans de rares cas pour des patients présentant un tableau clinique atypique.

3.4.1 Les biomarqueurs biologiques

On tente aujourd'hui d'analyser chez l'homme certaines modifications neurochimiques induites par les maladies neurodégénératives au niveau des différents composants du LCR [Wiltfang et coll., 2005].

Les biomarqueurs mesurés le plus fréquemment sont le peptide A β , la protéine tau et la protéine tau phosphorylée (tableau 5)

- ✓ peptide Aβ: la concentration du peptide Aβ 42 est diminuée dans le LCR des patients atteints de MA. L'hypothèse est qu'il serait capté par les plaques séniles et ne passerait pas dans le LCR
- ✓ la protéine tau : les concentrations de cette protéine sont plus élevées chez les patients atteints que chez les sujets sains (conséquence des lésions neuronales et plus particulièrement de la désintégration des microtubules)
- ✓ protéine tau phosphorylée : le phénomène d'hyperphosphorylation de la protéine tau semble être plutôt spécifique de la maladie d'Alzheimer, c'est pourquoi son taux augmente lorsque la maladie est présente [Malaplate-Armand et coll., 2009].

L'utilisation de ces biomarqueurs présente des limites qui expliquent que ces critères ne sont pas utilisés seuls et comme standards dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Il n'y a tout d'abord, pas de normes universellement admises pour chaque marqueur et chaque laboratoire doit établir ses propres normes. De même, il existe différentes méthodes de dosage (spectroscopie, ELISA...).

Il existe également une grande variabilité interindividuelle mais aussi liée à l'horaire du prélèvement qui doit être réalisé de préférence à la même heure le matin.

Tableau 5 : Variations des biomarqueurs du LCR en fonction de la pathologie [Fortin MP et Krolak-Salmon, 2010]

	Protéine tau totale	Protéine p-tau	Aβ ₁₋₄₂
Maladie d'Alzheimer	↑	↑	↓
Démence à corps de Lewy	N parfois légèrement ↑	N	N parfois ↓
Démence frontotemporale	N parfois légèrement ↑	N	N
Démence vasculaire	N ou ↑ selon études	N	↓
Dépression	N	N	N
Démence alcoolique	N	N	N
Creutzfeldt-Jacob	↑↑	N parfois ↑	↓
Maladie de Parkinson	N	N	N
Paralysie supranucléaire progressive	N parfois ↑	ND	N

ND : information non disponible ; N : normal ; ↓diminution ; ↑ élévation.

Cependant de nombreux espoirs se fondent sur la validation et la standardisation de ces biomarqueurs. Ils pourraient être utilisés pour le diagnostic de la pathologie mais aussi lors du développement clinique des nouvelles thérapeutiques et ce pour toutes les phases de I à III (ce

qui permettrait d'inclure des patients ayant des augmentations au niveau de ces biomarqueurs avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie). Ils seraient intéressants pour définir certains critères d'inclusion/exclusion, de stratification, mais également pour déterminer l'efficacité ou non du traitement [Hampel et coll., 2011].

De plus, cette utilisation comme critère d'évaluation de l'efficacité pourrait permettre d'augmenter la sensibilité et la spécificité statistique et de ce fait réduire la taille de l'échantillon de patients et la durée de l'étude. Ce qui limiterait le nombre de patients exposés en cas de toxicité et qui réduirait le coût de développement des nouvelles molécules.

Ils pourraient également permettre de détecter la maladie de manière plus précoce et donc de mettre en place des études cliniques portant sur des traitements à visée préventive ou curative.

Enfin, les biomarqueurs autres que A β ou Tau seraient utiles pour détecter les effets indésirables comme l'inflammation, les œdèmes ou encore les réactions inflammatoires [Gilman et coll., 2005]. Cependant, pour que les biomarqueurs aient un réel intérêt, il faut non seulement valider leur capacité diagnostique par des études spécifiques, mais également prouver un intérêt avec un impact sur la prise en charge clinique.

3.4.2 Les biomarqueurs d'imagerie

L'IRM (imagerie par résonnance magnétique) permet de visualiser une réduction de la taille de l'hippocampe, structure précocement touchée dans la maladie (figure 11). Cette atrophie constitue également un bon marqueur pour apprécier l'évolution de la maladie.

Elle s'observe également chez les sujets sains lors du vieillissement. Il est donc important de quantifier et qualifier sa vitesse et sa localisation pour déterminer si celle-ci est pathologique ou non [Guyot et De Clermont-Gallerande, 2005].

La vitesse de réduction de la taille peut être corrélée avec les différentes formes de la pathologie, ainsi les réductions du volume seraient de 30–40 % par an dans les formes modérées, de 20–30 % par an dans les formes légères et de 10–12 % par an dans les formes très légères [Jack et coll., 2004] [Leon et coll., 1996].

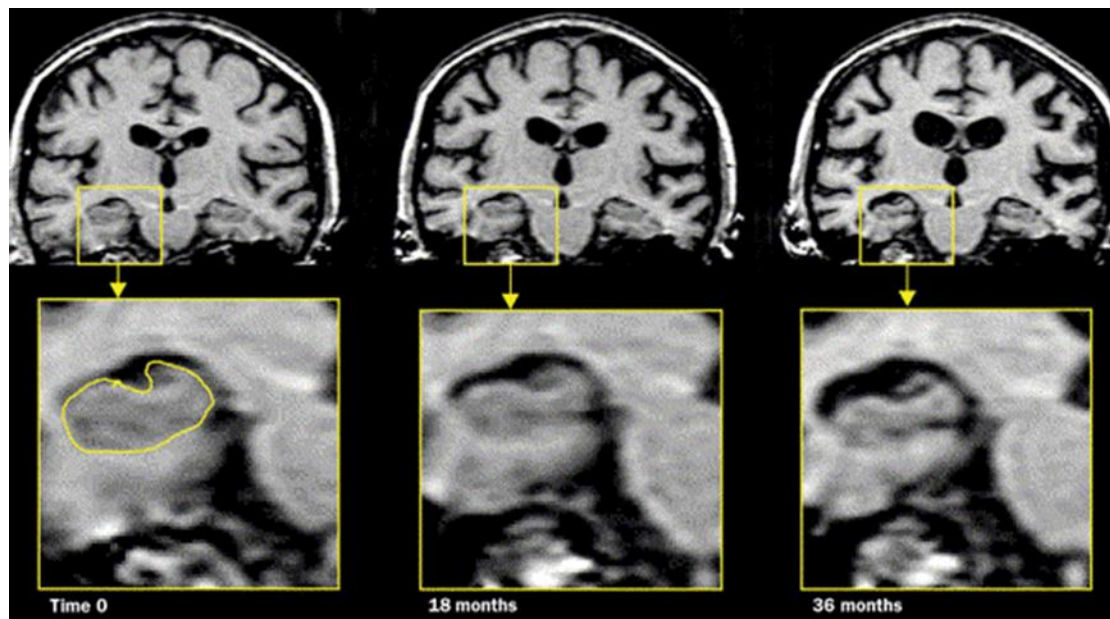


Figure 11 : IRM : Evolution de la maladie d'Alzheimer

L'imagerie métabolique détecte les modifications fonctionnelles qui accompagnent l'atrophie structurelle, en évaluant le degré d'activité du cerveau. Ces variations sont détectées grâce au métabolisme du glucose et au débit cérébral. Les patients au stade préclinique de la maladie présentent un hypométabolisme ou une hypoperfusion au niveau de certaines régions (cortex cingulaire postérieur et du cortex temporo-pariétal) en comparaison avec des sujets âgés ne présentant pas la pathologie [Fouquet et coll., 2007].

On distingue différents types d'imageries :

- ✓ Tomographie par émission monophotonique (single photon emission computed tomography [SPECT]) qui permet de mesurer le débit sanguin cérébral
- ✓ Tomographie par émission de positrons (TEP) au fluorodésoxyglucose qui mesure la consommation cérébrale régionale en glucose (figure 12) grâce au traceur fluorodésoxyglucose (FDG) [Gauthier, 2007]

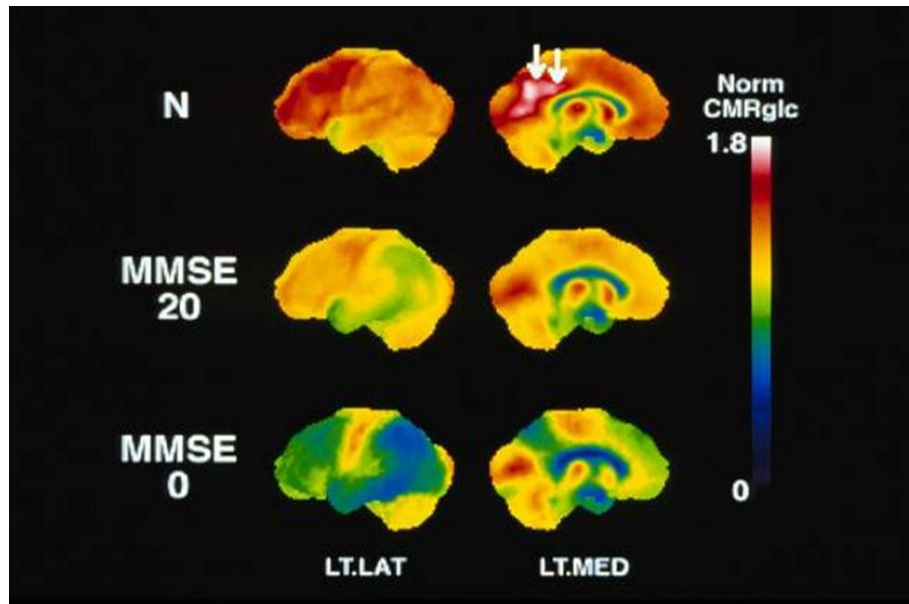


Figure 12 : FDG-scan à différents stades de la maladie

- ✓ Tomographie par émission de positrons (TEP) avec traceur amyloïde. Les dépôts amyloïdes surviennent avant la perte neuronale massive et l'atrophie corticale. Les dépôts amyloïdes sont mis en évidence grâce à un ligand, dans un premier temps le Pittsburgh compound B (PIB) marqué au carbone 11 qui est aujourd'hui remplacé par l'AV-45 marqué au fluor 18 (Laboratoire Lilly) qui a récemment obtenu l'AMM (FDA : 10 février 2012, EMA : 14 janvier 2013) [Edison et coll., 2007]. En moyenne les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont une augmentation de 50 % de la fixation cérébrale de ce traceur par rapport à une population témoin. [Nordberg, 2007].

3.5 Le pronostic

La survie moyenne des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer est, en Europe, d'environ 3 à 9 ans [Querfurth et LaFerla, 2010]. Les femmes touchées par cette pathologie ont une survie moyenne plus longue que les hommes.

Le risque de décès est statistiquement deux fois plus important chez les personnes démentes que chez les personnes non démentes, principalement du fait de leur plus grande fragilité et vulnérabilité.

3.6 Le suivi

A chaque consultation de suivi, le médecin doit évaluer les fonctions cognitives et leur retentissement sur les activités de la vie quotidienne [Doody et coll., 2001]. Il est très répandu

d'utiliser le MMSE. En moyenne, on observe une diminution du score de 3,3 à 3,4 pts par an sans traitement [Clark et coll., 1999] [Han et coll., 2000]; ce qui permet après l'introduction d'un traitement d'évaluer son efficacité.

Chez les patients en stade sévère, on s'attardera davantage sur l'autonomie du patient.

4. Les traitements

4.1 Traitements médicamenteux

A ce jour, il n'existe pas sur le marché de médicaments pour traiter la maladie d'Alzheimer de façon curative. Ceci est dû au fait que la physiopathologie n'est pas encore complètement déterminée, mais également que la maladie est diagnostiquée de façon trop tardive, à un stade où les lésions irréversibles sont déjà présentes.

Les traitements sont essentiellement symptomatiques et leur but est d'améliorer temporairement les symptômes de la maladie en augmentant les taux de neurotransmetteurs au niveau cérébral. Ils ne permettent pas d'empêcher la progression de la maladie et leur efficacité est qualifiée de modérée. On distingue aujourd'hui deux classes de médicaments qui sont les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les antagonistes des récepteurs NMDA.

La prescription initiale de ces traitements est réservée aux gériatres, neurologues et psychiatres et le renouvellement peut se faire par le médecin traitant.

4.1.1 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

On a vu que la concentration d'acétylcholine diminuait chez le patient atteint de la maladie d'Alzheimer et que cette diminution était responsable de certains symptômes clés de la pathologie, la cognition, les capacités fonctionnelles et le comportement. Ces inhibiteurs permettent de limiter ces symptômes en améliorant la transmission cholinergique [Nourhashémi, 2006]. Le premier médicament de cette classe commercialisé était la Tacrine mais celui-ci a été retiré du fait de son effet toxique au niveau hépatique. Il existe aujourd'hui trois médicaments de ce type sur le marché indiqués dans les formes légères à modérément sévères et dont l'efficacité est comparable : le Donépézil, la Rivastigmine et la Galantamine [Birks, 2006].

Mécanisme :

L'acétylcholine classiquement libérée dans la fente synaptique est dégradée par une enzyme, l'acétylcholinestérase (figure 13). Ainsi, la stratégie de ces traitements est de bloquer l'action de cette enzyme afin de limiter la diminution de la concentration d'acétylcholine au niveau cérébral et donc d'améliorer les fonctions cérébrales chez les patients.

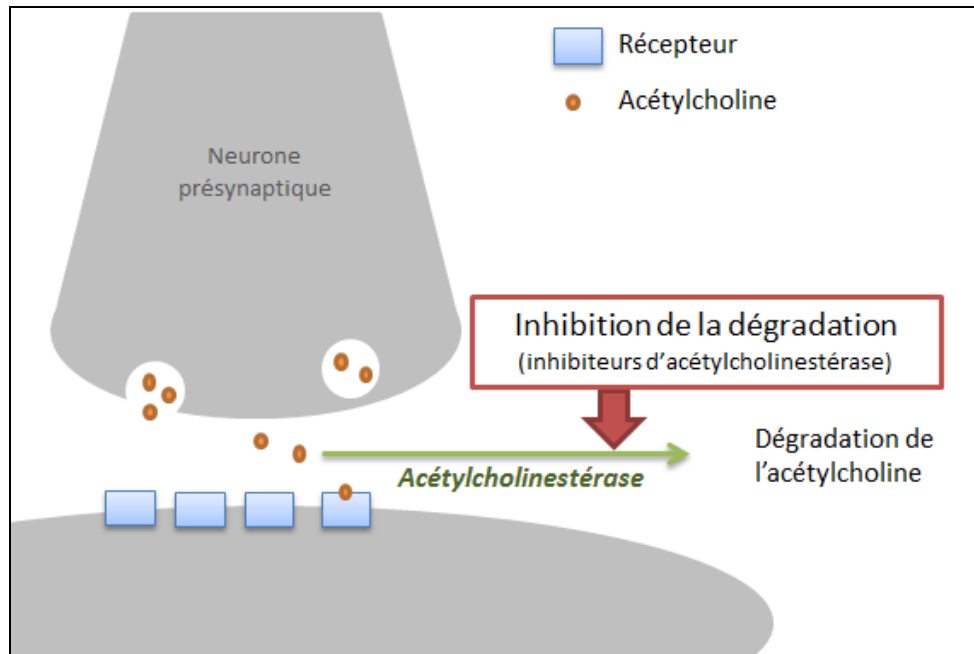


Figure 13 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

L'action de ces médicaments suppose donc que les neurones présynaptiques soient suffisamment fonctionnels pour synthétiser l'acétylcholine. Ce qui explique leur indication uniquement dans les formes légères à modérées [Faure, 2008].

Les différents médicaments

Donépézil hydrochloride (ARICEPT) : comprimé pelliculé et comprimé orodispersible.

C'est un inhibiteur non compétitif, rapide, sélectif et réversible de l'acétylcholinestérase. Sa demi-vie longue de 70h, permet une prise unique par jour (5 mg par jour au début puis 10 mg par jour). Les effets secondaires de cette molécule sont principalement des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales) et parfois des vertiges et de la bradycardie.

Ce médicament est métabolisé au niveau hépatique avec intervention du cytochrome P450 ce qui peut entraîner des interactions médicamenteuses avec d'autres molécules.

Rivastigmine tartrate (EXELON) : gélule et patch.

C'est un inhibiteur réversible. Son action est plus lente que celle du Donépézil, car il forme un complexe stable avec l'enzyme (liaison covalente). La posologie est de 1,5 mg 2/j au début puis 6 mg 2/jour. Les effets secondaires les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux, d'où le développement récent de la forme patch pour les limiter (présentant parfois des problèmes d'irritation cutanée).

Ces dispositifs transdermiques existent à 2 dosages différents : 4,6 mg/24 h (dose initiale) et 9,5 mg/24 h (dose efficace recommandée). Il s'agit de la forme la plus prescrite actuellement.

Ce médicament présente l'avantage que, bien qu'il soit métabolisé au niveau du foie, il n'y a pas de participation du cytochrome P450. Il est donc plus adapté à une population âgée souvent polymédiquée.

Galantamine hydrobromide (REMINYL) : comprimé et comprimé à libération prolongé.

C'est un inhibiteur irréversible, compétitif et sélectif qui entraîne une modification allostérique. Il est métabolisé par les cytochromes P450 au niveau hépatique (CYP2D6 et CYP3A4, comme pour le Donépézil). Il est donc susceptible d'interactions médicamenteuses. Sa posologie est de 4 mg 2/j puis 12 mg 2/j.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et les vomissements.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent parfois entraîner des troubles cardiaques (d'arythmies ou de syncopes, bradycardie sinusale). Du fait de la population âgée traitée, il est indispensable de réaliser un ECG préalable à la première administration du traitement, et de mettre en place une surveillance par ECG régulière. [Ferrerri et coll., 2007]

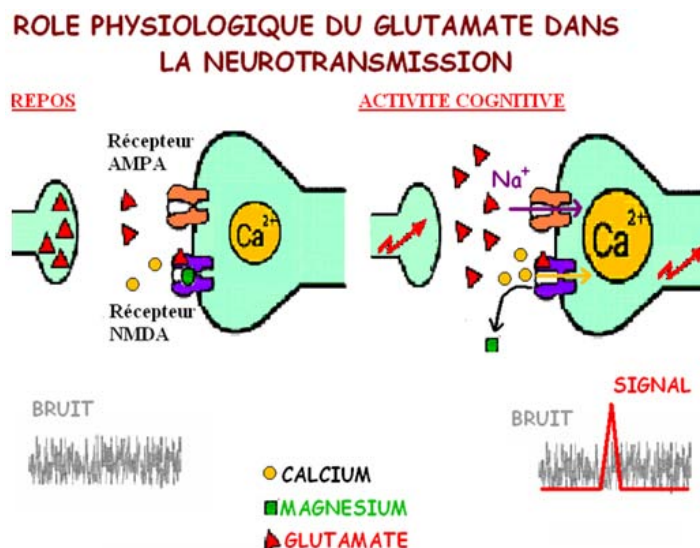
Les effets indésirables gastro-intestinaux de ces trois molécules sont souvent le fait du non-respect de la phase d'ajustement de la dose.

4.1.2 Les antagonistes des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate)

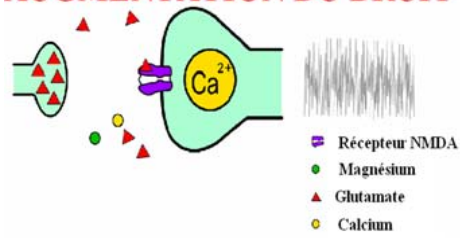
Le premier dérivé de cette famille a été découvert en 1963. Il donnera par la suite naissance à l'Amantadine qui est utilisée comme anti-infectieux. Cette molécule présente une activité secondaire sur le cerveau des personnes âgées ce qui a permis, après de nombreuses études, d'aboutir à la mise sur le marché de la Mémantine comme traitement de la maladie d'Alzheimer en France en 2002.

Mécanisme :

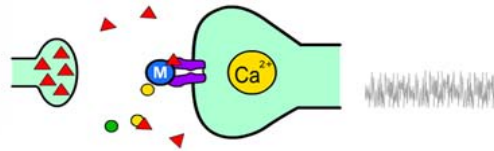
Dans cette pathologie, on aurait une suractivité des neurones glutaminergiques. Or, le glutamate qui est un autre neurotransmetteur excitateur dans le cerveau, pourrait jouer un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire par l'intermédiaire de ses récepteurs de type NMDA (2 autres types de récepteurs au glutamate existent : AMPA et kainate) et plus particulièrement dans les processus tels que la potentialisation à long terme et la plasticité cérébrale [Gallarda et Léo, 2004]. Cependant son accumulation provoquerait la détérioration des neurones car l'activation des récepteurs entraîne l'entrée dans le neurone d'une concentration trop importante de calcium à des taux toxiques pour ces cellules, et de ce fait peut générer des troubles de la mémoire et de l'apprentissage. (Activation pathologique du récepteur NMDA par des concentrations plus faibles de glutamate et ceci plus ou moins sans interruption et augmentation de l'influx de Ca^{2+} et donc survenue d'un signal parasite : diminution de la détection du signal de Ca^{2+} entraînant un déficit des fonctions cognitives, puis une dégénérescence neuronale due à l'influx prolongé de calcium (figure 14)).



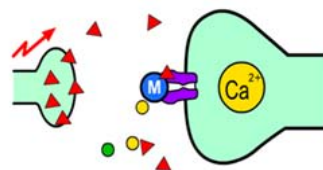
ACTIVATION PATHOLOGIQUE ET AUGMENTATION DU BRUIT



NORMALISATION DU SIGNAL PARASITE



SORTIE MASSIVE DE GLUTAMATE LORS D'UNE ACTIVITE COGNITIVE



DETECTION DU SIGNAL POST-SYNAPTIC PHYSIOLOGIQUE

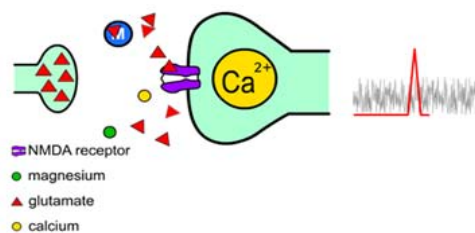


Figure 14 : Mécanisme de la Mémantine [Labis et Zakardjian, 2003]

La Mémantine (EBIXA) :

C'est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA voltage dépendant du glutamate indiqué dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer [Piau et coll., 2009]. En effet, elle protège d'un influx intracellulaire élevé et prolongé de Ca^{2+} (provoquant des dommages neuronaux). Elle supprime ainsi le signal parasite et a donc un effet neuroprotecteur. Elle préserve également le processus physiologique d'apprentissage en quittant le récepteur lors d'une activité cognitive ainsi le calcium peut entrer librement et le signal post-synaptique être détecté.

Les effets secondaires les plus fréquents de la mémantine sont les vertiges, maux de tête, somnolence, sensations vertigineuses, dyspnée, hypertension, constipation et hallucinations.

Les interactions médicamenteuses sont possibles notamment avec les autres molécules agissant sur les récepteurs NMDA, et les molécules interagissant avec le cytochrome P450 (qui intervient dans le métabolisme hépatique de la Mémantine).

Deux dosages sont disponibles en comprimé 10 et 20mg, il existe également une forme buvable à 5 mg/pression.

Concernant la posologie ce médicament nécessite une titration :

- ✓ Semaine 1 : 1/2 cp le matin (5 mg)
- ✓ Semaine 2 : 1/2 cp le matin et 1/2 cp le soir (10 mg)
- ✓ Semaine 3 : 1 cp le matin, 1/2 cp le soir (15 mg)
- ✓ Semaine 4 : 1 matin et 1 le soir (20 mg)

Aujourd'hui, la stratégie thérapeutique recommandée par les autorités varie d'un pays à l'autre. Certains préconisent d'associer la mémantine aux anticholinestérases quand le patient a atteint un stade plus avancé (MMSE < 20), alors que d'autres ne disposent pas d'AMM pour cette association.

En France, l'HAS recommande uniquement la monothérapie :

- ✓ au stade léger (MMSE > 20) : un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ;
- ✓ au stade modéré (10 < MMSE < 20) : un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ;
- ✓ au stade sévère (MMSE < 10) : seule la Mémantine a l'AMM.

L'ensemble de ces traitements s'accompagnera d'une surveillance et leur efficacité sera mise en évidence par les tests neurologiques [Stora, 2008]. De plus, à cause des troubles de la mémoire, il conviendra de surveiller ou d'aider le patient dans la gestion de son traitement afin de garantir une bonne observance et donc une meilleure efficacité.

Ces traitements existants présentent certaines limites qui sont liées aux problèmes de tolérance, à l'efficacité modeste sur les troubles cognitifs et à la présence d'un groupe important de patients non répondeurs au traitement (30 à 60%). Mais ils présentent tout de même une balance bénéfice risque positive qui permet leur utilisation.

Cependant depuis quelques années cette balance est remise en cause pour manque d'efficacité réelle de ces 4 molécules face à des effets indésirables qui peuvent diminuer la qualité de vie des patients traités. Mais la prise en charge médicamenteuse permet un accompagnement du malade et de son entourage, ce qui a probablement un effet positif sur ces derniers.

4.1.3 Autres traitements

Anti-inflammatoires : l'hypothèse en faveur de l'utilisation de ces médicaments vient du fait que l'on retrouve des marqueurs de l'inflammation autour des plaques amyloïdes. En effet, des études récentes ont montré que la prise régulière d'AINS, pendant une durée cumulée de deux ans ou plus, et au moins deux ans avant la période d'apparition des symptômes cliniques, divise par cinq le risque de contracter la maladie [In t' Veld et coll., 2001]. Mais les résultats des études depuis 1990 sont controversés et varient en fonction de l'anti-inflammatoire utilisé. De plus ces

traitements sont responsables d'effets indésirables tels que des troubles gastro-intestinaux.

Traitement anti-cholestérolémiant : l'hypothèse d'un effet bénéfique sur le déclin cognitif est controversée notamment par des études randomisées négatives [Feldman et coll., 2010][Sano et coll., 2011] alors que les données épidémiologiques sont plutôt en faveur de cette hypothèse. Cet effet protecteur proviendrait de la diminution du taux de cholestérol qui serait liée à la production du peptide A β [Kuller, 2007], des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires [Etminan et coll., 2003], et de la diminution du risque cardiovasculaire qui est l'un des facteurs de risques de la maladie.

Traitement hormonal substitutif (chez la femme ménopausée) : L'hypothèse est que l'utilisation d'œstrogène précocement, pendant la ménopause, lorsque les neurones sont encore en bon état, diminue le risque de la MA, tandis qu'une thérapie débutée une dizaine d'années après la ménopause ou après la survenue de la Maladie d'Alzheimer n'a aucun effet. L'efficacité est fonction de la dose administrée et du type progestatif utilisé. La progestérone a un effet neuroprotecteur contre les dommages causés par le processus neurodégénératif, mais ce n'est pas le cas de tous les progestatifs [Brinton, 2004].

Antioxydants : pour limiter les effets liés au stress oxydatif qui participe à la destruction des neurones et donc à la dégénérescence. Mais cette idée est controversée.

Vit B12 et acide folique : un déficit peut entraîner un défaut de synthèse de myéline ou encore de neurotransmetteurs qui pourraient entraîner des troubles cognitifs [Mc Caddon et Kelly, 1994]. On peut alors supplémenter les patients qui présentent ces déficits.

Le ginkgo biloba : substance extraite de l'arbre Ginkgo biloba qui possède des propriétés anti-oxydantes, neuroprotectrices et cholinergiques [El Kabiri Ait Seddik, 2006]. Cela vient du fait que la molécule stimule la croissance des dendrites, ce qui favorise de meilleures connections et agit également sur la microcirculation cérébrale [Scimeca et Tétou, 2005].

4.2 Traitements non médicamenteux

La prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer repose essentiellement sur la stimulation à différents niveaux : cognitive, comportementale et sensorielle. [HAS, 2011]

Selon HAS (2003), les thérapies non médicamenteuses poursuivent plusieurs objectifs dont

- 1) L'amélioration des fonctions cognitives, de l'humeur, des troubles du comportement,
- 2) La réduction du stress lié à la maladie,

- 3) La préservation de l'autonomie fonctionnelle,
- 4) La préservation des liens et des échanges sociaux,
- 5) Le report du placement en institution, et
- 6) L'aide aux aidants sur le plan physique et moral.

De plus, au vu de la faible balance bénéfice / risque des traitements symptomatiques actuellement sur le marché, les directives soulignent l'importance des stratégies non pharmacologiques. Ainsi leur utilisation est très répandue en consultations de mémoire, accueil de jour, dans les centres de réadaptation, les départements de gériatrie, les maisons de retraites. Mais il existe peu de preuves de leur efficacité. Cela s'explique, car peu d'études sont réalisées sur ces démarches non médicamenteuses, et celles existantes ne présentent pas une méthodologie de qualité permettant de valider ou non leurs résultats. Actuellement, des études sont en cours pour évaluer leurs intérêts.

Stimulation sensorielle : qui s'adresse aux cinq sens (odorat, audition, tact, goût et vision). Elle se révèle en effet particulièrement intéressante parce que la mémoire sensorielle est l'une des dernières préservées [Grillon, 2011]. Cette stimulation permet d'entretenir les fonctions mnésiques, cognitives et motrices grâce au fait que le patient fait appel à ses souvenirs et donc stimule sa mémoire. Cela aide l'individu à rester capable de s'adapter à son environnement. Cela concourt également à l'amélioration de l'estime de soi [Selmès et Derouesné, 2004].

Stimulation cognitive : qui permet le renforcement de la cognition, c'est à dire pour les patients atteints de maladie d'Alzheimer, des séances animées par des psychologues renforçant l'attention, la mémoire, le jugement, au plus près de la vie quotidienne, une forme d'entraînement intellectuel [Fagherazzi, 2012]. L'objectif est de renforcer les connaissances préservées en les sollicitant, et également comme pour la stimulation sensorielle, de permettre l'amélioration de l'estime de soi. Ce qui participe au maintien des ressources cognitives résiduelles, renforce les automatismes et ralentit le déclin du patient [Ergis, 2008].

Stimulation comportementale : le plus souvent réalisée dans des institutions spécialisées et non en ambulatoire. Ces thérapies permettent, entre autre, la résolution de problèmes et la gestion du comportement. On distingue 2 approches principales :

- ✓ la ROT (reality orientation therapy) qui a pour but de permettre au patient une réorientation temporo-spatiale

- ✓ la réminiscence thérapie vise à aider le patient à récupérer des souvenirs anciens en réorganisant les principaux événements de sa vie

Mais, il en existe d'autres comme la thérapie comportementale, l'aromathérapie, la musicothérapie ... [Eustache et coll., 1997].

4.3 Les nouvelles voies de développement des thérapeutiques

De nombreuses pistes thérapeutiques sont aujourd'hui à l'étude (figure 15). Les deux principales cibles des traitements sont la cascade amyloïde et tau. En effet, la recherche aujourd'hui tente de mettre au point des médicaments ayant un mécanisme d'action qui interfère avec le processus pathologique.

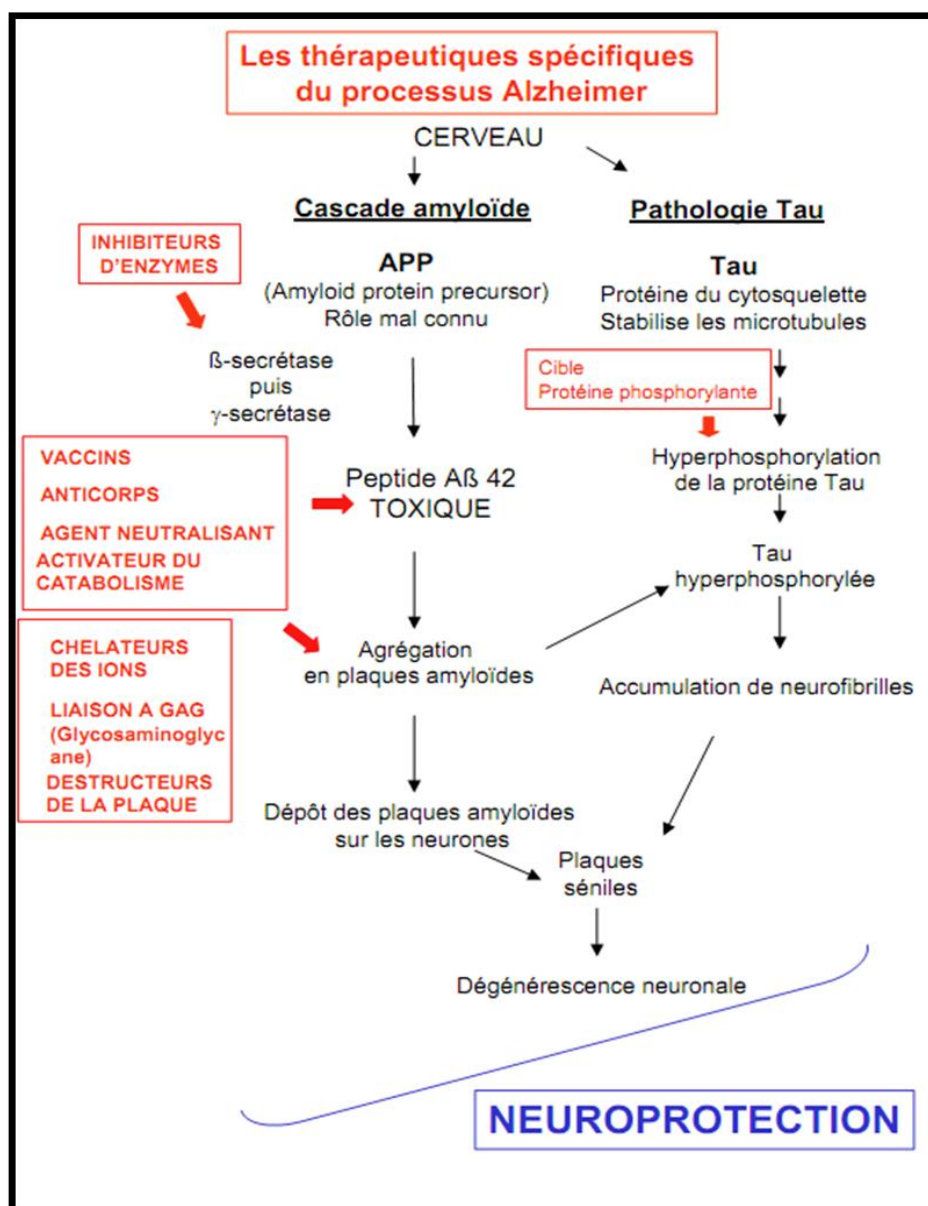


Figure 15 : Pistes thérapeutiques (Leem)

4.3.1 Anti-amyloïde

Modulation de la production : stimuler la dégradation du peptide A β par des protéases

Inhibiteur de bêta-sécrétase ou de gamma-sécrétase : ces enzymes sont responsables du clivage de l'APP dans la cascade amyloïde. Leurs inhibitions réduiraient l'A β dans le cerveau, ce qui limiterait les anomalies synaptiques et la formation progressive des plaques [Hussain et coll., 2007]. Ce traitement s'adressera plutôt aux stades avancés de la maladie. Son but est de préserver les fonctions cognitives.

La toxicité due à l'impact sur les fonctions vitales rend le développement de ces molécules difficile (action sur l'hématopoïèse et la différenciation lymphocytaire) [Checler et Buée, 2009]. De même que les propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques, surtout dans le cas des bêta-sécrétases, rendent la poursuite du développement thérapeutique plus difficile [Ghosh et coll., 2012].

Activateur d'alpha-sécrétase : Leur rôle est d'orienter le métabolisme de l'APP vers la voie non amyloïdogène, ce qui permet de diminuer la concentration de l' A β . [Etcheberrigaray et coll., 2004]

Vaccination : l'hypothèse est que l'immunisation par la protéine amyloïde serait capable, en stimulant le système immunitaire, de prévenir le dépôt de peptide A β , voire d'augmenter sa clairance [Forette et Hauw, 2010]. Ces thérapeutiques seraient donc à visées préventives voire même curatives [Dubois et coll., 2008]. La difficulté de développement réside dans le fait que les molécules doivent pouvoir passer la barrière hémato encéphalique afin d'atteindre leur cible. Cette immunothérapie peut être active (activation du système immunitaire de l'individu traité qui produira alors ses propres anticorps) ou passive (avec l'utilisation d'injections d'anticorps). Cependant, ces traitements semblent manquer d'efficacité. De plus, ils impliquent de nombreuses injections ce qui rendrait la vaccination relativement coûteuse et présenterait des risques liés à la voie d'administration (hémorragie, réaction cutanée) ou le développement d'anticorps anti-anticorps pour l'immunothérapie passive [Wisniewski et Boutajangout, 2010].

Modulation de la polymérisation

Clioquinol : il s'agit à la base d'un antiseptique bactérien et fongistatique. Celui-ci aurait une action sur le déclin cognitif probablement grâce à sa capacité d'agir comme un chélateur des ions cuivre et zinc. Deux éléments qui participent à l'assemblage des peptides A β en plaques lorsqu'ils sont en excès. [Adlard et coll., 2008]

Tramiprostade : Prévenir la formation des agrégats toxiques de l'A β est une autre approche thérapeutique, qui s'effectue grâce aux glycosaminoglycanes (GAG) le tramiposate (Alzhemed) est un GAG-mimétique destiné à interférer entre les glycosaminoglycanes et l'A β [Van Horssen et coll., 2003]. Le développement de ce produit a été arrêté en 2007 après les résultats décevants de l'étude de phase III, dus à un manque d'efficacité clinique.

Chélateurs de métaux : il s'agit d'antioxydants indirects qui agissent sur le stress oxydant par chélation des métaux. De plus les ions métalliques sont capables de se lier au peptide A β et d'en modifier les propriétés en provoquant l'agrégation. On les retrouve en grande quantité dans les plaques séniles [Faller et Hureau, 2011].

4.3.2 Anti tau

Antiphosphorylation L'hyperphosphorylation des protéines tau, observée dans de nombreuses maladies neuro-dégénératives, est considérée secondaire à un déséquilibre entre l'activité des kinases et des phosphatases. La stratégie thérapeutique serait de contrer cette hyperphosphorylation par l'inhibition des kinases qui phosphorylent tau, ou l'activation des phosphatases (qui déphosphorylent) [Forette et Hauw, 2010].

Stabilisateur des microtubules : qui sont des structures indispensables du cytosquelette qui permet l'exocytose vers l'extérieur de la cellule. La protéine tau participe normalement à cette stabilisation et des défauts de cette stabilisation ont un rôle dans les pathologies neuronales comme la maladie d'Alzheimer [Fradagrada et Furelaud, 2012].

Anti-agrégation : prévenir l'agrégation de la protéine tau dans les neurones et la formation des dégénérescences neurofibrillaires

Élimination de tau : l'une des stratégies étant la vaccination contre la forme phosphorylée de la protéine Tau [Inserm, 2012].

4.3.3 Autres hypothèses thérapeutiques

Récepteurs nicotiniques neuronaux : (actuellement en phase II-III) ces récepteurs ont un rôle dans la transmission cholinergique. Leur stimulation entraîne l'exocytose des neuromédiateurs dans la fente synaptique et pourrait donc jouer un rôle dans le maintien des taux d'acétylcholine. De plus, on a constaté une diminution du nombre de ces récepteurs lors de la maladie [Tritsch et

coll., 1999].

Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques (en développement) : le système sérotoninergique est lui aussi perturbé dans la maladie d'Alzheimer et serait également responsable du déclin cognitif et des troubles comportementaux chez les patients [Bordet, 2003].

Polypeptides riches en proline : ils auraient un effet neuroprotecteur bien que le mécanisme d'action ne soit pas encore totalement élucidé [Gladkevich et coll., 2007].

Lithium : Par son action inhibitrice sur une kinase (GSK-3 β), il diminuerait l'hyperphosphorylation des protéines tau [Hong et coll., 1997]. Plus récemment, il a été montré que l'action inhibitrice du lithium sur la GSK-3 α , qui intervient dans la formation de facteur amyloïde (A β 42 et A β 40), bloquerait la formation d'A β [Phiel et coll., 2003].

Inhibiteurs des phosphodiesterases : ces protéines importantes régulent le niveau intracellulaire d'adénosine mono phosphate cyclique (AMPC). Leur inhibition améliore la fonction synaptique et la mémoire [Dominguez, 2010].

Modulation des récepteurs GABA : leur activation protège les neurones contre la toxicité du peptide A β [Louzada et coll., 2004]. En effet, ces récepteurs ont un rôle dans l'inhibition de la mémorisation et de l'apprentissage. L'hypothèse est donc que des antagonistes de ces récepteurs pourraient avoir une action inverse [Froestl et coll., 2004].

Il existe cependant de nombreuses autres pistes qui ont été testées comme les inhibiteurs de kinases (qui participent à la régulation de l'assemblage de la protéine tau phosphorylée et des microtubules, mécanisme impliqué dans la maladie d'Alzheimer), et la thérapie génique.

Ainsi de nombreuses molécules ayant des stratégies thérapeutiques différentes sont en cours de développement à des stades plus ou moins avancés (tableau 6).

Tableau 6 : Etat des lieux de l'avancement des différentes stratégies thérapeutiques en 2009 [Checler et Buée, 2009]

Stade	Stratégie thérapeutique	Mécanisme ciblé
Abandonné	Immunothérapie active : AN-1792	Vaccin anti-A β intact
Phases I et II	Immunothérapie active	Fragments A β
Phases I à III	Immunothérapie passive	Anticorps monoclonal contre A β
Phase I	Fort développement	
	Inhibition/blocage de la β -sécrétase	Réduction de la production de A β
	Fort développement	
	Activation de l' α -sécrétase : Bryostatine 1	Activation de la protéine kinase C
Phase I, II	Inhibition/blocage de la γ -sécrétase	Réduction de la production de A β
	Fort développement	
Abandonné	Chélation des métaux lourds : Clotrimazole	Chélation du cuivre et du zinc pour réduire l'agrégation de A β
Phase II	Chélation des métaux lourds : PTB2	Chélation du cuivre et du zinc pour réduire l'agrégation de A β
Phase III négative	Anti-polymérisation : Tramiprosate (Alzhemed)	Mimétique de glycosaminoglycane
Phase III négative	Modulateurs de γ -sécrétase : α -flurbiprofène	Réduction de A β
		Enantiomère non stéroïdien : réduction de la production de A β 42
Activateurs des enzymes de dégradation du peptide amyloïde.		

5. Les Coûts de la maladie

Le coût lié à cette maladie est très important. En incluant les soins sociaux, cette maladie est en tête en terme de dépenses [Samaoli, 2000].

La maladie d'Alzheimer est considérée comme une affection longue durée. De ce fait, les coûts directs liés à cette pathologie sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie. On estime que la dépense moyenne pour la prise en charge d'un patient est de 22 000 euros par an, soit une charge annuelle de 18.8 milliards d'euros (moitié pour l'Etat et moitié pour les familles). Ces dépenses correspondent à 0.6 % du PIB, et atteindront probablement 1.8 % en 2040. Mais il existe également des coûts indirects, principalement dus à la perte de productivité consécutive à l'arrêt partiel ou total du travail du patient ou de l'aidant [Selmès, 2011].

Leur famille : Chaque malade d'Alzheimer coûte en moyenne 1 000 euros par mois à sa famille. [Katchadourian, 2011] Mais ces coûts varient selon le stade de la maladie et principalement avec la perte d'autonomie. Il existe des aides financières partielles comme l'APA

(Allocation personnalisée d'Autonomie versée par les Conseils Généraux) qui est une aide de l'Etat.

Décomposition des coûts :

- ✓ diagnostic : examen de départ mais également les examens réalisés pour le suivi du malade.
- ✓ traitement
- ✓ Le maintien à domicile : même si celui-ci est moins coûteux que l'hébergement en centre spécialisé, il est source de dépenses avec notamment l'adaptation du logement afin d'assurer la sécurité et le confort du malade. Ce maintien nécessite aussi des services à domicile pour assurer les soins du patient.

L'accueil temporaire de jour dans un EHPAD (Etablissement Hospitalier pour Personnes Agées Dépendantes) permet entre autre la prise en charge non médicamenteuse du malade en proposant de nombreuses activités ayant pour but de stimuler de diverses façons les fonctions cognitives des patients.

Le coût pour l'accueil de jour est soumis à variation selon les établissements et la localité. Les prix s'échelonnent entre 17 et 62 € par jour, en fonction notamment de la localité de l'établissement.

L'hébergement dans une maison de retraite médicalisée.

Lorsque le patient n'est plus assez autonome pour rester à son domicile, des structures adaptées à la maladie Alzheimer prennent le relais. Mais ces structures ne sont pas prises en charge intégralement par l'assurance maladie. Seuls les tarifs liés aux soins sont pris en charge, pour les tarifs liés à la dépendance (aides aux actions de la vie courante), l'APA peut prendre en charge tout ou partie de ces frais. Cependant, il reste les coûts liés à l'hébergement qui restent intégralement à la charge du patient ou de sa famille [LECMA, 2012].

6. Le plan Alzheimer

La prise en compte de la problématique budgétaire et sociétale de la maladie d'Alzheimer a donné naissance au Plan Alzheimer 2008-2012 à la suite de sa qualification en 2007 de « grande cause nationale ». Il a été lancé le 1er février 2008 par le président de la République Nicolas Sarkozy sur la base des travaux de la Commission présidée par le Professeur Joël Ménard remis le 8 novembre 2007. Ce plan prévoyait un effort budgétaire de 1,6 milliard d'euros autour de

trois volets : le soin, l'accompagnement et la recherche (200 millions d'euros pour le soin et 1,2 milliard pour le médico-social). Et pour la recherche il s'agissait de débloquer 200 millions d'euros sur 5 ans pour permettre à la France d'accéder à la pointe de la recherche et trouver ou valider un test diagnostic ou un traitement.

Le but est de doter la France des structures adéquates pour accompagner et aider les malades et leurs proches.

De manière plus pratique, ce plan est composé de 44 mesures qui visent à permettre aux patients un meilleur accès aux dispositifs de diagnostic, une meilleure coordination et prise en charge et un meilleur accompagnement des aidants [Charazac, 2012].

Il est découpé en 3 grands thèmes avec chacun différents objectifs :

Améliorer la qualité de vie des malades et des aidants

Objectif n°1 : Apporter un soutien accru aux aidants

Objectif n°2 : Renforcer la coordination entre tous les intervenants

Objectif n°3 : Permettre aux personnes atteintes et à leurs proches de choisir le soutien à domicile

Objectif n°4 : Optimiser le parcours de soins

Objectif n°5 : Améliorer l'accueil en établissement pour une meilleure qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer

Objectif n°6 : Valoriser les compétences et développer les formations des professionnels

Connaître pour agir

Objectif n°7 : Fournir un effort sans précédent pour la recherche

Objectif n°8 : Organiser un suivi épidémiologique

Se mobiliser pour un enjeu de société

Objectif n°9 : Informer et sensibiliser le grand public

Objectif n°10 : Promouvoir une réflexion et une démarche éthique

Objectif n°11 : Faire de la maladie Alzheimer une priorité européenne

[Plan Alzheimer, 2012]

Le bilan de ce plan aujourd'hui est plutôt positif, ce qui a incité les pouvoirs publics en septembre 2012 à prolonger ce plan et à procéder à son évaluation pour en améliorer l'efficacité ainsi que l'élargissement aux autres maladies neurodégénératives.

Nous avons vu à travers cette première partie, que la maladie d'Alzheimer est une pathologie très complexe dont la physiopathologie n'est à ce jour pas totalement élucidée. Bien que des progrès importants aient été menés ces dernières années pour comprendre et soigner cette maladie, il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de cette pathologie et l'efficacité des traitements actuellement sur le marché (uniquement symptomatiques) est fortement discutée.

Il semble évident que le développement de nouvelles thérapies, visant de nouvelles cibles, dans ce domaine est nécessaire.

Les biomarqueurs pourraient être des outils intéressants pour aider au développement de nouvelles molécules dans cette pathologie en permettant un diagnostic à des stades plus précoces de la maladie et un suivi plus rapide des effets d'une molécule lors des études cliniques.

Mais le manque de connaissances amène de nombreuses difficultés tout au long du développement de nouvelles molécules dans l'indication de la maladie d'Alzheimer.

2ème partie : Le développement des médicaments et les difficultés dans le cas de la maladie d'Alzheimer

Les traitements actuellement disponibles ne permettent pas de prévenir la maladie d'Alzheimer mais seulement d'améliorer temporairement les symptômes liés à la pathologie. De nombreux espoirs reposent alors sur des avancées thérapeutiques portées par une recherche dynamique. Actuellement de nombreuses molécules sont en cours de développement clinique (de la phase I à III) (tableau 7). Tout est mis en œuvre par les chercheurs et les industriels pour trouver des médicaments contre la maladie d'Alzheimer. Mais, c'est une pathologie très complexe résultante d'interactions et de réactions en cascade. Cela représente un véritable défi pour contrer la progression inexorable de la maladie dans une population vieillissante [Leem, 2012].

Tableau 7 : Produits en développement dans l'indication de la maladie d'Alzheimer (novembre 2012) [Mullane et Williams, 2012]

Molécule	Mécanisme : Effets	Avancement
AC-1204	Amélioration de la fonction mitochondriale via l'induction de la cétose	Phase II
ACI 091	Inhibiteur de BACE1 (β -Sécrétase)	Phase II
ACC-001	Vaccin A β	Phase II
Affitope AD02	Vaccin A β	
α-Tocopherol	Vitamine E	Phase III
AZD 1336	Agoniste nicotinique $\alpha 4\beta 2$	Phase II
BAN2401	Anticorps monoclonal humanisé ciblant les protofibrilles A β	Phase I
Bexarotene	Agoniste RAR (récepteur de l'acide rétinoïque) : modulation de l'apoptose	
Avagacestat (BMS-708163)	Inhibiteur de γ -sécrétase	Phase II
CAD 106	Vaccin A β	Phase II
CTS-21116	Inhibiteur de BACE1	Phase I
Curcumin	Neuroprotection	Phase II
Crenezumab	Anticorps humanisé ciblant A β_{40} /A β_{42}	Phase I / II
Dapsone	Anti-inflammatoire	Phase II
DHA	Omega 3	Phase III

EHT 0202	Activateur de α -sécrétase	Phase II
ELND005	Inhibiteur de la formation d'oligomères d'A β	Phase II
Etanercept	Antagoniste de TNF- α	Phase II
EVP-6124	Agoniste des récepteurs nicotiques $\alpha 7$	Phase III ?
Exanatide	Agoniste GLP1	Phase II
Gammagard	IV immunoglobuline	Phase III
Gantenerumab	Anticorps monoclonal humanisé ciblant A β_{1-11}	Phase II/III (phase prodromique)
GSK933776	Anticorps monoclonal humanize (IgG1) contre le N-terminal d'A β	Phase I
Insuline Intranasale	Agoniste des récepteurs centraux de l'insuline	Phase II
Liraglutide	Analogue de GLP1	Phase II
Lu AE58054	Antagoniste 5-HT $_6$	Phase II
MK 8931	Inhibiteur de BACE1	Phase I/II
NIC5-15	Sensibilisateur à l'insuline	Phase II
Nicotinamide	Modulateur de l'activité/stabilité des microtubules	Phase II
PBT2	Inhibiteur métallo-dépendant de l'aggrégation Modulateur de la production de TNF α	Phase II
Reservatrol	Neuroprotecteur / Activateur de SIRT1	Phase III
Ro 5313534	Agoniste des récepteurs nicotiques $\alpha 7$	Phase II
SB-742457	Antagoniste 5-HT $_6$	Phase II
Simvastatin/Statins	Inhibiteur de l'HMG-CoA reductase	Phase II/III (negatives)
Solanezumab	Anticorps monoclonal humanisé ciblant A β_{16-24}	Phase III
T-817MA	Neurotrophique / Neuroprotecteur	Phase II
Thalidomide	Immunomodulateur	Phase II
TRx-0237/LMTX	Inhibiteur de l'aggrégation de Tau	Phase I
UB311	Vaccin A β	Phase I
V950	Peptide N-terminal A β conjugué avec l'ISCO-MATRIX®	Phase I
Valsartan	Bloqueur des récepteurs Angiotensine	Approuvé (dans l'hypertension artérielle, pas dans la maladie d'Alzheimer))

L'autre limite des traitements actuels est le nombre important de non répondeurs, cela laisse un grand nombre de patients sans traitement efficace même au niveau symptomatique. Ce qui explique le développement d'une part des traitements à visée curative et d'autre part le développement en parallèle de molécules à visée symptomatique (moins coûteux car moins complexes à développer).

Aujourd'hui de nombreuses molécules sont développées par les industries pharmaceutiques, on en dénombrait 72 en avril 2011 dont 90% visant comme cible thérapeutique le peptide A β [Leem, 2011], les 10% restants regroupant un grand nombre de cibles thérapeutiques différentes. Mais, pour l'instant, toutes ces stratégies ont échoué lors de leur développement et n'arrivent donc pas sur le marché. En effet, il existe de nombreux obstacles lors du développement de ce type de traitement.

Il faut donc apprendre et se servir des expériences passées pour que les futures études soient effectuées dans les meilleures conditions possibles et que les chances de succès soient optimales.

Trois types de traitement peuvent être développés dans l'indication de la maladie d'Alzheimer mais leur utilité et efficacité dépendront de la progression de la maladie chez l'individu (figure 16) :

- Les traitements préventifs : stade très précoce (pas de symptomatique ni de variation au niveau des biomarqueurs du LCR)
- Les traitements ayant un impact sur la physiopathologie de la maladie.
- Les traitements symptomatiques : stade avancé de la maladie.

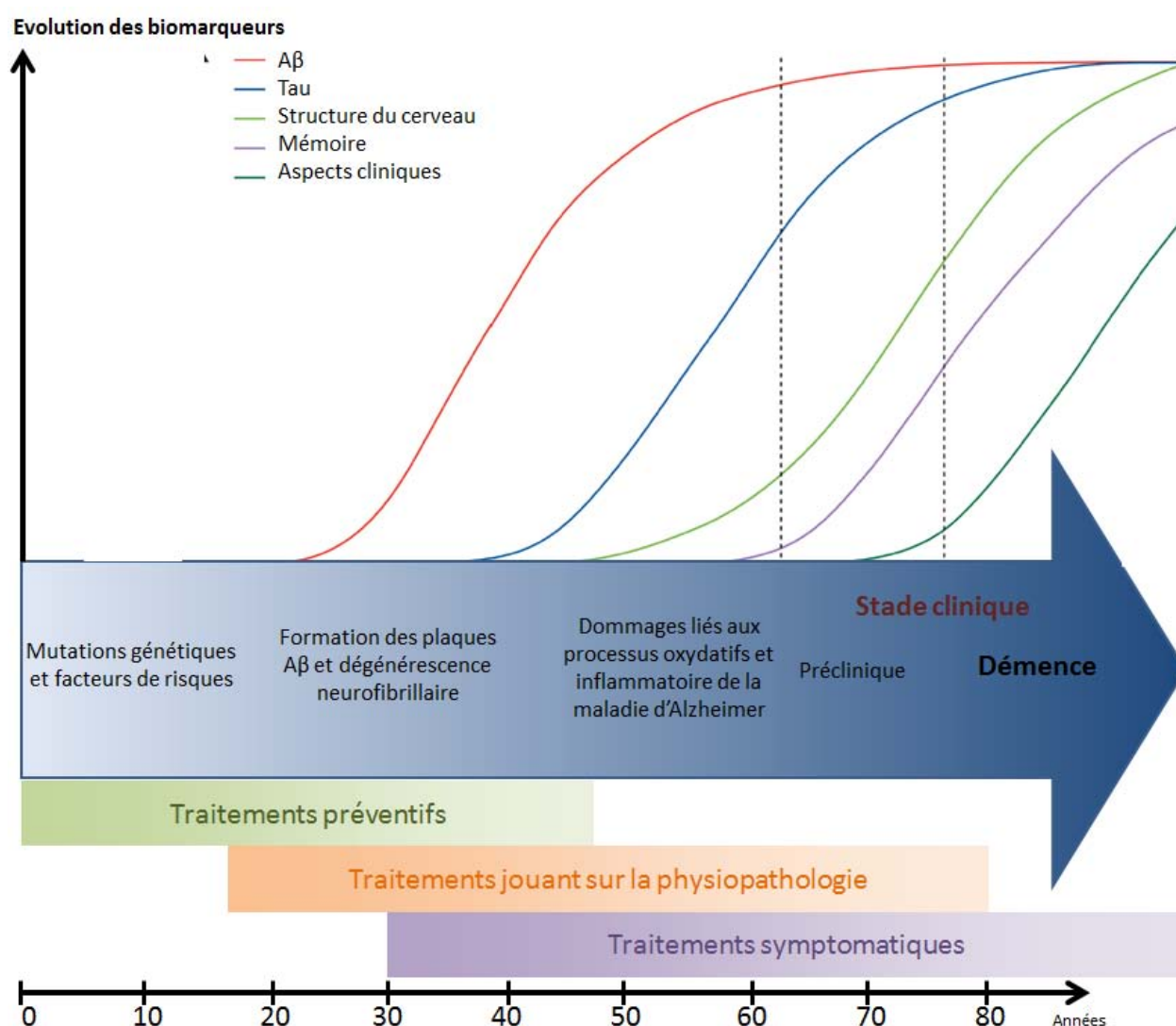


Figure 16: Stratégie thérapeutique en fonction de la progression de la maladie d'Alzheimer [Trojanowski et Hampel, 2011]

Nous tenterons dans cette partie de voir les différentes étapes du développement d'une nouvelle molécule de sa découverte vers sa commercialisation et les difficultés propres à l'indication de la maladie d'Alzheimer.

1. Recherche et développement

1.1 Historique

Il est difficile de déterminer le moment historique de la création de la recherche biomédicale, tout au moins tel qu'on l'entend aujourd'hui. Depuis l'Antiquité, les médecins ont tiré des conclusions de leurs pratiques médicales, et leurs stratégies thérapeutiques ont toujours été basées sur les connaissances acquises de cette façon [Rodríguez-Arias, 2004].

Le concept des essais cliniques est, en effet, assez ancien. Il a été introduit et formalisé par le philosophe et médecin Perse Avicenne en 1025 apr. J-C dans son ouvrage encyclopédique de médecine médiévale. Dans cet ouvrage, Avicenne a établi les règles de l'expérimentation des médicaments et a écrit un guide précis pour la pratique expérimentale dans le but de découvrir et de prouver l'efficacité des médicaments et des substances.

En 1747, l'un des premiers et plus célèbres essais cliniques standardisé a été mené par James Lind pour prouver l'efficacité des agrumes contre le scorbut. Dans cette étude l'effet de différentes substances allant du vinaigre au cidre a été comparé sur des groupes de marins atteints de scorbut. Les sujets sont sélectionnés sur l'homogénéité de l'aspect clinique. Tous les sujets sont placés dans le même environnement et dans les mêmes conditions, de nourriture notamment, puis répartis en 6 groupes d'effectif égal recevant chacun l'un des traitements. Le résultat est la découverte que le groupe ayant reçu des oranges et des citrons s'est rétabli du scorbut en 6 jours. C'est la première étude épidémiologique, étiologique et expérimentale répondant à la définition actuelle d'un essai clinique. Cependant l'étude présente quelques faiblesses, dues à la méthodologie de l'époque qui présentait certaines limites.

Au siècle suivant, la critique de la méthode cartésienne introduit le concept d'expérimentation, qui permet de réduire la complexité d'un phénomène en maîtrisant les paramètres explicatifs provoqués et formellement observés [Chippaux, 2004]. A partir de là, une méthodologie plus précise va se mettre progressivement en place.

La bioéthique, quant à elle, est née d'une réflexion sur les conséquences de la révolution biologique et génétique sur l'homme et du choc provoqué par la révélation des expériences nazies (Code de Nuremberg 1947). La bioéthique pose la question de la responsabilité morale des médecins et des scientifiques dans la recherche et ses applications. Les progrès rapides de la recherche permettent de lutter contre les maladies et les handicaps ; mais chacun de ces progrès est susceptible d'avoir des implications nouvelles sur les personnes. La révolution thérapeutique et biologique s'annonce riche de bienfaits, mais elle est aussi susceptible d'entraîner des dérives. Les médecins, les malades et leur famille, les organisations internationales, les comités d'éthique et le législateur sont conduits à s'interroger sur les risques ou les incidences des progrès réalisés pour les générations futures. Certains grands principes guident la bioéthique : droit au respect de la vie, sauvegarde de la dignité humaine et la responsabilité individuelle et sociale.

En 1964, à Helsinki, l'Association Médicale Mondiale s'est réunie en vue d'améliorer les conditions d'acceptabilité de la recherche sur l'être humain. Cette réunion a abouti sur un texte devenu fondamental en ce qui concerne l'éthique de la recherche sur l'être humain : la Déclaration d'Helsinki applicable au médecin a été actualisée depuis 1964. Elle énonce plusieurs principes : la compétence du chercheur, le respect du principe de précaution, l'obligation de soumettre préalablement tout protocole expérimental à un comité indépendant, le respect de la dignité de la personne dans le cadre de toute recherche biomédicale, le consentement libre et éclairé du sujet sur lequel est pratiquée une expérimentation [Assemblée Nationale, 2012].

Ces textes ont pour but de protéger la dignité et la sécurité des personnes se prêtant à la recherche biomédicale.

Ainsi au fur et à mesure des textes qui sont parus après la déclaration d'Helsinki, les essais cliniques se sont vus de plus en plus réglementés. On a, en France, la loi Huriet de 1988 qui régit les recherches biomédicales avec comme principaux points la protection des personnes, l'appréciation du rapport bénéfice/risque, la nécessité de l'information et du consentement des personnes. Puis on a la loi d'Orientation de la Santé Publique de 2004 (issue du référentiel mondial ICH et la directive européenne 2001/20/CE).

1.2 De la découverte à la clinique

Lorsqu'une nouvelle molécule est découverte, elle est d'abord mise au point dans un laboratoire (*in vitro*), et testée *in vitro* puis *in vivo* chez l'animal : c'est la recherche préclinique.

Si les résultats de ces tests se révèlent favorables (pharmacologie, toxicologie, pharmacologie de sécurité), on peut alors envisager de proposer à des personnes (saines ou malades) de participer, avec leur accord, à son évaluation : c'est le développement clinique.

Pour garantir la sécurité des malades et la rigueur scientifique, le développement clinique comprend plusieurs étapes qui sont chacune destinées à recueillir des informations spécifiques sur le nouveau traitement (figure 17).

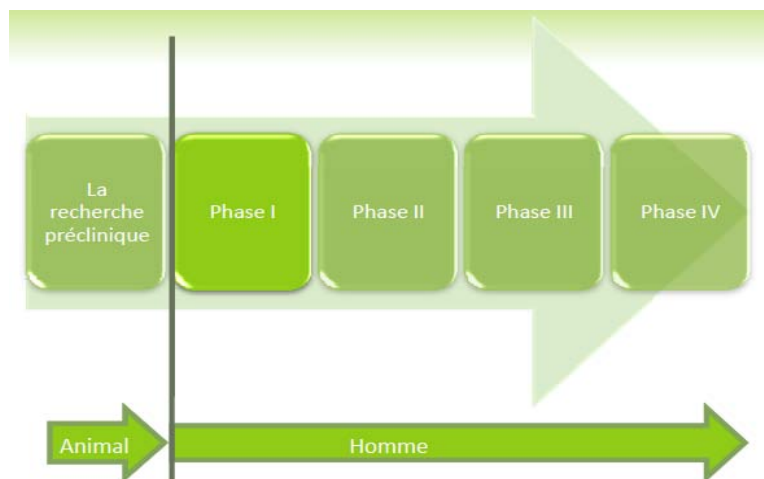


Figure 17 : Les différentes phases du développement

1.2.1 Pré clinique

Le développement des médicaments passe obligatoirement par la recherche pré-clinique. C'est une phase de tri sévère à partir de plusieurs dizaines de candidats. A partir d'expériences menées d'abord *in vitro*, puis sur l'animal, elle permet de s'assurer que la molécule étudiée possède bien tous les pré-requis nécessaires, avant les premières administrations chez l'homme. Ces pré-requis s'expriment d'abord en termes d'absence de toxicité à la fois *in vitro* et chez l'animal (plusieurs espèces). Ils supposent également d'avoir pu vérifier chez l'animal, les pouvoirs thérapeutiques potentiels de la molécule [Jolly et coll., 2009]. Lors de ces études on utilise des modèles animaux spécifiques en lien avec la pathologie étudiée.

Il existe différents types d'études pré clinique :

- études de pharmacologie (effets « attendus » sur une fonction physiologique ou sur une pathologie) : *in vitro* (cultures de cellules neuronales en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer) et *in vivo* dans les modèles animaux
- études de toxicologie et de manifestations indésirables
- études de pharmacocinétique (devenir de la molécule dans l'organisme au cours du temps)

Toutes ces études permettent de générer suffisamment d'informations sur la sécurité, le comportement cinétique et métabolique de la molécule pour démontrer aux Autorités (Agences, Comités d'Ethique Cliniques) l'absence de toxicité et d'effets indésirables importants, ce qui est le minimum requis pour que la molécule puisse être administrée à l'homme.

1.2.1.1 Le système nerveux central

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, mais également dans les pathologies qui touchent le SNC, un des obstacles rencontré lors du développement est dû à la localisation de la maladie. En effet, pour agir, les médicaments doivent atteindre leur cible au niveau du système nerveux. Or le mode d'administration des médicaments (et le plus confortable pour les patients surtout pour des traitements au long court) conduit le médicament dans la circulation sanguine périphérique. Il faut alors que la molécule soit capable de passer la barrière hémato-encéphalique pour atteindre son site d'action.

Les molécules qui peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique des animaux lors des essais précliniques ne passeront pas forcément celle de l'homme, elles ne pourront alors pas agir sur leur cible thérapeutique. Ainsi l'efficacité peut varier car la molécule peut atteindre ou non sa cible, ou y arriver à des concentrations différentes, ce qui aura une influence sur la pharmacologie et sur la toxicité du produit. Au niveau de cette barrière de nombreux échanges par différents mécanismes ont lieu ce qui peut influencer sur la pharmacodynamie de la molécule (figure 18).

Il faudra donc prendre des précautions à cet égard lors de la première administration à l'homme.

BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE

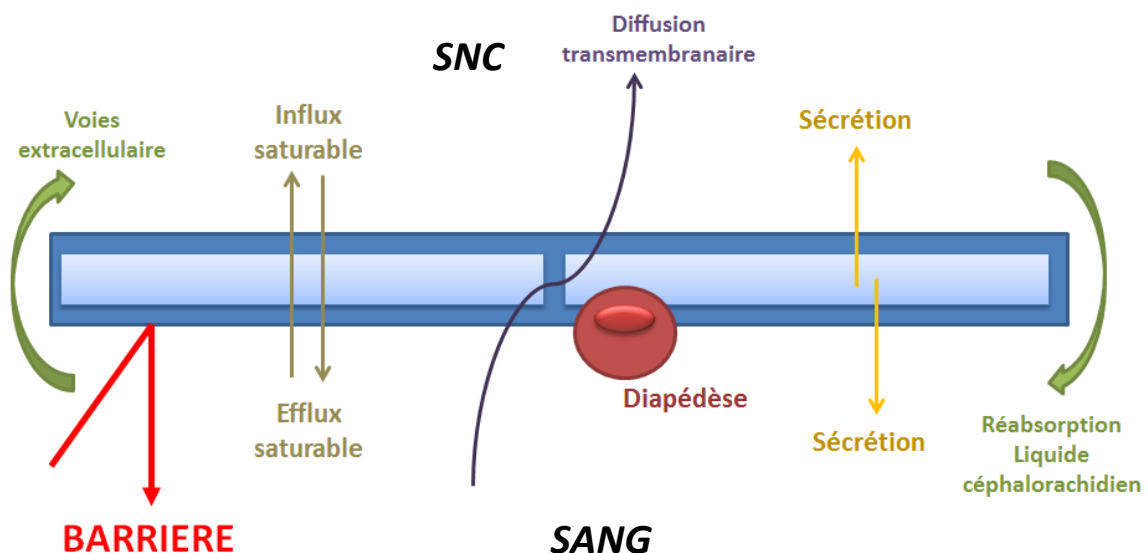


Figure 18 : La barrière hémato-encéphalique et ses différents mécanismes de passages [Banks, 2012]

De plus, la pharmacocinétique au niveau du système nerveux central est différente entre les études cliniques et les études précliniques. Ceci est dû à des différences dans la taille du cerveau, la myélinisation et les mécanismes de transport. [Bateman et Klunk, 2008]

Pour évaluer la capacité des molécules à passer cette barrière on a recours à des modèles *in vitro*. L'un des principaux modèle est constitué de cellules endothéliales cérébrales immortalisées [Greenwood et coll., 1996] de rat ou souris, maintenant en culture un phénotype très proche de celui de la barrière hémato encéphalique (co-culture de cellules endothéliales cérébrales avec des astrocytes primaires de part et de d'autre de filtres semi-perméables (figure 19))[Couraud, 2002]. Ce qui permet d'éliminer rapidement les molécules ne pouvant pas franchir cette barrière. D'autres modèles existent comme la culture mixte de cellules de capillaires endothéliaux bovins et d'astrocytes de rats [Takata et coll., 2013].

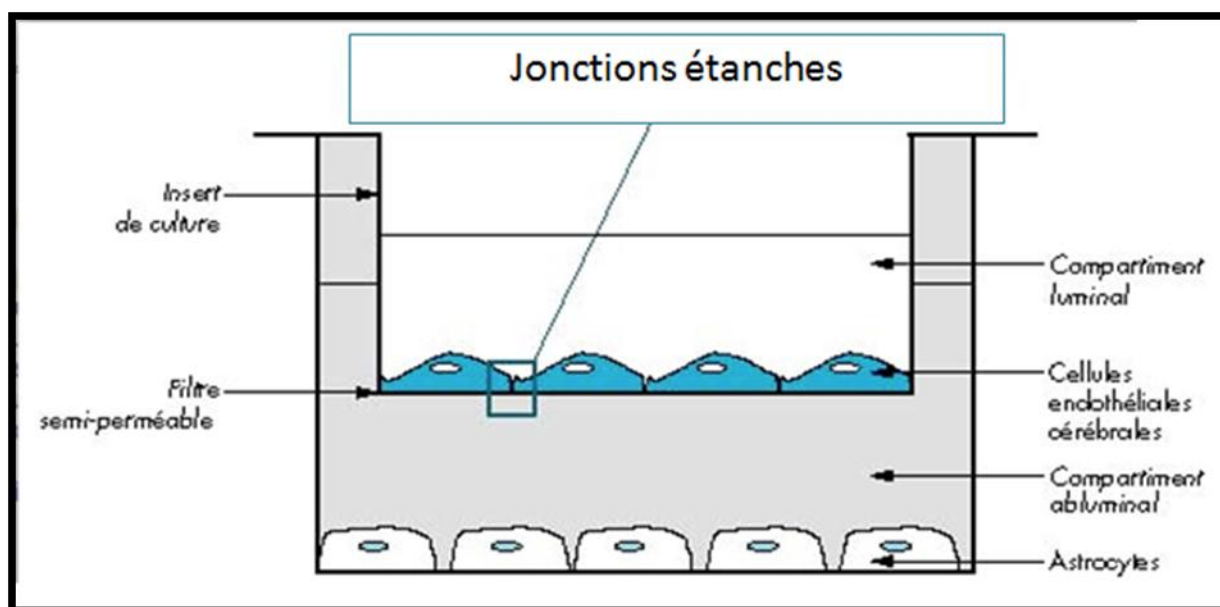


Figure 19 : Modèle *in vitro* de Barrière hémato encéphalique [Couraud, 2002].

1.2.1.2 Modèle *in vitro*

Pour les molécules à visée symptomatique, on se base principalement sur l'étude des réseaux neuronaux au niveau de tranches d'hippocampe.

Concernant notamment l'évaluation des molécules ayant un impact sur la physiopathologie, les deux principaux modèles *in vitro* de la maladie d'Alzheimer sont :

- ✓ Le modèle A β : il s'agit de tranches d'hippocampe (principalement issu de rongeur) qui permettent notamment de travailler sur la potentialisation à long terme (mécanisme impliqué dans la mémoire) grâce à des techniques telles que l'électrophysiologie. Les cultures de neurones (principalement issus de rongeur) auxquels on ajoute du peptide A β (qui inhibe la potentialisation à long terme) peuvent également être utilisées [Walsh et coll., 2002]. Mais les résultats sont très variables.
- ✓ Le modèle tau : pour produire une hyperphosphorylation de tau on ajoute du glutamate dans les cultures de neurones.

Les modèles de potentialisation à long terme, par exemple, ont permis de montrer par électrophysiologie que les médicaments comme la Galantamine favorisaient cette potentialisation et pouvaient de ce fait avoir un impact sur la mémoire [Moriguchi et coll, 2009]. De plus d'autres modèles ont pu mettre en évidence la protection offerte par la Galantamine, le Donépézil et la Rivastigmine contre la toxicité du peptide A β induite dans la lignée de cellules de neuroblastome humain SH-SY5Y [Arias et coll., 2005] ou sur d'autres types cellulaires. En effet, le peptide A β provoque la mort neuronale, mais l'ajout d'inhibiteur d'acétylcholinestérase au milieu de culture permet d'augmenter la viabilité et donc limite les effets toxiques de ce peptide (figure 20) [Noh et coll., 2009]. Mais ces résultats n'ont pas été confirmés en clinique.

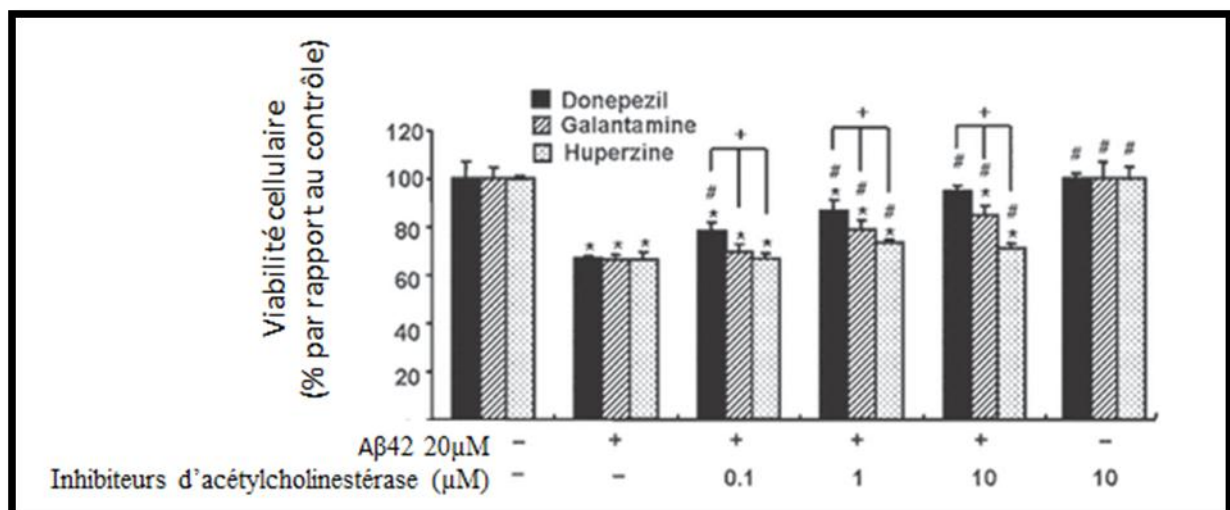


Figure 20 : Evaluation de la viabilité cellulaire (sur des cultures de neurones corticaux exposées au peptide A β) [Noh et coll., 2009]

Ces modèles permettent d'effectuer les premiers tests de nombreuses molécules, de mettre en évidence les dysfonctionnements cellulaires ou encore de voir l'interaction entre les différentes cellules.

1.2.1.3 Les modèles animaux

En recherche biomédicale, un modèle animal est un modèle permettant l'étude des données de référence sur la biologie ou le comportement, ou chez lequel on peut étudier un processus pathologique spontané ou induit, celui-ci ayant un ou plusieurs aspects communs avec un phénomène équivalent chez l'humain ou d'autres espèces animales.

Ces modèles sont indispensables pour évaluer les thérapeutiques avant leur passage en développement clinique afin de s'assurer de leur efficacité et de leur sécurité. Lors de cette étape, les chercheurs ont recours à de nombreuses espèces comme la drosophile, le nématode, la souris et le rat, ainsi que le lapin, le chien, le microcèbe et le chimpanzé [Sang et Jackson, 2005][Link, 2005][Woodruff-Pak et Trojanowski, 1996][Adams et coll., 2000]. Mais ce sont les modèles murins qui sont les plus utilisés. Ils sont plus faciles à manipuler et à entretenir. Leur génome est plus facile à appréhender pour les approches de modifications génétiques, et il est relativement proche de celui de l'homme au niveau structural (par exemple cela facilite l'insertion de gène humain au niveau du génome murin) [Gearing et coll., 1994][Bons et coll., 2006].

On peut tester sur ces modèles les variables d'intérêts et ils fournissent également un cadre permettant d'interpréter les données issues des expérimentations ainsi que de générer de nouvelles questions [Mc Donald et Overmier, 1997]. Ils permettent ainsi de tester un grand nombre d'hypothèses dans le but de trouver une molécule intéressante.

Et ils aident également à valider les tests de diagnostic.

Les modèles animaux visant à étudier les maladies humaines ont émergé dans les années 1800 et ont connu une impulsion majeure au cours des dernières décennies.

Les qualités d'un modèle animal

Les modèles doivent présenter de préférence certaines qualités et ils doivent notamment être heuristiques, c'est à dire être pratiques, simples et rapides à utiliser. Ils doivent également

présenter la symptomatique de la maladie humaine. Il faut qu'il existe un lien prédictif entre la réponse aux traitements du modèle animal et celle de la pathologie humaine.

Dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, on cherche à obtenir un modèle qui montrerait une accumulation des plaques A β au niveau cérébral mais aussi tous les autres aspects de la maladie, tout en aboutissant à la perte neuronale entraînant au niveau clinique des troubles de la mémoire et du comportement [Scorer, 2001]. Mais pour ce faire, il faudrait une parfaite connaissance de la pathologie chez l'homme.

Les modèles actuels

Les modèles permettant de tester les médicaments sont issus des connaissances déjà établies, c'est pourquoi chez les premiers modèles animaux, on induisait uniquement dans leurs cerveaux un déficit en neurotransmetteurs ou neuromodulateurs d'abord avec des substances antagonistes puis par des ablations ou destructions de structures (au niveau du cortex par exemple). L'évolution de ces modèles avec l'essor des connaissances génétiques et transgéniques permet de se rapprocher de la pathologie humaine avec par exemple des modèles présentant soit des mutations sur le gène de l'APP soit sur celui de la protéine Tau, ou encore sur ces deux gènes.

On distingue donc trois différents types de modèles animaux :

- les modèles naturels

Plusieurs animaux, comme les chiens, les chats, les moutons, les microcèbes et certains primates non humains développent spontanément des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer liée à l'âge (développement de plaques, de taupathies pour certaines espèces, pouvant être accompagné d'un déclin cognitif) [Van Dam et De Deyn, 2011].

Ces dernières années, les chiens ont été considérés comme un modèle animal intéressant et utile pour la maladie d'Alzheimer en raison de la proximité du vieillissement de leur cerveau à celui de l'homme. En effet, on retrouve dans cette espèce un dépôt spontané du peptide A β lié à l'âge. Ils peuvent donc être utilisés pour étudier la réduction de la charge A β et l'amélioration cognitive qui en découle, suite à l'administration de nouveaux traitements.

- les modèles interventionnels

Ces modèles sont basés sur le fait que l'introduction de substances pharmacologiques, chimiques dans le cerveau ou l'induction des lésions dans des régions spécifiques du cerveau peut reproduire certaines des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

De nombreux modèles impliquent l'introduction de peptides A β dans le cerveau, d'autres impliquent une intervention chimique comme l'amnésie induite par la scopolamine, l'introduction de l'inflammation par des endotoxines ou des interférences avec le métabolisme du cerveau.

Les principaux inconvénients de ces modèles reposent sur le manque de spécificité des lésions, leur incapacité à mimer la progression de la maladie et les aspects globaux de la maladie [Yamada et Nabeshima, 2000]. C'est pourquoi, ils ne peuvent pas aider dans l'élucidation des mécanismes physiopathologiques. Ils sont donc utiles dans l'évaluation des traitements symptomatiques ou correctifs, mais pas pour celles qui visent à modifier, ralentir ou stopper la progression de la maladie.

- les modèles transgéniques

Il s'agit d'animaux dont le patrimoine génétique a été modifié par l'homme. La technologie transgénique (inclusion d'un gène étranger chez les animaux) fournit l'opportunité unique pour reproduire la forme familiale de la maladie d'Alzheimer par une technique de transfection d'une protéine mutante de précurseur amyloïde humaine (APP).

Pour obtenir des lésions issues de la cascade amyloïde ou de la phosphorylation de tau, on a plus souvent recours à des animaux transgéniques : souris surexprimant les protéines APP, PS1, PS2, Tau, ApoE 4... (figure 21). Malgré les modifications génétiques induites par l'homme, ces modèles présentent moins de différences physiopathologiques et moins d'influences sur les conditions expérimentales (pas d'injection quotidienne ou d'invasion chez l'animal) en comparaison avec les modèles non transgéniques où par exemple on a recours à l'injection de fragments A β pathologiques [Yamada et Nabeshima, 2000].

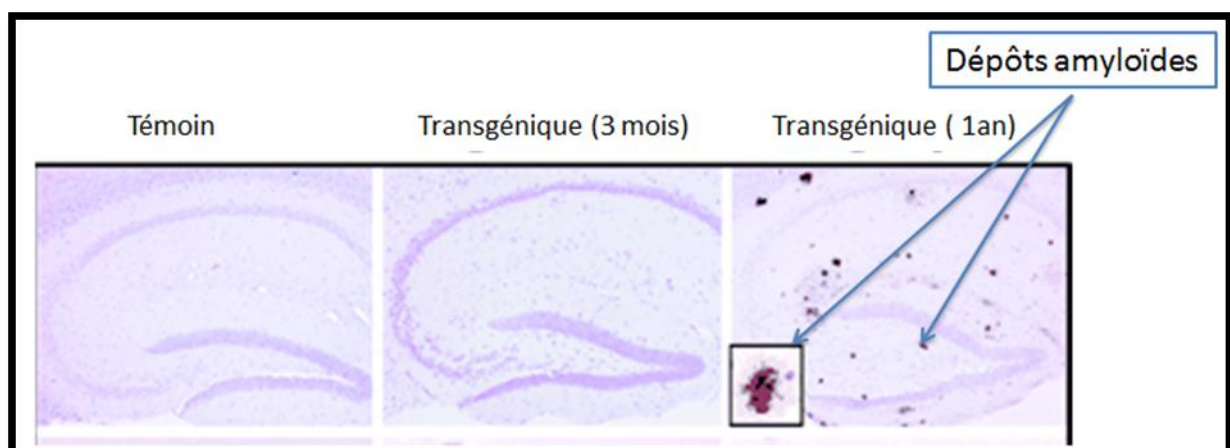


Figure 21 : Différence hippocampique entre des souris témoins et des souris transgéniques surexprimant l'APP [Jin et coll., 2004].

Les souris transgéniques ont largement été utilisées et ont facilité notre compréhension des mécanismes moléculaires associés aux dépôts amyloïdes et leurs effets sur le réseau neuronal et les synapses qui jouent un rôle important dans les fonctions cognitives [Laurijssens et coll., 2013].

L'une des limites de ce type de modèle est que les lésions induites ne sont pas issues du véritable processus étiologique de la maladie. On constate, par exemple, des différences de localisation de composition des plaques A β . De plus, les effets neurodégénératifs au niveau de l'hippocampe sont moins importants chez la souris que chez l'homme (après observation *post mortem*) [Arendash et coll., 2001]. De même, chez les souris surexprimant de l'APP muté, l'augmentation doit atteindre des quantités au moins huit fois supérieures à la normale pour voir le développement des plaques amyloïdes alors qu'une augmentation de 50% est suffisante chez l'homme [Duff et Suleman, 2004].

Ainsi de nombreux modèles animaux mimant certains aspects de la maladie sont disponibles. Mais leur principal problème est qu'ils ne présentent pas simultanément toutes les facettes de la maladie. Par exemple, ceux modélisant la taupathie ne développent pas conjointement l'accumulation des plaques amyloïdes. Des modèles murins transgéniques mixtes ont de ce fait été développés (modèle APP et Tau mutés, modèle APP et Tau mutés + PS1 *knock in*) [Oddo et coll., 2003].

Cependant, ces modèles où l'on induit la maladie sont moins prédictifs que le modèle la développant spontanément notamment pour la transposition des résultats chez l'homme.

Malgré tout, leurs utilisations, bien raisonnées peuvent aider à la compréhension du processus physiopathologique de la maladie et au développement des futurs médicaments. Le choix du modèle peut alors dépendre du mécanisme d'action de la molécule étudiée [Tayebati, 2006].

Transposition des résultats chez l'homme

Il y a un certain nombre de problèmes concernant la transposition chez l'homme.

Tout d'abord cette transposition est compliquée pour une raison simple, qui est la spécificité d'espèces. Ceci ne peut absolument pas garantir qu'une molécule efficace et bien tolérée chez les animaux le soit également chez l'homme. En effet, l'espèce humaine présente des spécificités et différences tout comme celles entre animaux (par exemple, les fonctions réalisées par le cerveau du rongeur ne seront pas les mêmes que chez le primate, bien que les mécanismes élémentaires à l'œuvre (de circulation de l'influx, de transmission et de traitement de l'information) soient très essentiellement identiques) [Gachelin, 2008].

Ensuite, on a souvent un seul aspect de la pathologie qui est mimé par les modèles. C'est pourquoi on tente de les combiner, ce qui complique inévitablement la compréhension des mécanismes et l'extrapolation vers l'homme notamment en ce qui concerne les thérapeutiques.

Une autre particularité est que cette maladie présente chez le sujet âgé résulte d'interactions complexes entre des changements biologiques, environnementaux et des facteurs sociaux. L'étude des modèles animaux permet d'observer les modifications biologiques, génétiques et physiologiques de ces maladies mais les autres facteurs sont très contrôlés ou ne présentent que peu d'influence chez les animaux (facteurs environnementaux et sociaux). En effet, ils ne développent pas naturellement avec l'âge, de manière « spontanée », les signes et les caractéristiques de la MA. On constate également qu'il n'y a pas d'interaction chez les animaux entre l'environnement et le métabolisme A β par rapport à l'homme où l'on observe une influence [Bateman et Klunk, 2008].

Pour pallier à ce problème, il faut utiliser les modèles les plus proches de l'homme pour les pathologies liées à l'âge. Sur ce point, les primates semblent être le modèle qui présente le plus de similitudes notamment par le fait de leur espérance de vie relativement longue surtout en comparaison avec les autres modèles mammifères disponibles. Cette espèce est donc proche de l'homme et présente de nombreuses similitudes. On observe, par exemple, une machinerie de l'APP qui est très proche de celle de l'homme en comparaison avec la souris [Epis et coll., 2010]. Mais l'utilisation de ces modèles est plus compliquée notamment en termes de temps et d'argent que l'utilisation des souris [Vanhooren et Libert, 2013].

L'utilisation des souris en préclinique semble donc indispensable surtout pour les étapes précoces de développement. Bien qu'elles diffèrent de l'homme en de nombreux points, et que leurs cerveaux soient moins complexes, elles présentent des similitudes au niveau cellulaire. De plus leur courte durée de vie, la rapidité de leurs cycles de reproduction et la connaissance complète du génome facilitant la manipulation génétique (notamment grâce aux découvertes récentes sur les différents gènes de susceptibilité et ceux causant la maladie) en font le modèle de prédilection pour tester les nouvelles thérapeutiques. Cependant la différence relative de durée des études par rapport à l'espérance de vie (2 ans) présente un biais important. Alors que les hommes sont traités pendant 1 an dans les essais cliniques, les souris, elles, reçoivent la molécule pendant 6 mois mais cela correspond à un quart de la vie [Laurijssens et coll., 2013].

Le principal problème de ces modèles murins est la différence avec le processus de vieillissement humain. Ainsi pour mimer la maladie, on a recours à des modifications génétiques pour qu'elles expriment le précurseur humain de la protéine B-amyloïde ou induisent une

altération au niveau des sécrétases pour obtenir la formation des plaques β -amyloïde selon la même cascade que celle observée chez l'homme [Spires et Hyman, 2005]. Mais cela ne règle pas totalement le problème. En effet, bien que le mécanisme de constitution des plaques soit le même que chez l'homme, les souris présentent un déclin cognitif avant l'apparition des plaques ce qui peut s'expliquer par la plus grande résistance de l'homme à l'excitotoxicité (destruction neuronale) ou le mode d'action différent du peptide A β dans le cerveau des rongeurs [Laferla et Green, 2012]. Il est vrai que l'expression d'un gène humain muté n'entraîne pas nécessairement la cascade pathogénique observée chez l'homme,

L'ensemble de ces points pourrait expliquer les échecs en clinique après de bons résultats chez l'animal.

L'interruption d'un des vaccins en développement (AN-1792), il y a quelques années, permet d'illustrer la difficulté de passer des études chez les animaux à celle chez l'homme. En effet, cette molécule qui après des études précliniques avait montré la réduction de la charge amyloïde dans le cerveau des souris a vu des essais cliniques arrêtés pour des raisons de toxicités (encéphalite et autres effets létaux). Ces effets étaient inattendus chez les patients car aucune alerte de ce type n'avait été mise en évidence lors du développement préclinique [Epis et coll., 2010].

De même pour le bapineuzumab, les résultats précliniques qui ont été obtenus chez la souris, montraient une réduction non seulement au niveau des plaques A β extracellulaires, mais aussi sur l'accumulation A β intracellulaire [Oddo et coll., 2004]. Ceci n'a pas été confirmé chez l'homme (pas d'améliorations sur les capacités cognitives et fonctionnelles).

La solution serait donc de réussir à développer un modèle capable de développer spontanément les pathologies liées à l'âge et donc la maladie d'Alzheimer avec l'ensemble des aspects que l'on retrouve chez l'homme. Ceci associé à des techniques d'évaluation plus sensibles et ayant une meilleure reproductibilité, qui permettraient le diagnostic et l'évaluation de la progression de la pathologie. Ainsi on facilitera les transpositions des nouvelles thérapeutiques du développement préclinique vers le développement clinique. Mais les méconnaissances sur l'étiologie de la forme sporadique de la pathologie rendent la tâche compliquée [Laferla et Green, 2012].

Certains chercheurs supposent même que la maladie d'Alzheimer ne serait pas une maladie à proprement parler mais un syndrome avec de nombreuses étiologies différentes ce qui rendrait encore plus difficile la mise au point d'un modèle animal reproduisant la maladie selon le même mécanisme que chez l'homme [Gilles et coll., 2001]. Si on suit cette hypothèse, il conviendrait alors de mettre au point non pas un modèle mais plusieurs modèles animaux différents selon le

mécanisme provoquant la maladie. Ceci suppose également qu'un médicament pourrait être efficace sur l'une des voies et donc sur un modèle et pas sur les autres.

Les critères d'évaluation dans les modèles animaux

Ils permettent de mettre en évidence des déficits liés à la maladie d'Alzheimer, mais aussi d'étudier les effets des produits en développement (en les comparant à des groupes témoins).

Ces évaluations sont réalisées chez des animaux sains, âgés, déficients, et sur des animaux traités [Dickson et coll., 1988].

L'histopathologie

Cette technique permet de mettre en évidence des changements caractéristiques de la maladie (plaques, lésions, ...).

On peut utiliser l'immunohistochimie (anticorps dirigé spécifiquement contre la protéine que l'on cherche à mettre en évidence comme l'A β) [Shankar et coll., 2009], ou encore par des colorations, de type rouge Congo, qui colorent les plaques A β [Wu et coll., 2012].

Ce type d'analyse a, par exemple, montré qu'il existait des changements liés à la maladie d'Alzheimer au niveau des neuropeptides et que la Mémantine luttait contre cet effet délétère [Ahmed et coll., 2004].

Ces techniques avaient, également, permis de mettre en évidence l'impact de la vaccination sur les plaques A β (figure 22)[Morgan et coll., 2000].

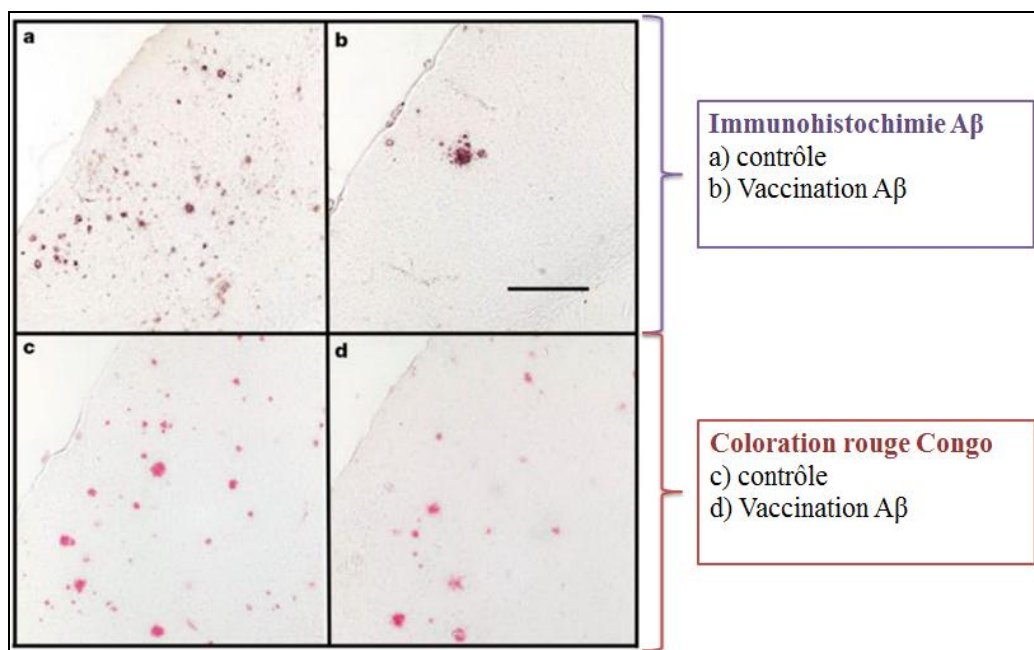


Figure 22 : Coupe de tissus (cortex frontal) de modèles murins transgéniques de la maladie d'Alzheimer [Morgan et coll., 2000]

Cognition

Plusieurs tests sont utilisés pour évaluer l'altération cognitive des animaux et le potentiel effet bénéfique des molécules. Ils permettent d'évaluer la mémoire épisodique et de travail qui sont celles touchées par la maladie d'Alzheimer.

✓ Le labyrinthe en Y :

Ce test a pour objectif d'évaluer la mémoire spatiale à court terme. Son principe est le suivant : les souris découvrent et explorent une première fois un labyrinthe en Y composé de 3 branches distinctes (figure 23), présentant des repères visuels mais dont l'un des bras est fermé. Après un court repos, les animaux sont replacés dans ce labyrinthe avec tous les bras accessibles. Le temps passé dans le nouveau bras est mesuré (les souris ont normalement un attrait naturel à explorer les environnements nouveaux). L'alternance spontanée entre les bras permet d'évaluer l'état de la mémoire spatiale. Ainsi les animaux présentant des déficits de mémoire spatiale auront un faible pourcentage d'alternance par rapport aux animaux sains [Lalonde et Chaudhuri, 2002].

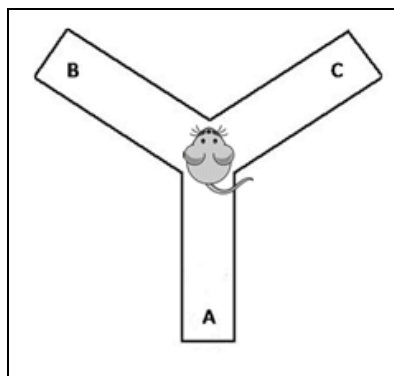


Figure 23: Représentation schématique du labyrinthe en Y

✓ Piscine de Morris –Navigation Spatiale. (figure 24).

Ce test permet d'évaluer la mémoire de travail : apprentissage et mémoire spatiale (dépendante de l'hippocampe) des rongeurs en analysant le temps nécessaire à l'animal pour trouver la plateforme dans une piscine circulaire et la distance parcourue. L'emplacement de départ de l'animal varie au cours de l'essai et il doit utiliser les indices spatiaux pour retrouver la plateforme fixe [Squire et Kandel, 2002]. Ces indices permettent à l'animal de se souvenir de son environnement, ce qui lui permettra après un apprentissage de trouver plus rapidement la plateforme. La latence pour la retrouver dépendra de sa capacité cognitive [Baldi et coll, 2005].

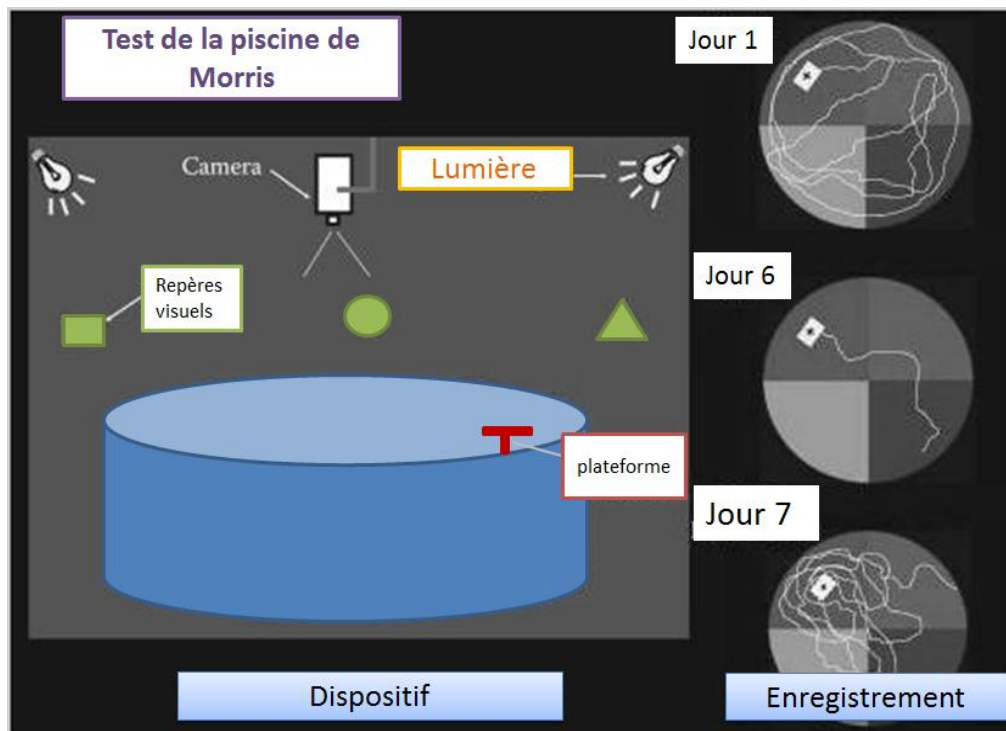


Figure 24: Piscine de Morris [Terry, 2009] : Jour 1 à 6 apprentissage, jour 7 retrait de la plateforme (on constate alors un fort tropisme pour le lieu où se trouvait la plateforme)

Il existe d'autres tests pour évaluer la mémoire et l'apprentissage : le test de reconnaissance d'objet, le labyrinthe radial, labyrinthe de Barnes...

L'intérêt de ces tests est d'évaluer de nouvelles molécules et de comparer ces résultats à ceux des animaux contrôles (non traités par la molécule). Ainsi on obtient une première information sur leur activité et potentiel thérapeutique, mais ces tests ne permettent pas de statuer clairement sur le potentiel thérapeutique chez l'homme.

Par exemple, le Ginkgo Biloba est reconnu pour améliorer l'apprentissage et la mémoire chez l'homme (car il a une action neuroprotectrice [El Kabiri Ait Seddik, 2006]). Cependant, en utilisant la piscine de Morris, certaines études montrent qu'il n'a aucun effet sur la conservation de la mémoire de référence à long terme bien qu'il améliore l'apprentissage spatial par rapport aux témoins [Shif et coll, 2006].

A l'heure actuelle, les tests chez l'homme diffèrent grandement de ceux des animaux. Ce qui ne permet pas, à ce stade, une bonne corrélation entre leurs résultats et donc une bonne prédiction de l'activité clinique. Mais ces tests animaux sont nécessaires pour avoir une évaluation primaire de l'impact de la molécule sur la maladie chez l'homme.

Les biomarqueurs

Chez les modèles précliniques, le recours aux biomarqueurs validés pourrait comme chez l'homme, faciliter l'évaluation de l'impact des traitements en développement et la transposition chez l'homme [Sabbagh et coll., 2013].

Cependant, l'utilisation des mêmes biomarqueurs chez l'homme et chez l'animal présente certaines limites. Par exemple, la mise en évidence des plaques chez les animaux est différente de celle des humains, en effet, les plaques A β dans les modèles murins ne lient pas les agents d'imagerie amyloïde comme PiB de la même manière que chez les humains. Ceci pourrait s'expliquer par une différence dans la structure d'A β agrégé dans des modèles murins [Klunk et coll., 2005]. Il est donc difficile de corréliser des résultats issus de techniques différentes entre l'homme et l'animal.

L'éthique animale :

Il convient également de noter que ces études sont soumises à une réglementation très restrictive contrôlée par un comité d'éthique en expérimentation animale avec notamment la règle des 3R « réduire, remplacer et raffiner ». Il y a également les directives européennes relatives à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (comme la directive 2010/63/UE du 22 septembre 2010). En France, cette dernière a été transposée et publiée le 7 février 2013 et intégré en modification du Code rural le 11 février 2013.

Le recours à la préclinique est un prérequis réglementaire et nécessaire avant le passage d'une nouvelle molécule en développement clinique. Et le développement de modèles animaux présentant toutes les facettes de la maladie permettrait de faciliter l'évaluation préclinique des nouvelles molécules et de pouvoir obtenir des informations plus fiables avant de lancer les études très coûteuses en phase clinique.

1.2.2 Clinique

Selon le Wall Street Journal, les phases cliniques d'un médicament pour le système nerveux central prennent environ 8 ans pour être approuvées par les autorités de santé ce qui est plus long que pour les traitements des autres classes thérapeutiques (par exemple, pour un médicament cardiovasculaire les délais sont de 6,5 ans). De plus, la recherche étant longue et complexe, très peu de nouveaux médicaments approuvés concernent l'aire thérapeutique du système nerveux central et plus particulièrement la maladie d'Alzheimer.

1.2.2.1 Les Phases

Phase 0

Ce sont des essais exploratoires qui ont pour but d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques d'agents pharmacologiques, avant leur développement dans des essais plus classiques de phase I. Ils permettent d'avoir une première idée de la pharmacocinétique de la molécule et permettent de valider, chez des volontaires sains, les résultats préalablement obtenus sur les modèles pré cliniques [Kummar et coll., 2007].

Ces études sont réalisées sur une courte durée, avec des microdoses (μg) de traitement. Elles présentent l'avantage de nécessiter moins de prérequis préclinique par rapport aux phases I tout en commençant à avoir des données chez l'homme.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, ces études peuvent permettre de confirmer que la molécule atteint sa cible au niveau du système nerveux et à quelle concentration [Pangalos et coll., 2007].

Phase I

Présentation

Ces essais ont pour objectif d'évaluer la tolérance d'une toute nouvelle molécule, et donc la tolérance de l'organisme vis-à-vis du produit en développement, dans le but de déterminer la dose maximale tolérée (DMT). Le traitement évalué est administré à un petit nombre de sujets sains (6 à 12 sujets par dose). Il s'agit souvent de personnes jeunes entre 18 et 40 ans, de sexe masculin (pour exclure les risques éventuels de tératogenèse) et d'indice de masse corporelle normale.

La phase I présente quelques particularités. En effet, c'est lors de cette phase que l'on va notamment administrer le produit en développement pour la première fois chez l'homme : « *first in man* ». Il est donc très important de pouvoir garantir la rigueur et la sécurité des sujets (réanimation, évacuation d'urgence, personnel formé).

On entend par essais de première administration chez l'homme les essais correspondant à la première administration en prise unique ou répétée d'une molécule expérimentale (nouvelle substance active), y compris à la première administration :

- ✓ chez l'enfant d'un médicament déjà administré à l'adulte
- ✓ d'une nouvelle voie d'administration (par exemple, la voie parentérale d'un médicament expérimental déjà testé par voie orale)
- ✓ d'une nouvelle association de médicaments disposant individuellement d'une AMM.

En France, l'investigateur devra vérifier le fichier national des volontaires. Celui-ci est géré par la Direction générale de la santé (DGS) et est alimenté par les investigateurs. Il concerne la recherche biomédicale sur un produit de santé et les volontaires sains ou malades pour lesquels l'objet de la recherche est sans rapport avec leur pathologie. Il permet de s'assurer du respect de la période d'exclusion et du non dépassement du plafond annuel d'indemnités.

Les limites des essais de phase I

La dose efficace n'étant pas déterminée, certains sujets peuvent être traités par des doses inefficaces. En effet tous les modèles d'escalade de doses supposent une apparition rapide de la DMT (figure 25). Mais les essais chez l'animal ne sont pas toujours prédictifs pour l'homme au niveau de l'efficacité et de leurs effets indésirables.

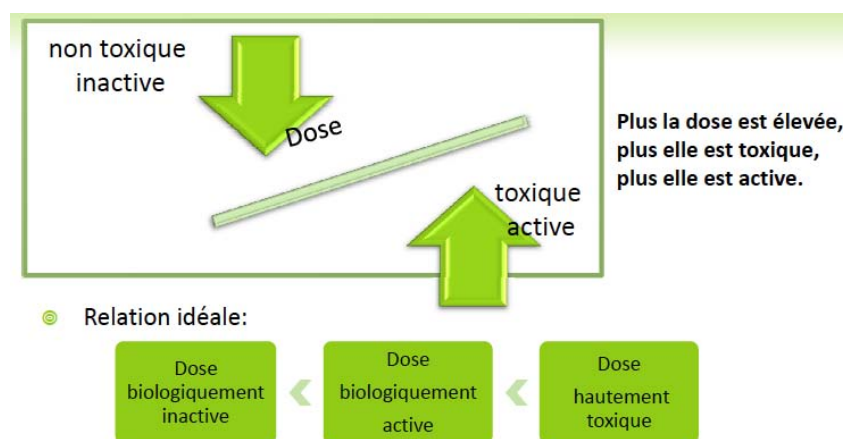


Figure 25 : Balance de dose

Pour se rapprocher de la population cible des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer, on pourra après la « *first in man* », inclure dans les études de phase I suivantes des hommes et des femmes âgés afin de s'assurer de la sécurité de la molécule dans cette population spécifique [Grundman et coll., 2002][EMA, 2006].

Phase II

Ces essais correspondent à la première administration chez les patients. Ces études sont à but thérapeutique, avec l'évaluation de l'activité en fonction de la dose et l'évaluation de la tolérance dans la population malade. Cela permettra, maintenant, de savoir si le produit est intéressant dans la pathologie et dans l'indication visée.

Lors des études, l'idéal est de se comparer au placebo pour mettre en évidence l'efficacité du produit. Mais pour des raisons éthiques, on aura souvent recours à la comparaison avec le traitement de référence.

Parfois, on utilise (lorsqu'il existe un traitement efficace déjà sur le marché) un schéma en association:

- ✓ médicament de référence + nouvelle molécule
- ✓ médicament de référence + placebo

Ce type de schéma est actuellement utilisé pour le développement des traitements symptomatiques, avec par exemple Lu AE58054 qui est testé en association avec le Donépézil (phase III en 2014, 3000 patients à un stade léger à modéré). Lors de la phase II (résultats en juin 2013), cet antagoniste sélectif des récepteur 5HT₆ (action sur la transmission cholinergique) a montré une amélioration de la cognition (ADAS-cog) [Lundbeck et Otsuka, 2013].

La détermination des doses actives dans le cas d'études portant sur la maladie d'Alzheimer est difficile, car contrairement à certaines pathologies où on teste le médicament sur une population saine et jeune, les patients visés par ces molécules sont âgés, leur métabolisme est donc différent de celui des patients jeunes. De plus l'activité sur la cible thérapeutique est plus difficile à quantifier en comparaison avec des pathologies telles que l'hypertension artérielle où les hypertenseurs agissent rapidement et diminuent la pression artérielle quelle que soit la population de l'étude.

La validation des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer comme la diminution d'Aβ ou de tau permettrait de mettre en évidence plus facilement une activité lors de ces études et donc de démarrer la phase III avec des doses actives plus certaines.

Phase III

Ces essais sont réalisés en vue de l'obtention de l'AMM. Ce sont des essais comparatifs. Ils permettent de comparer le nouveau produit en développement avec le traitement utilisé habituellement, dit « traitement de référence » ou « traitement standard ». Deux ou plusieurs groupes de patients sont constitués par tirage au sort (randomisation), ce qui permet de constituer des groupes homogènes et comparables. L'un des groupes recevra le traitement de référence et l'autre le nouveau traitement. Ces essais nécessitent l'inclusion d'un grand nombre de patients.

Des études précliniques de tolérance et de sécurité à long terme (1 an minimum) sont nécessaires pour lancer les études de phases III.

Ces essais sont généralement multicentriques et internationaux. On pourra recourir à une stratification par pays, par centre par la suite, mais également par stade de la pathologie, par âge et réaliser des analyses statistiques sur des sous-populations. Ce qui peut permettre de préciser une indication (L'Ebixa est recommandé dans les stades modérés à sévères de la maladie d'Alzheimer alors que les inhibiteurs de cholinestérases le sont pour les formes légères à modérées).

La molécule est administrée pendant la durée définitive du traitement (celle de la future AMM) et dans la forme galénique définitive. La maladie d'Alzheimer comme d'autres pathologies chroniques (diabète) nécessitent des traitements chroniques durant de nombreuses années, il faudra alors présenter des données de sécurité sur 1 an minimum (mais pas de vision à long terme avant le dépôt de l'AMM, ensuite si la molécule est commercialisée, les études de phase IV permettront un suivi de la sécurité au long cours).

Pour la plupart des axes thérapeutiques, les molécules arrivant en phase III ont déjà démontré leur efficacité, ce qui n'est pas forcément le cas pour les molécules développées dans la maladie d'Alzheimer. En effet à ce stade du développement, on n'a pas toujours une idée précise de leur efficacité du fait du manque de données sur cette affection chronique.

Le but des études de phase III est d'obtenir l'AMM, il faudra donc suivre les recommandations de la directive de l'EMA datant de 2008 et portant spécifiquement sur la maladie d'Alzheimer et les autres démences. Ces recommandations s'adaptent au fur et à mesure de l'avancée de la recherche, avec par exemple la différenciation de 3 types de traitement :

- ✓ Les traitements améliorant la symptomatique (favorisant une plus grande autonomie, une amélioration des désordres neuropsychiatriques et comportementaux).
- ✓ Les traitements modifiant la maladie avec un ralentissement ou un arrêt de la progression des symptômes du processus de démence.
- ✓ Les traitements visant la prévention primaire de la maladie par leurs impacts au niveau des processus clés physiopathologiques à un stade pré-symptomatique.

Cette directive spécifie également les échelles à utiliser pour évaluer l'efficacité du produit en développement.

En fonction du type de traitement les critères d'efficacité sont différents :

- ✓ Pour les traitements symptomatiques, la preuve de l'amélioration des symptômes devra être faite sur les 3 domaines suivants :

- La cognition, mesurée par des tests objectifs (critère sur la cognition)
- Les activités de la vie quotidienne (critère fonctionnel)
- La réponse clinique globale (critère global)

Les deux critères principaux des études doivent refléter la cognition et le domaine fonctionnel. Alors que l'évaluation globale sera évaluée en tant que critère secondaire.

- ✓ Pour revendiquer un effet modifiant le cours de la maladie il faudra démontrer un retard sur le processus physiopathologique de la maladie accompagné d'une amélioration des signes cliniques et des symptômes d'altérations cognitives. Il faudra, également, inclure un suivi des biomarqueurs biologiques ou d'imagerie cérébrale.
- ✓ Pour les traitements visant la prévention primaire, l'objectif est de montrer une diminution de l'incidence de la maladie. Le critère de cognition peut être la démence, un déclin cognitif significatif ou un changement dans la fonction cognitive. [EMA, 2008]

1.2. 2.2 Les spécificités cliniques des études portant sur la maladie d'Alzheimer

Population

On recherche souvent des malades « les plus sains possibles » en dehors de leur pathologie. Les principales informations recueillies lors de l'inclusion seront l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'IMC, l'alcool, le tabac, les traitements concomitants, les antécédents médicaux et les terrains atopiques. Certains de ces critères seront limitant pour l'inclusion notamment pour les études de phase précoce, puis progressivement, on élargira les critères d'inclusion et d'exclusion pour se rapprocher de plus en plus de la population cible. Ce qui permet d'accumuler des connaissances sur le médicament pour étendre les essais à une population plus hétérogène et éventuellement plus à risque avec plus de sécurité.

Pour les études portant sur la maladie d'Alzheimer on utilisera également, pour la sélection des patients, des critères portant sur le niveau d'éducation, le score MMSE et éventuellement les résultats de l'IRM.

Diagnostic

Beaucoup d'études sur les modèles animaux suggèrent que les nouveaux médicaments seraient actifs sur les stades précoces de la maladie. Mais le diagnostic actuel permet seulement de détecter les stades avancés de la maladie ce qui pose un problème pour le développement du médicament visant le stade prodromique de la maladie. Aujourd'hui une démence débutante se caractérise par des éléments cognitifs et « non cognitifs » qu'il faudrait pouvoir détecter de

manière sensible et spécifique un stade peu avancé de la maladie mais ceci reste très complexe. De plus, le recours au recrutement de personnes à un stade préclinique de la maladie entraînerait des essais de très longue durée pour pouvoir mettre en évidence l'impact du traitement sur le développement de la maladie. Ces essais seraient donc très coûteux et difficiles à gérer avec une augmentation du risque de perdus de vues et de données manquantes.

Un autre problème rencontré lors des essais cliniques est lié à l'absence de test diagnostic fiable. Actuellement on a recours pour le diagnostic et l'inclusion de patients dans les essais cliniques aux critères DSM et NINCDS-ADRDA qui manquent de spécificité [Dubois et coll., 2007], malgré leur mise à jour régulière (2011 pour les critères NINCDS-ADRDA, 2013 pour le DSM-5). Cela entraîne le recrutement de populations potentiellement très hétérogènes surtout si on considère la maladie d'Alzheimer plutôt comme un syndrome ayant différentes causes possibles. Cette hypothèse pourrait en effet expliquer le nombre important de non répondeurs aux traitements actuellement sur le marché.

Traitement

- Attribution : l'ordre d'attribution des traitements doit être aléatoire et non connu des médecins, c'est pourquoi on utilise la randomisation. Elle est indispensable pour obtenir des groupes homogènes.
- Administration : afin d'éviter la subjectivité, on utilise, quand cela est possible, l'administration du traitement en aveugle.
- Les traitements comparés et associés: la molécule évaluée doit être comparée à un témoin, il s'agit d'un traitement de référence ou un placebo. Le médicament de référence doit être utilisé selon ses conditions d'efficacité optimale (décrite dans son RCP).
Le protocole doit également lister les médicaments non autorisés au cours de l'étude, qui pourraient interférer avec les traitements à l'étude.

L'idéal pour démontrer un effet est de comparer la nouvelle molécule à un placebo, ce qui maximise la différence par rapport à la comparaison avec le médicament de référence, cependant cette situation pose des problèmes éthiques et de faisabilité. Une possibilité est de limiter la durée d'un essai comprenant un bras placebo (6 ou 12 mois) puis de passer le groupe de patients sous placebo vers un nouveau bras avec un traitement actif ou de randomiser les patients de ce groupe dans le bras de traitement de référence ou celui du produit à l'étude. [EMA, 2008]

Wash out :

C'est une période pendant laquelle un traitement précédemment utilisé pour la maladie concernée ou non et pouvant avoir une influence sur la maladie, doit être arrêté pour ne pas interférer sur la maladie et donc sur les résultats de l'étude.

Par exemple, les benzodiazépines à demi-vie longue doivent être arrêtés avant l'inclusion des patients et remplacés par des benzodiazépines à demi-vie courte pour moins interférer avec le traitement testé.

Evaluation de l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité est l'objectif principal de toutes recherches portant sur une molécule en développement.

En fonction du type de traitement en développement les effets attendus seront différents notamment au niveau de la cinétique de progression de la maladie. En effet les traitements jouant sur la physiopathologie doivent durablement freiner l'évolution de la maladie dans le temps (figure 26). Les traitements symptomatiques eux améliorent de façon transitoire les symptômes cognitifs on non cognitifs mais ne modifieraient pas la trajectoire de l'évolution.

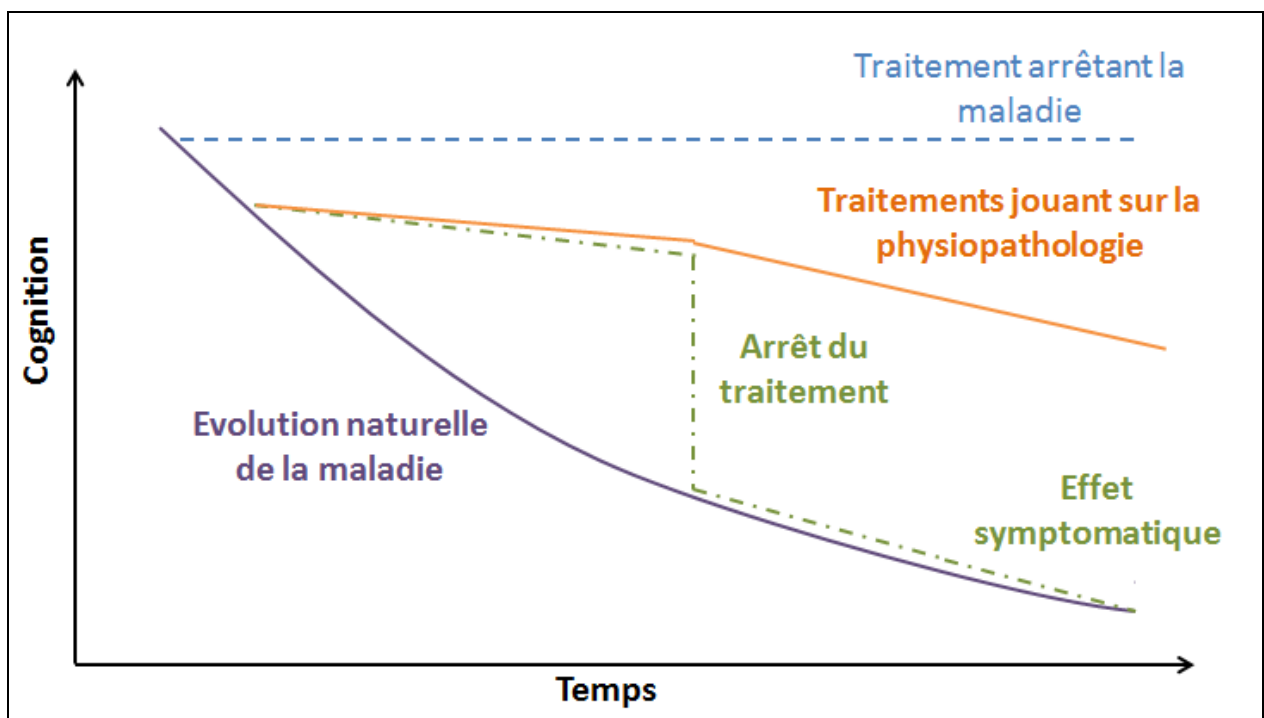


Figure 26: Evolution de la fonction cognitive en fonction du type de traitement [Sabbagh et coll., 2008]

Pour un médicament préventif il faudra montrer un impact évident sur l'incidence de l'apparition de la maladie dans une population de sujets non déments lors de l'instauration du traitement à l'étude (figure 27).

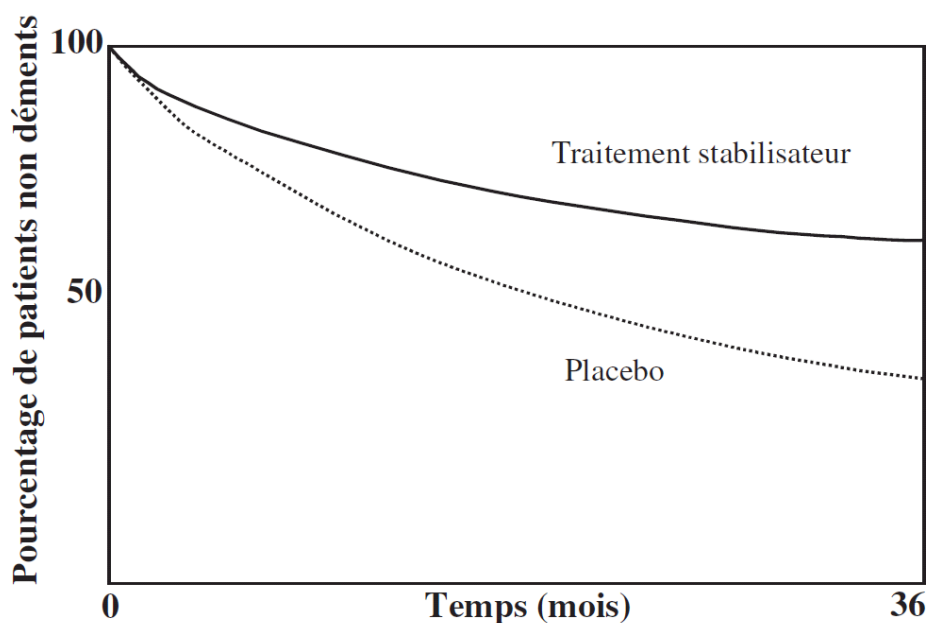


Figure 27 : Comparaison du pourcentage de sujets ayant la maladie d'Alzheimer [Gauthier, 2004]

Cependant cette étape est délicate dans le cas de la maladie d'Alzheimer, d'une part parce qu'il n'existe pas de test diagnostique et d'autre part parce que les formes cliniques de la maladie semblent variées, les populations participant aux études cliniques sont hétérogènes ce qui rend les résultats difficiles à interpréter. Ce problème est encore plus important en phase précoce de développement car ces étapes sont réalisées sur un petit nombre de patients [Gilles et coll., 2001]. Il est donc difficile de démontrer une efficacité et une supériorité de la molécule lors du développement clinique.

De plus, les protocoles de ces études portant sur des stratégies médicamenteuses doivent standardiser au maximum le recours au traitement non pharmacologique. En effet, leur impact sur l'évolution de la maladie n'a pas clairement été établi et pourrait donc entraîner un biais lors de l'évaluation de la molécule à l'étude. La standardisation de ces stratégies permettrait de maintenir la comparabilité entre les différents bras de traitement.

Ceci étant, la recherche scientifique et notamment le développement clinique se doivent d'être universalisés au sens où les résultats issus d'un échantillon de patients doivent être fiables et généralisables à la population cible. La minimisation des biais rencontrés ainsi que la

standardisation des méthodes de mesures peuvent être des solutions permettant de compenser en partie la subjectivité que l'on peut rencontrer notamment dans les essais cliniques.

A cela s'ajoute, notamment pour les médicaments visant à freiner l'évolution de la maladie, l'interprétation des résultats des études qui est encore plus délicate. En effet, il est difficile de mesurer l'impact d'un traitement sur une maladie qui évolue de façon non constante et variable selon les individus. Le bénéfice mis en évidence peut être faible. Il convient alors pour détecter le signal de s'aider de tests statistiques et d'assurer un recueil de données de grande qualité.

Le développement de nouvelles techniques de mesure de l'efficacité permettant la mise en évidence de changements induits par les médicaments testés est nécessaire. Ces techniques doivent présenter des qualités comme la sensibilité et la fidélité, mais il faut également que ces outils soient adaptés à la population incluse dans l'essai clinique.

Les critères d'efficacité de la directive de l'EMA 2008 : Les échelles et la subjectivité

L'efficacité des traitements est actuellement évaluée par les échelles et les tests psychométriques qui évaluent les différentes fonctions cognitives des patients participant aux études cliniques, il s'agit donc du critère principal. Les scores de ces tests et échelles sur la cognition sont corrélés à ceux des échelles fonctionnelles pour montrer qu'ils sont pertinents en terme clinique. On regarde également le lien direct entre le score sur la cognition et la capacité d'autonomie du patient et donc sa qualité de vie.

Ces tests consistent à donner au patient une tâche mentale particulière, de complexité assez élevée à effectuer dans des conditions très standardisées. Sa cotation s'effectuera selon des règles et normes établies. Malgré cette standardisation, les échelles laissent place à la subjectivité de la personne qui réalise la cotation (évaluer un entretien).

C'est pourquoi le principal problème du diagnostic et du suivi est la subjectivité. Pour limiter celle-ci différents types d'échelles sont utilisés et leurs résultats croisés :

- échelles portant sur la cognition :
 - ADAS-Cog : aujourd'hui la directive européenne impose l'utilisation de cette échelle comme critère principale pour évaluer l'efficacité des nouvelles molécules. Elle porte sur les aspects cognitifs (langage, praxies, les capacités d'orientation et certains aspects de la mémoire) (Annexe 5).
Mais cette échelle présente des limites. D'une part, parce qu'elle est longue à administrer (environ 1h) et nécessite de former le praticien. D'autre part, elle

présente un effet plancher (au stade précoce, l'échelle est trop simple pour des personnes ayant un niveau socio-culturel élevé) et un effet plafond (échelle trop longue et difficile pour les patients à stade modéré ou sévère) qui entraîne un manque de sensibilité selon le stade de la maladie [Sabbagh et coll, 2008].

- MMSE : celle-ci est souvent associée à l'ADAS-Cog. L'avantage d'utiliser d'autres échelles en plus de la principale est de pouvoir effectuer des corrélations. Ainsi on limite la subjectivité en mettant en évidence des écarts de cotation entre des items visant la même fonction cognitive (par exemple, l'item langage issu d'échelles différentes). Elle est également plus rapide à administrer (15 min) mais elle est moins sensible.

Cette échelle également utilisée en pratique clinique permet souvent la sélection des patients dans les études cliniques.

- échelles fonctionnelles (DAD, ADCS-ADL) : elles permettent d'évaluer le retentissement de la maladie sur les activités de la vie quotidienne.
- évaluation globale du changement (CIBIC-plus, ADCS-CGIC, CDR) : elles mesurent, par exemple, les activités du patient liées à la vie en société, aux activités domestiques, à ses passe-temps et son hygiène personnelle.
- qualité de vie (ADRQL, QOL-AD) : ces échelles mesurent, entre autres, l'état physique et psychologique du patient.
- échelle d'humeur et de comportement : on utilise par exemple le NPI. C'est l'inventaire neuropsychiatrique qui évalue 12 symptômes parmi les plus fréquents au cours de la maladie d'Alzheimer (fréquence, sévérité, et retentissement sur l'aidant ou le professionnel)

L'utilisation d'échelles validées est un prérequis nécessaire à l'obtention de données de qualité, ce qui est indispensable pour le dossier d'enregistrement.

Pour valider une échelle, celle-ci sera examinée en la comparant à d'autres précédemment validées et en évaluant les mêmes dimensions. La fiabilité de l'échelle sera également étudiée selon les notions de :

- ✓ corrélation entre deux passages,

- ✓ cohérence interne ou homogénéité de l'échelle (corrélation entre les items),
- ✓ concordance inter-juges (un même patient coté par plusieurs évaluateurs).

Pour limiter la variabilité inter-juges, on peut réaliser des formations qui seraient proposées aux investigateurs (chargés de vérifier que le travail des premiers est correctement réalisé, en conformité avec les spécificités du protocole de l'étude clinique) avec comme effet escompté une meilleure homogénéité de la cotation dans l'étude.

Ainsi, le score d'un même patient peut varier légèrement en fonction de la personne qui va administrer l'échelle. C'est pourquoi il est important lors des études cliniques de demander que l'administration des échelles pour un même patient soit réalisée par la même personne.

L'intérêt des biomarqueurs

L'utilisation des biomarqueurs permettrait également de limiter fortement la subjectivité du diagnostic et du suivi, ce qui augmenterait la qualité des études cliniques donnant ainsi plus de poids pour les dossiers de soumission aux autorités [Hampel et coll., 2010].

L'EMA a donné son accord pour utiliser comme biomarqueur l'atrophie de l'hippocampe à l'IRM pour sélectionner les sujets pour les études faites à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer (ces sujets ayant une forte probabilité d'être au stade prodromique de la maladie, comme défini dans les critères de Dubois) [EMA, 2011]. Elle a, également, autorisé l'utilisation des biomarqueurs dans le LCR (A β et tau) et l'imagerie amyloïde (PET) pour sélectionner parmi les sujets au stade léger à modéré de la maladie, ceux les plus à risque d'avoir une neuropathologie sous-jacente de la maladie d'Alzheimer [EMA, 2012].

Cependant, il faut noter que ces biomarqueurs ne peuvent pas être utilisés, d'un point de vue réglementaire, comme outil diagnostic de la maladie d'Alzheimer ou en tant que critère d'évaluation ou de mesure longitudinale (mais, on peut les utiliser en confirmation de la clinique).

Dans le futur et pour faciliter le développement de nouvelles molécules, les biomarqueurs pourraient être utilisés comme critères de substitution c'est-à-dire destinés à se substituer à un critère d'évaluation clinique. Ils devraient prédire un bénéfice clinique basé sur l'épidémiologie, la thérapeutique, la physiologie, ou d'autres preuves scientifiques [Feigin, 2004][Coley et coll., 2009]. Ce critère devra donc refléter la maladie elle-même. Aujourd'hui un des biomarqueurs le plus utilisé est la volumétrie de l'hippocampe mesuré par IRM. Cependant, l'atrophie du cerveau est une mesure brute de la maladie cérébrale qui fournit peu d'indications sur les mécanismes précis par lesquels un modificateur de la maladie peut affecter un agent physiopathologique de

la maladie. C'est pourquoi le manque de liens avec les mécanismes sous-jacents et le manque de spécificité font que l'IRM est loin d'être le critère de substitution idéal pour les essais cliniques dans la MA.

Il en est de même pour le FDG-TEP-Scan qui manque de spécificité car de nombreux agents sont susceptibles d'avoir un effet sur le métabolisme du glucose au niveau du cerveau [Alexander et coll., 2002].

1.2.2.3 Réglementation

De nombreux textes réglementaires doivent être respectés pour lancer une étude mais également pour que les résultats soient valables lors de la soumission du dossier de mise sur le marché.

La réglementation évolue pour permettre d'une part, de remédier aux nombreuses critiques, imperfections, difficultés de qualification et d'interprétation en la matière, et d'autre part, de s'adapter aux évolutions scientifiques.

Les spécificités réglementaires pour la maladie d'Alzheimer

Il existe des directives spécifiques de la maladie. Ces recommandations des autorités se basent sur les connaissances de la maladie. Or ces connaissances sont en évolution, ce qui entraîne régulièrement des mises à jour suite aux réunions d'experts. Il existe donc un décalage entre les nouvelles connaissances acquises et la réglementation. En effet, on constate par exemple que les critères d'évaluation de l'efficacité sont valables pour le développement clinique de molécules qui visent des stades avancés et symptomatiques de la maladie, ce qui rend difficile le développement de nouvelles molécules destinées aux stades prodromiques de la maladie.

Ceci explique que les réglementations concernant cette pathologie soient régulièrement mises à jour (dernière directive de la FDA date de février 2013 et celle de l'EMA de 2008).

L'essentiel des recherches actuelles porte sur le développement de médicaments à visée curative, ils sont appelés « médicaments modifiant la maladie ». Or ce terme de « médicaments modifiant la maladie » n'a pas été rigoureusement défini, et aucune définition consensuelle n'est disponible. Il est couramment utilisé pour désigner un agent de traitement pharmacologique qui retarde le processus sous-jacent de la maladie d'Alzheimer en intervenant dans le processus neurobiologique qui constitue la pathologie et conduit à la mort des neurones [Cummings,

2006]. Ce qui illustre parfaitement les retards au niveau des réglementations relatives à ces nouvelles molécules.

L'éthique

Un point important, dans la réglementation des essais portant sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, c'est l'éthique. Il y a un contrôle important du comité d'éthique car ces patients sont considérés comme fragiles.

De manière générale, la méthodologie de l'essai clinique doit offrir des garanties de rigueur et d'éthique (contrôle du protocole et des autres documents de l'étude par des comités d'éthiques) :

- ✓ les risques et les avantages sont à considérer tout au long d'une recherche, pour la personne malade et éventuellement pour les membres de la famille impliqués.
- ✓ les modalités d'information et de recueil du consentement doivent être clairement écrites dans le protocole clinique.

La diminution des risques constitue une condition nécessaire mais pas suffisante. A cela doit s'ajouter la signature d'un consentement éclairé ainsi qu'un probable bénéfice pour le patient. Il doit y avoir un équilibre entre la nécessité de ces études afin d'améliorer les connaissances et la prise en charge des patients, l'éthique, la morale et la volonté de mettre au point un nouveau traitement.

Le consentement éclairé du patient requiert la capacité du patient à décider. La question se pose alors dans le cas de la maladie d'Alzheimer, afin de savoir si le patient qui présente un déficit cognitif est apte à signer le consentement lui permettant de prendre part à une étude clinique. Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, notamment à un stade avancé, ne disposent plus de la pleine compétence pour prendre des décisions et de juger ce qui est bon pour leur santé. Le consentement doit de ce fait être donné en présence d'une personne de confiance préalablement désignée par le malade ou du tuteur de la personne (en cas de patient sous tutelle), dans le but de protéger les patients. La recherche sur ces malades ne peut garantir de bénéfice, il faut donc apporter la preuve qu'ils ne peuvent subir des préjudices significatifs. La participation à l'étude ne doit pas présenter trop de risques. La signature des consentements doit donc se faire au cas par cas afin d'évaluer pour chaque personne sa capacité ou non à consentir.

En ce qui concerne la balance bénéfice risque (surtout pour les développements précoces), un haut niveau de risque est acceptable pour un possible traitement curatif pour une maladie mortelle mais il doit être très limité pour une thérapeutique à visée symptomatique. Par exemple certains traitements anti-amyloïdes peuvent être potentiellement responsables d'effets

secondaires comme des microhémorragies cérébrales ou des cancers de la peau. Il n'est donc pas éthique de faire courir de tels risques à une population saine et n'ayant pas encore déclarée cliniquement la maladie.

De même pour la population atteinte de la maladie d'Alzheimer, toute survenue d'évènement indésirable grave entraînera l'arrêt du développement de la molécule en cause.

Pour tenter de pallier à ce problème, l'une des solutions aujourd'hui pour tester chez l'homme de nouvelles molécules à but préventif est de se tourner vers les 500 familles répertoriées à travers le monde et qui présentent la forme familiale de la maladie. Les traitements peuvent donc être commencés précocement avant toute apparition des premiers symptômes, car on sait que les membres de ces familles qui possèdent les gènes de prédispositions développeront tôt ou tard la maladie [Miller, 2012]. Cependant il s'agit alors de la forme familiale qui n'est pas représentative de la majeure partie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.

Ce type de développement sur les phases très précoces de la maladie pose aussi un problème éthique. Les participants qui sont asymptomatiques et qui peuvent participer aux essais cliniques pour déterminer l'efficacité sur les stades précoces de la maladie doivent être prêts à subir des tests et à prendre des thérapies expérimentales qui peuvent présenter un risque. Ce risque est limité par la réalisation préalable d'études de toxicité sur les modèles précliniques. Il est donc le même que celui pris par les personnes saines participant aux essais cliniques de phase I.

Pour ces patients un autre aspect peut poser problème, celui d'annoncer à une personne un risque de développer la maladie alors qu'il n'est pas certain qu'elle sera bien touchée par celle-ci ou qu'elle le sera dans vingt ans. Cette annonce pourrait donc avoir un impact négatif sur la qualité de vie de ces personnes (stress, peur).

1.2.2.4 Exemple de développement de certaines molécules dans l'indication d'Alzheimer

Certaines molécules qui visent l'indication de la maladie d'Alzheimer voient leur développement stoppé dès les premières phases I ou II, mais pour d'autres l'arrêt est plus tardif.

Le semagacestat (Eli Lilly) : c'est un inhibiteur de la gamma-secretase. Ce projet a été initié en 1988, mais son développement clinique n'a débuté qu'en 2002.

Au plan préclinique, chez le cobaye, cette molécule augmente les concentrations plasmatiques d'A β à faibles doses (1 mg/kg/jour) alors qu'à plus fortes doses (10 et 30 mg/kg/jour) elle la diminue.

Concernant les études de phase I et II, elles montraient une réduction significative des concentrations d'A β au niveau sanguin, mais aucune au niveau du LCR.

Le développement de ce produit a été arrêté en phase III (IDENTITY et IDENTIFY 2, initiées en 2008). Ces deux études avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la molécule chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade léger ou modéré.

Cet échec est dû à un manque d'efficacité, il n'y a pas de ralentissement de la progression de la maladie (tableau 8) mais une détérioration plus importante de la cognition et des activités quotidiennes dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. A cela s'ajoute la tolérance du produit qui n'était pas satisfaisante (cancers cutanés) ce qui pourrait être dû à des effets sur d'autres protéines que l'APP.

Tableau 8: Résultats de l'étude de phase III (IDENTITY) du Semagacestat (à la semaine 76) [Doody et coll., 2013]

Echelles	Placebo	Semagacestat 100mg	Semagacestat 140mg	P values	
				100mg vs placebo	140mg vs placebo
ADAS-Cog	n = 486 6,4 (5,48 à 7,40)	n=483 7,5 (6,44 à 8,53)	n=497 7,8 (6,72 à 8,885)	0,15	0,07
ADCS-ADL	n = 480 - 9 (-10,37 à – 7,67)	n = 481 -10,5 (-11,94 à – 11,2)	n = 490 -12,6 (-14,1 à -3,68)	0,14	<0,001

De plus, des études d'imagerie cérébrale (FDG-TEP, IRM) ont mis en évidence l'absence de changements liés au traitement.

Cet échec pourrait également être dû à une taille insuffisante de l'échantillon ou une période d'évaluation trop courte pour pouvoir observer une différence significative entre les deux groupes (traité et placebo) [Doody et coll., 2013].

Le bapineuzumab (Elan, Pfizer et Johnson and Johnson) : c'est le premier « vaccin passif » développé dans la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé anti β -amyloïde. Il agit en se liant aux plaques et en facilitant leur élimination, ce qui entraîne une diminution de la concentration de $A\beta$ [Schroeter et coll., 2008][Bard et coll., 2000].

Les résultats de la phase II montraient que les œdèmes vasogéniques étaient plus fréquents chez les porteurs d'apoE4. Le choix a été d'inclure les patients dans l'une ou l'autre des études de phase III (301 et 302) en fonction de leur statut vis à vis de l'apoE4, et de n'avoir qu'un bras de traitement à la dose la plus faible (0,5mg/kg) chez les porteurs afin de limiter les problèmes de sécurité (jusqu'à 1mg/kg chez les non porteurs)[Salloway et coll., 2009].

En août 2012, le développement a été arrêté après les études de phase III, car aucune efficacité clinique n'a pu être démontrée (figure 28 et 29). L'objectif des études réalisées lors de son développement était de déterminer si le médicament en question pouvait contrôler la progression de la maladie d'Alzheimer en éliminant la protéine β -amyloïde au niveau cérébral et pas seulement d'améliorer les symptômes de la maladie, comme le font les thérapies actuelles. Cela représentait un grand espoir dans la lutte contre cette pathologie, d'autant plus que les résultats précliniques étaient encourageants avec une amélioration de la fonction cognitive chez un modèle murin de la maladie d'Alzheimer [Sabbagh, 2009].

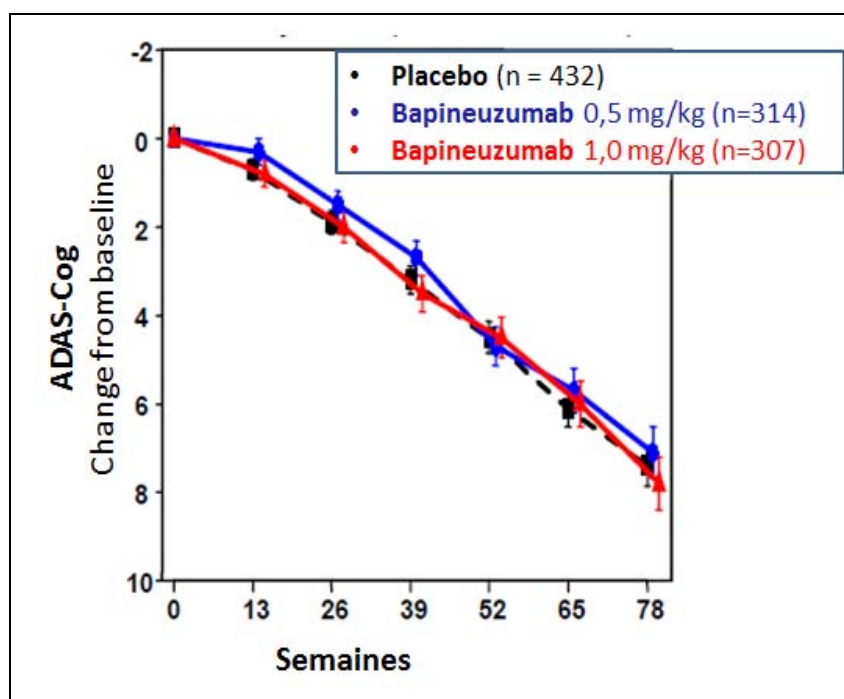


Figure 28: Résultats de l'étude 301 du bapineuzumab (porteur ApoE4). Placebo vs bapineuzumab 0,5mg/kg $p=0.642$ et 1.0mg/kg $p=0.620$ [Salloway et coll., 2012]

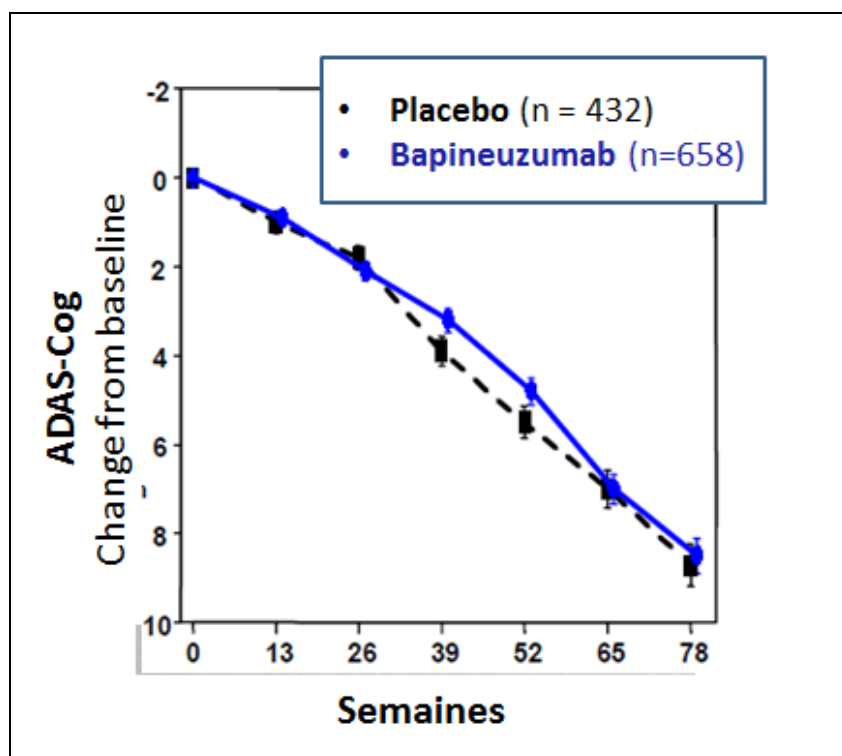


Figure 29: Résultats de l'étude 302 du bapineuzumab (porteur ApoE4). Placebo vs bapineuzumab 0,5mg/kg $p=0.798$
[Salloway et coll., 2012]

L'une des explications possibles de cet échec est que 36% de patients de l'étude 301 présentait une image (PET-Scan) négative (charge amyloïde insuffisante, cliniquement normal), ceci signifie que la population de l'étude n'était pas appropriée.

On peut également penser que la dose ou la durée de l'étude n'était pas suffisante, ou que la population traitée présentait un stade trop avancé de la maladie [Vellas et coll., 2013]. En effet, même si on observe une diminution de la quantité de plaques A β , la perte neuronale est trop important pour observer une amélioration la cognition du patient.

Le solanezumab (Eli Lilly) :

Il s'agit aussi d'un anticorps monoclonal humanisé anti β -amyloïde. Il diffère du bapineuzumab sur 3 aspects :

- ✓ il est dirigé contre un épitope distinct situé dans la partie centrale du peptide A β , ce qui lui permet de reconnaître différentes variétés du peptide tronqué sur leur partie N-terminal, variétés qui existent dans les plaques. Cependant, il n'existe pas de données concernant un avantage du solanezumab sur le bapineuzumab.
- ✓ bapineuzumab se lie aux plaques amyloïdes plus qu'à l'A β soluble alors que solanezumab se lie plus à l'A β soluble qu'à la forme fibrillaire.

- ✓ absence de signe de méningo-encéphalite, clinique, biologique ou en imagerie dans les phases I et II avec le solanezumab et le bapineuzumab.

Cette molécule a elle aussi été suspendue en phase III (mais de nouvelles études sont en préparation sur les phases précoces de la maladie). Cet échec survient après des études de phase II prometteuses. En effet leurs résultats, chez les patients traités aux stades légers à modérés de la maladie, montraient une diminution de la vitesse du déclin cognitif et de la perte de la mémoire d'environ 30 % [Farlow et coll., 2012]. Mais cela n'a pas pu être confirmé lors de la phase III (EXPEDITION 1 et 2 ayant le même schéma : plus de 1000 patients recevant 400 mg toutes les 4 semaines pendant 18 mois versus placebo).

Les résultats de ces études montrent un léger ralentissement du déclin cognitif chez les patients traités mais non statistiquement significatif (20% sur l'ADAS-Cog pour EXPEDITION 2). Les objectifs primaires n'ont donc pas été remplis sur les critères de déclin cognitif et fonctionnel.

Cependant, l'analyse secondaire planifiée sur les données regroupées des deux études pour les patients à un stade léger de la maladie, montre un ralentissement sur le déclin cognitif de 34% sur l'ADAS-Cog et le MMSE ainsi qu'une diminution du déclin fonctionnel (ADCS-ADL) à la semaine 80. Le plus important est que le pourcentage de réduction du déclin cognitif se stabilise au-delà de la semaine 80, ce qui suggère qu'une introduction précoce du traitement pourrait stabiliser la progression de la maladie (ce qui explique que de nouvelles études sont en cours).

Cet échec en fin de développement clinique peut s'expliquer par le fait que le passage du solanezumab en phase III a été décidé sur l'analyse des biomarqueurs (augmentation dose dépendante des concentrations en A β dans le LCR), sans effet clinique associé. Il pourrait aussi s'expliquer par un manque de spécificité du produit ce qui limite la dose maximale et donc les doses étudiées sont trop faibles entraînant l'absence d'effet au niveau du LCR (aucun effet statistiquement significatif sur la concentration d'A β dans le LCR et au niveau du volume cérébral dans les deux études de phase II). Cet échec peut aussi être dû au fait que la molécule ne modifie pas le processus de la maladie ou que les biomarqueurs n'ont pas la sensibilité nécessaire pour détecter les dommages neuronaux [Vellas et coll., 2013].

Les difficultés rencontrées par ces produits soulignent la nécessité d'être prudent lors du passage en phase III en l'absence d'un signal d'efficacité clinique lors de la phase II.

Après l'échec d'autres produits anti-amyloïde (targacept, tarbenfluril), les résultats négatifs des études avec ces anticorps affaiblissent encore l'hypothèse amyloïde qui, même si elle reste la

cible la plus visée par les produits en développement n'a jamais été validée cliniquement. Cependant, un certain nombre de mutations bien que distinctes, portant sur des gènes de protéines différentes et responsables de maladie d'Alzheimer, ont en commun une variation de production d'A β . Ceci est un argument majeur en faveur de l'hypothèse de la cascade amyloïde. On peut donc considérer que, même si cette surproduction de peptides amyloïdes n'est pas le premier déterminant étiologique de la maladie, elle y contribue fortement.

Une autre hypothèse est que l'impact sur la voie amyloïde seule n'est pas suffisant pour ralentir la progression de la maladie, et que des traitements sur d'autres cibles peuvent être nécessaires et devront être associés [Vellas et coll., 2013].

Les échecs de ces molécules en phase III pourraient aussi être liés à la population de ces études qui était composée de patients Alzheimer légers à modérés. Les études actuelles suggèrent que les plaques amyloïdes sont présentes de nombreuses années avant l'apparition des symptômes. Ainsi une explication de l'échec est peut-être une intervention à un stade trop tardif de la maladie. L'effet cognitif positif dans les analyses secondaires des études solanezumab est retrouvé sur la population légère, ce qui pourrait aller dans le sens de cette hypothèse. Les populations qui ont participé à ces études avaient déjà une proportion de neurones détruits trop importante par rapport à la quantité nécessaire pour maintenir des fonctions cognitives et une mémoire normale.

De manière plus générale les échecs de ces stratégies thérapeutiques peuvent être liés à la population (hétérogène ou à un stade trop avancé de la maladie), à la durée de l'étude (pas assez longue pour mettre en évidence une différence avec le placebo), aux critères d'évaluation de l'efficacité qui sont peu sensibles et présentent une grande variabilité et sur le manque de marqueurs d'efficacité fiables à un stade précoce du développement.

Ils peuvent également être en lien avec la molécule elle-même [Bateman et Klunk, 2008]:

- ✓ elle n'atteint pas sa cible (médicament inefficace)
- ✓ elle atteint sa cible mais à une dose insuffisante pour avoir un effet clinique
- ✓ elle atteint sa cible à une dose correcte mais cette cible n'a pas d'intérêt clinique
- ✓ elle entraîne un bénéfice clinique mais également des effets secondaires graves

L'arrêt en phase finale de développement de ces molécules a également un impact financier important pour les sociétés en charge de leur développement. Par exemple, le Semagacestat

arrêté le 27 Août 2010, est un composé issu d'un programme de recherche initié en 1988, et entré en développement clinique en 2002, ce qui implique un arrêt après l'utilisation de ressources (humaines et financières) très importantes.

Les études de prévention :

Une hypothèse récente souligne le fait que les facteurs de risque qui contribuent au développement en fin de vie des différents types de démences dont la maladie d'Alzheimer sont modifiables. En effet, l'hippocampe est la partie du cerveau qui prend le plus de temps pour atteindre sa maturité mais c'est l'une des premières structures touchées par cette pathologie. C'est pourquoi l'environnement et les facteurs de risque (cardiovasculaires, inactivité physique ...) peuvent avoir un impact sur le développement tardif de certaines maladies [Moceri et coll., 2000].

Actuellement des études de prévention sont en cours pour évaluer le potentiel de plusieurs facteurs de risque comme le faible niveau d'éducation, le tabac, l'activité physique. Le suivi s'effectue à l'aide de biomarqueurs, de l'imagerie et de l'évaluation de la fonction cognitive. Ces derniers seront également utilisés pour le recrutement des sujets pour ce type d'étude [Carrillo et coll., 2013].

Ces études à des stades précoces de la maladie permettront aussi d'évaluer l'efficacité des molécules en développement sur ces populations et voir l'impact sur l'apparition future des symptômes.

Par exemple, une étude préventive, sur 3 ans, nommée A4 (AntiAmyloid treatment of Asymptomatic Alzheimer's) qui évalue un traitement anti-amyloïde (solanezumab) au stade asymptomatique de la maladie d'Alzheimer a été mise en place. Elle compte environ 1000 bénévoles âgés (plus de 70 ans), asymptomatiques (c'est à dire avec une fonction cognitive normale) qui montrent un niveau anormal d'accumulation d'amyloïdes dans le cerveau (TEP positif). L'objectif de cette étude est de déterminer si la molécule ralentit le déclin de la cognition, et permettra de suivre les modifications cérébrales structurelles et fonctionnelles chez ces sujets. Elle comprend aussi un bras A β négatif permettant de suivre l'évolution naturelle et de cartographier les modifications des biomarqueurs et de la cognition chez des personnes n'ayant pas d'amyloïde mesurable. Ceci permettra de mieux comprendre le déclin cognitif lié à l'âge uniquement. Cette étude testera l'hypothèse selon laquelle altérer en amont la charge amyloïde aura un impact en aval sur la neurodégénérescence et ralentira ou empêchera

le déclin cognitif. Le critère principal sera un score composite intégrant des mesures de la mémoire épisodique, des fonctions exécutives et du MMSE. Les résultats de cette étude sont très attendus [Sperling et coll., 2012] [Vellas et coll., 2013].

Un programme d'études de l'API (Alzheimer's Prevention Initiative), évalue les produits en développement visant la voie amyloïde chez les personnes saines qui, en fonction de leur âge et de leurs antécédents génétiques, présentent un risque important de développer la maladie d'Alzheimer. Pour l'une de ces études de prévention, on évalue les molécules sur la forme familiale, sur les membres d'une famille d'Antioquia en Colombie (présentant une mutation sur le gène de la préséniline 1) et sur des sujets à haut risque de développer la maladie (homozygote pour l'APOE ε4). Pour ces études, l'effet des molécules sera évalué à l'aide de critères biologiques (biomarqueurs plasmatiques et du LCR), d'imagerie (IRM, TEP et FDG-TEP) et de cognition.

Le Crenezumab (Genentech) sera la première molécule testée dans ces 2 études. Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant la protéine Aβ qui a été retenu parmi d'autres molécules de la même classe car ce produit ne provoque pas d'œdème vasogénique [Carrillo et coll., 2013].

L'API a plusieurs objectifs [Reiman et coll., 2011]:

- ✓ évaluer l'utilisation précoce (au stade présymptomatique) des produits en développement
- ✓ déterminer si l'imagerie et les autres biomarqueurs peuvent prédire un bénéfice clinique (dans le but de pouvoir les utiliser dans le futur comme critère de substitution)
- ✓ de fournir un meilleur test de l'hypothèse amyloïde par rapport aux essais actuels portant sur des patients symptomatiques, à un stade trop tardif pour que les molécules puissent agir véritablement
- ✓ d'établir des registres de sujets pour les études de prévention à un stade présymptomatique de la maladie d'Alzheimer
- ✓ de permettre, à ces personnes qui ont un risque très important de développer la maladie, d'avoir accès aux molécules les plus prometteuses en développement.

Enfin, le réseau international DIAN (Dominant Inherited Alzheimer Disease) créé en 2008, a également lancé une autre étude importante qui porte sur la maladie d'Alzheimer à caractère autosomique dominant avec comme objectif de prévenir le déclin cognitif tout en suivant l'évolution clinique, cognitive, les changements structurels, métaboliques et biochimiques (figure 30) [Bateman et coll., 2012].

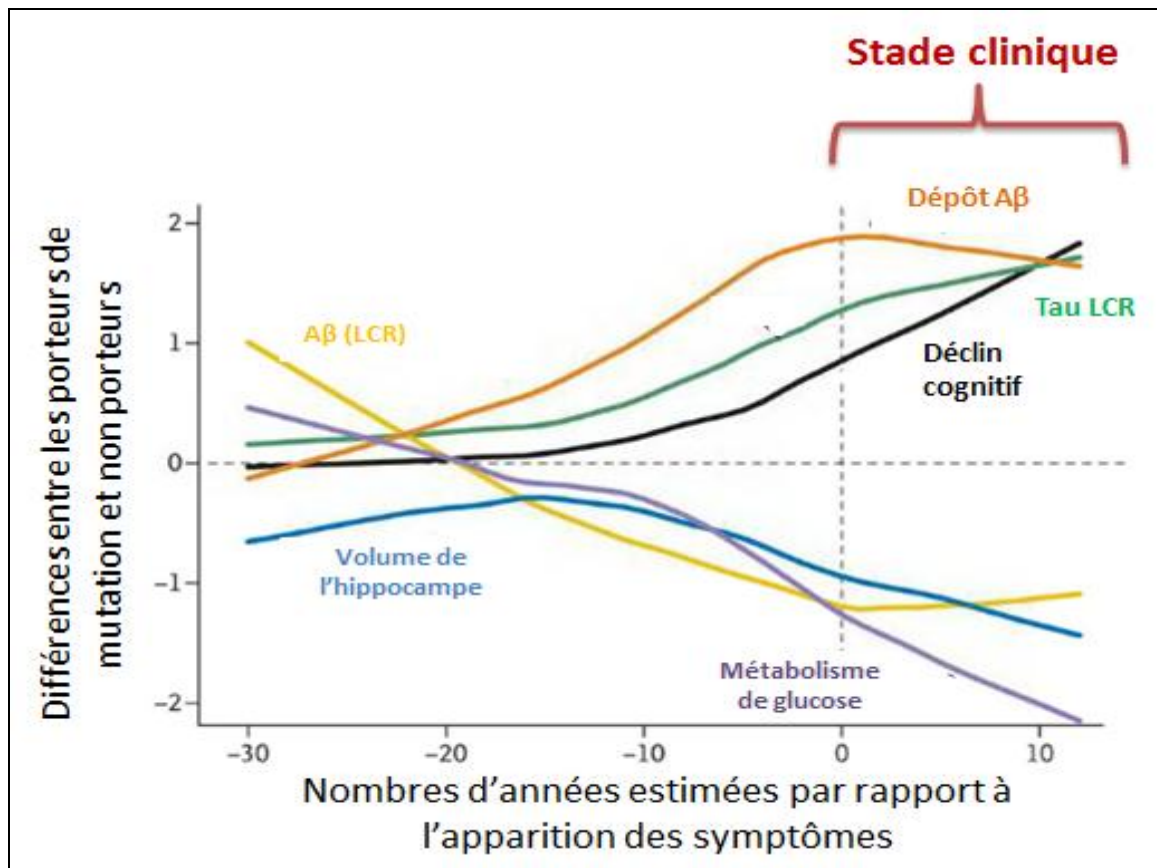


Figure 30: Modifications biologiques, structurales et cognitives en fonction de l'apparition des symptômes [Bateman et coll., 2012].

Les trois premières molécules utilisées dans cette étude sont le Solanezumab (anti-amyloïde, phase III, LILLY), le Gantenerumab (anti-amyloïde, phase III, ROCHE) et le LY2886721 (Inhibiteur de BACE, qui est l'enzyme clé qui déclenche la formation de A β , actuellement en phase II, LILLY).

Dans la phase initiale, le critère principal sera le taux de changement du dépôt amyloïde et les autres biomarqueurs seront des critères secondaires. Dans la phase suivante, la cognition sera le critère principal et les biomarqueurs des critères secondaires.

Outre le fait d'évaluer l'efficacité des nouvelles molécules sur des populations à risque à un stade très précoce de la maladie (asymptomatique), ces études pourront permettre d'obtenir de nouvelles informations sur la physiopathologie de la maladie, et la validation des biomarqueurs.

Perspectives d'amélioration [Vellas et coll., 2013][Bateman et Klunk, 2008]:

- ✓ Réaliser des études de phase II de plus grande envergure incluant un nombre de patients plus important, suivi sur une durée plus longue ; afin de ne pas lancer d'étude de phase III sans avoir mis en évidence un signal d'efficacité clinique (de 6 à 18 mois pour observer un impact plus net sur l'ADAS-Cog).
- ✓ Stratifier les populations des études pour avoir des groupes plus homogènes (stade de la maladie, APOE ε4,...)
- ✓ Utiliser un biomarqueur (PET, LCR) pour identifier les sujets ayant une pathologie amyloïde
- ✓ Etudier les populations qui n'ont pas de changements au niveau des biomarqueurs ou facteurs de risque, pour tenter de mieux comprendre leurs liens avec le déclin cognitif.
- ✓ Avoir des mesures de la cognition plus sensibles pour faciliter la mise en évidence de l'efficacité d'une molécule en développement. En effet le MMSE et l'ADAS-Cog sont des échelles peu sensibles et spécifiques avec notamment des variabilités importantes entre les différents centres investigateurs d'une même étude clinique.
- ✓ Déterminer lors d'études cliniques la corrélation nécessaire des biomarqueurs pour voir un impact au niveau de la clinique des patients.

2. Mise sur le marché et commercialisation

2.1 Demande d'AMM

L'AMM constitue un préalable obligatoire à toute possibilité de commercialisation, prescription et de remboursement d'une spécialité pharmaceutique. L'AMM est délivrée après avis d'une commission d'experts scientifiques indépendants qui évalue la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

2.2 Le remboursement

En France, il ne suffit pas qu'un médicament ait obtenu l'AMM pour être mis à disposition des patients. Il revient à la Commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) de donner au Ministère de la Santé et à la Sécurité Sociale un avis sur le bien-fondé de son remboursement, selon que le Service Médical Rendu (SMR) ou l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par le médicament lui semble suffisant ou pas pour justifier cette prise en charge.

Les pouvoirs publics de nombreux pays sont très attentifs aux dépenses de santé et à l'accès aux soins de sa population. L'accès aux traitements pour l'ensemble de la population notamment en France passe par leur remboursement par la sécurité sociale.

Pour les industriels, le remboursement des médicaments joue un rôle essentiel au niveau du retour sur investissement lors de leur commercialisation. Deux situations différentes et donc deux stratégies de positionnement sur le marché sont envisageables :

- Le médicament est remboursé : le prix de celui-ci sera négocié avec les autorités et donc probablement tiré vers le bas mais les prescriptions et donc les ventes en volume seront plus importantes.
- Le médicament n'est pas remboursé : le prix est libre et fixé par l'industriel mais le volume de vente sera moins élevé.

Cependant la décision du remboursement dépend des autorités de santé en fonction de l'efficacité de la nouvelle molécule et des autres traitements disponibles. Il faut également tenir compte du taux de remboursement qui peut varier. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer les médicaments actuels sont remboursés malgré un faible rapport bénéfice risque car il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques. C'est pourquoi le développement d'un médicament à visée symptomatique pourrait ne pas être remboursé à moins de prouver un réel bénéfice. Concernant la classe des « *disease-modifiers* », l'arrivée d'un tel médicament sur le marché assurerait un taux de remboursement car l'ASMR et le SMR seraient importants du fait de l'inexistence d'alternative thérapeutique aussi efficace et la gravité de la pathologie.

Tous ces éléments bien qu'ils concernent l'étape finale du développement du médicament sont à prendre en compte dès le début du projet pour savoir si celui-ci est réalisable d'un point de vue financier. On a vu que le développement dans cette pathologie est long et coûteux et impactent de manière importante le prix final du médicament. Il faut de ce fait réaliser une bonne estimation des coûts dès le début, tout en ayant une idée du prix maximum qui pourra être accordé ceci au moyen d'études de pharmaco-économie (qui évalue les coûts des traitements et prise en charge actuelle). Ceci permettra d'évaluer si le retour sur investissement peut se faire en tenant compte des coûts de production qui peuvent parfois être élevés selon le processus de fabrication, la formulation ou encore l'utilisation d'une dose de principe actif très importante pour arriver à la dose efficace.

2.3 Le cycle économique

Le marché concernant la maladie d'Alzheimer représente presque 7 milliards de dollars, ce qui le place comme les 11-12^{ème} marchés mondiaux des dépenses de santé. Celui-ci est en forte croissance (plus de 15% par an). C'est également une des maladies les plus coûteuses pour les économies des pays développés. Le coût mondial total estimé pour les démences est de 604 milliards de dollars en 2010 [Wimo et Prince, 2010].

Ceci associé à des besoins médicaux non couverts en font un marché très attractif pour l'industrie pharmaceutique.

Les autorités de santé sont également très sensibles au développement de nouveaux médicaments dans cette indication très coûteuse tant pour le malade et son entourage que pour le système de santé et donc la société dans son ensemble. Ce coût augmente en fonction de la sévérité de la maladie car les stades les plus sévères nécessitent souvent une institutionnalisation des patients qui ont perdu leur autonomie (essentiel des coûts médicaux directs) [Rapp et coll., 2012].

C'est pourquoi ralentir le cours de la maladie pourrait permettre une diminution de sa prévalence et de la dépendance et donc des coûts associés. Ceci pourrait donc permettre aux laboratoires d'obtenir un prix élevé pour leur molécule. En effet, pour les autorités de santé, le tarif des médicaments et leur remboursement dépendent en partie des économies que ceux-ci pourraient permettre de réaliser.

Cependant les nombreuses difficultés liées au développement ainsi que les hautes exigences réglementaires en termes de démonstration clinique rendent la mise au point de ces nouveaux médicaments risquée et nécessite un investissement financier important.

L'impact du coût du développement sur la commercialisation :

Le coût de développement clinique a un impact important sur le prix final du médicament qui doit permettre un retour sur investissement non seulement pour le médicament en question, mais également pour les molécules développées par l'entreprise et qui n'ont pas vu leur développement aboutir.

Compte-tenu de toutes les étapes pré-décrites, de la durée limitée des brevets, de l'arrivée de plus en plus tardive des médicaments sur les marchés et de la concurrence précoce des génériques, le laboratoire ne bénéficie d'une protection commerciale effective que de 7 à 10 ans

en moyenne. Cette diminution de la période de monopole nécessite de compenser par des prix plus élevés (marge plus importante) pour assurer l'amortissement financier de la recherche thérapeutique.

Les spécificités des études liées à la maladie d'Alzheimer portent le coût des études cliniques de type phase II ou III à plus de 10-20 millions de dollars ce qui est relativement cher pour ces phases de développement en comparaison avec d'autres classes thérapeutiques, et peut être une source de découragement pour certains laboratoires pharmaceutiques [Laferla et Green, 2012]. C'est pourquoi il convient d'avoir le maximum d'informations dès les premières études afin d'avoir une prise de décision go/no go précoce en se basant sur différents critères les plus documentés possible.

En 2005, alors que 15% des candidats-médicaments entrant en développement clinique prouvent leur efficacité, la probabilité n'est que de 7% dans le domaine du système nerveux. Pour lutter contre cette augmentation des coûts et limiter les risques financiers, les industries pharmaceutiques ont recours à de nombreux partenariats pour co-développer les nouvelles molécules pour éventuellement se partager le marché à terme. Ceci limite les investissements trop importants pour chaque partenaire alors qu'il n'y a aucune certitude de retour sur investissement. Cela permet également un partage des connaissances, des savoir-faire et des ressources humaines pouvant parfois accélérer la recherche et aider un développement mondialisé face à une concurrence en croissance.

Conclusion

Le vieillissement de la population est majoritairement dû aux progrès médicaux et thérapeutiques, mais il s'accompagne également de l'essor de pathologies dont la fréquence augmente avec l'âge telles que les démences.

La maladie d'Alzheimer est une pathologie complexe et multifactorielle dont les causes ne sont pas encore complètement élucidées. Il est impossible, à ce jour, de guérir cette pathologie. En effet, les industriels et universitaires tentent de mettre au point, en vue de la commercialisation, des traitements non plus symptomatiques mais curatifs, avec comme stratégie d'interférer directement sur les voies physiopathologiques dans le but de guérir ou d'enrayer cette maladie. Jusqu'à présent, aucun produit en cours de développement clinique n'a fait ses preuves chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. L'une des principales hypothèses avancée pour expliquer cet échec propose que les changements cérébraux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer auraient lieu des années, voire des décennies, avant que les symptômes eux-mêmes n'apparaissent. C'est pourquoi les chercheurs visent maintenant à tester des thérapies à des stades précoces de la maladie.

Cependant, les récents progrès de la recherche ont permis d'améliorer la compréhension du processus physiopathologique de la maladie et de ce fait d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles. Les molécules qui seront en développement clinique dans les prochaines années (actuellement au stade préclinique) seront le fruit de ces nouvelles connaissances et représenteront donc un vivier de molécules intéressantes pour l'avenir.

La mise au point de nouveaux traitements ou l'amélioration de ceux existant permettrait d'optimiser la prise en charge des patients ainsi que d'améliorer leur qualité de vie, tout en garantissant un bon rapport bénéfice risque vis-à-vis de la population traitée. Cette balance est donc évaluée à chaque phase de la conception et mise au point d'une nouvelle molécule. Il s'agit donc d'un long processus en vue de l'obtention de l'AMM.

Nous avons vu au travers de cette thèse les nombreuses difficultés et contraintes qui, de plus en plus lourdes, s'imposent tout au long du développement d'un « candidat » médicament. En effet, la réglementation en vigueur est de plus en plus stricte, ce qui rend les essais plus complexes et difficiles à mettre en place.

Effectivement, les exigences accrues relatives à la réalisation des différentes étapes de la mise sur le marché d'un nouveau produit réduisent, d'une part de plus en plus le délai d'exclusivité de

commercialisation légitimement requis par les laboratoires pharmaceutiques pour rentabiliser l'énorme investissement nécessaire au développement de leurs médicaments. D'autre part, on assiste à l'augmentation considérable des coûts de développement notamment dus aux prérequis de qualité et les impératifs liés à la fragilité de la population. Et tout ceci dans un domaine thérapeutique très complexe rendant l'issue du développement incertain. Or, l'obtention de l'AMM permet au développeur un retour sur investissement indispensable pour permettre de financer l'entreprise et également de réinvestir dans les recherches futures. Ce qui explique que certains industriels hésitent à se lancer dans ce domaine malgré l'importance évidente et croissante du besoin médical.

Ces difficultés sont donc présentes à différentes étapes du développement. Pour résoudre ces problèmes il faudrait, tout d'abord, améliorer les connaissances sur la physiopathologie de la maladie, ce qui pourrait aider à la mise au point de bons modèles animaux qui seraient prédictifs de l'efficacité, et pas seulement de la tolérance de la molécule chez l'Homme. Le manque actuel de corrélation entre l'Homme et les modèles animaux de la maladie d'Alzheimer entraîne l'arrivée en développement clinique de produits sûrs en termes de sécurité mais sans avoir d'idée sur son activité thérapeutique chez les patients. La détermination de l'activité ne sera, souvent, confirmée que tardivement à l'issue de la phase III. Ceci explique le nombre important d'échecs en phase III. Pour éviter ce taux d'échec en phase finale de développement il faudrait s'attarder davantage sur les études de phase I et II pour confirmer l'activité, l'efficacité et mieux connaître le produit avant de lancer la phase III. Mais la contrainte de temps liée au monopole et au brevet relatif à la molécule pousse les industriels à limiter le temps de développement.

De plus la complexité de la maladie est en faveur d'une stratégie thérapeutique associant plusieurs molécules ayant des cibles différentes, ce qui permettra alors d'adapter et d'individualiser les traitements.

Les attentes d'améliorations cliniques reposent en grande partie sur les biomarqueurs et le développement d'échelles spécifiques qui pourraient faciliter l'évaluation de l'efficacité des nouvelles molécules de manière précoce, limitant ainsi les dépenses de R&D pour une molécule sans intérêt. Tout cela dans le but d'arriver rapidement à la commercialisation d'un traitement efficace pour lutter contre la maladie d'Alzheimer.

Les études de prévention, en cours de mise en place, pourront probablement répondre à de nombreuses questions. Ceci a été rendu possible grâce à l'augmentation des collaborations entre les industriels et les institutions, car ces études ont des durées très longues, au-delà de la durée de protection des brevets.

Malgré ces attentes, de nombreuses études précliniques et cliniques sont en cours avec des molécules ayant des mécanismes différents les uns des autres (action sur le peptide A β , sur la protéine tau, en passant par ceux ayant un impact sur le système cholinergique). Ce panel important permet d'avoir constamment des molécules arrivant en phase finale de développement.

Cela confirme les progrès réalisés ces dernières années face aux nombreux obstacles spécifiques au développement de molécules dans l'indication de la maladie d'Alzheimer, ce qui représente un réel espoir thérapeutique.

Annexes

Annexe 1 : DSM IV-TR.....	113
Annexe 2 : NINCDS-ADRDA.....	114
Annexe 3 : MMSE	115
Annexe 4 : DAD	117
Annexe 5 : Items ADAS-Cog.....	119

Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement);
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a. aphasie (perturbation du langage)
 - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
3. à des affections induites par une substance.

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

Sans perturbation du comportement : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

Avec perturbation du comportement : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

À début précoce : si le début se situe à 65 ans ou avant.

À début tardif : si le début se situe après 65 ans.

Annexe 2 : NINCDS-ADRDA

Criteria for clinical diagnosis of Alzheimer's disease

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves
- neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices
- (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
- normalité du liquide céphalo-rachidien
- EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
- présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge
-

4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- début brutal
- déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Annexe 3 : MMSE

Version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

Orientation

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

1. En quelle année sommes-nous ? ☐
2. En quelle saison ? ☐
3. En quel mois ? ☐
4. Quel jour du mois ? ☐
5. Quel jour de la semaine ? ☐

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? ☐
(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? ☐
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? ☐
9. Dans quelle région est situé ce département ? ☐
10. À quel étage sommes-nous ici ? ☐

Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare ☐
12. Fleur ☐
13. Porte ☐

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93 ☐
15. 86 ☐
16. 79 ☐
17. 72 ☐
18. 65 ☐

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

Rappel

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. Cigare ☐
20. Fleur ☐
21. Porte ☐

Langage

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ? ☐
23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ? ☐
24. Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et" ☐
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :
Prenez cette feuille de papier avec la main droite ☐
26. Pliez-la en deux ☐
27. Et jetez-la par terre ☐

28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :
"Fermez les yeux" et dire au sujet : *Faites ce qui est écrit* ☐
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens. ☐

Praxies constructives

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
"Voulez-vous recopier ce dessin ?" ☐

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socioculturel).

Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Au nom du groupe de recherche sur l'évaluation cognitive (GRECO). Le Mental-State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Version française consensuelle. Presse Méd. 1999;28:1141-8.

Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRECO. Rev Neuropsychol 2003 ;13(2) :209-36.

Annexe 4 : DAD

Au cours des deux dernières semaines, (nom) a-t-il ou a-t-elle, sans aide ou rappel,

	Commencement	Planification et organisation	Exécution efficace
HYGIÈNE NOTATION : OUI =1 NON = 0 S.O. = Sans objet			
Tenté de se laver ou de prendre un bain ou une douche.			
Tenté de se brosser les dents ou de s'occuper de son dentier.			
Décidé de prendre soin de ses cheveux (les laver et les peigner).			
Préparé l'eau, les serviettes et le savon pour se laver, prendre un bain ou une douche.			
Réussi à laver et à sécher complètement toutes les parties de son corps de manière sécuritaire.			
Réussi à se brosser les dents ou s'occuper de son dentier correctement.			
Pris soin de ses cheveux (les laver et les peigner).			
HABILLAGE			
Tenté de s'habiller lui-même ou elle-même.			
Choisi des vêtements appropriés (selon l'occasion, la propreté, la météo et l'agencement des couleurs).			
Réussi à s'habiller dans le bon ordre (sous-vêtements, pantalons ou robe, chaussures).			
Réussi à s'habiller complètement.			
Réussi à se déshabiller complètement.			
CONTINENCE			
Décidé d'aller aux toilettes aux moments appropriés.			
Réussi à se servir des toilettes sans « accidents ».			
SE NOURRI			
Décidé ce qu'il ou elle a besoin de manger.			
Choisi des ustensiles et des assaisonnements appropriés lors du repas.			
Mangé ses repas à une vitesse normale et selon les règles de l'étiquette.			
PRÉPARATION DES REPAS			
Tenté de préparer un léger repas ou une collation pour lui-même ou pour elle-même.			
Correctement planifié un léger repas ou une collation (ingrédients, batterie de cuisine).			
Préparé ou cuisiné un repas ou une collation en toute sécurité.			
TÉLÉPHONE			
Tenté de téléphoner quelqu'un à un moment approprié.			
Trouvé et composé un numéro de téléphone correctement.			
Engagé une conversation téléphonique appropriée.			
Écrit et transmis un message téléphonique correctement.			

Au cours des deux dernières semaines, (nom) a-t-il ou a-t-elle, sans aide ou rappel,

SORTIES

NOTATION : OUI =1 NON = 0 S.O. = Sans objet

	Commencement	Planification et organisation	Exécution efficace
Tenté de sortir (marcher, visiter, magasiner) à un moment approprié.			
Correctement organisé une sortie (transport, clés, destination, météo, argent nécessaire, liste de courses).			
Réussi à sortir et atteindre une destination familière sans se perdre.			
Pris un moyen de transport adéquat de manière sécuritaire (voiture, autobus, taxi).			
Revenu du magasin avec les articles appropriés.			

FINANCES ET CORRESPONDANCES

Manifesté de l'intérêt concernant ses affaires personnelles, comme ses finances et ses correspondances écrites.			
Organisé ses finances pour payer ses factures (chèques, carnet de banque, factures).			
Adéquatement organisé ses correspondances (articles de papeterie, adresse, timbres).			
Adéquatement utilisé son argent (obtenu de la monnaie).			

MÉDICAMENTS

Décidé de prendre ses médicaments au bon moment.			
Pris ses médicaments comme prescrits (selon la posologie).			

LOISIRS ET TRAVAIL MÉNAGER

Manifesté de l'intérêt pour un ou des loisir(s).			
Manifesté de l'intérêt pour le travail ménager qu'il ou elle accomplissait par le passé.			
Planifié et organisé adéquatement le travail ménager qu'il ou elle accomplissait par le passé.			
Adéquatement accompli le travail ménager qu'il ou elle accomplissait par le passé.			
Demeuré de façon sécuritaire à la maison seul(e) lorsque nécessaire.			

Commentaires :

SOUS-TOTAL / n° d'articles applicable	/	/
TOTAL DAD / n° d'articles applicables	/	
TOTAL DAD en %		

Annexe 5 : Items ADAS-Cog

Étude coopérative sur la maladie d'Alzheimer ADAS – Comportement cognitif

Entrevue de 10 minutes

L'évaluateur devrait poser les questions qui se trouvent sur la feuille de notation du patient dans le cadre d'une conversation de 10 minutes. L'évaluateur n'est pas tenu de poser toutes les questions et peut omettre celles qui ne s'appliquent pas au patient. Au bout de dix minutes, mettre fin à l'entrevue. Cette conversation permet à l'évaluateur d'entendre assez de discours spontané pour évaluer la capacité de parler et de comprendre la langue parlée du patient ainsi que toute éventuelle difficulté à trouver ses mots.

Entrevue structurée :

- Quel est votre nom exact (votre nom de jeune fille) ? Quelle est l'origine (géographique) de votre nom ?
- Où êtes-vous né ? Où êtes-vous allé à l'école ? Vous souvenez-vous de certains de vos camarades de classe ? Vous avez mentionné le nom d'un (de certains) camarade(s) de classe; savez-vous ce qu'il en est devenu ?
- Êtes-vous marié ? Quand vous êtes-vous marié ? Où ? Avant de vous marier, connaissiez-vous votre femme (mari) depuis longtemps ?
- Vous souvenez-vous de votre premier emploi ? Quel était-il ? De nos jours, beaucoup de jeunes gens ont de la difficulté à trouver un emploi, comment expliquez-vous cela ?
- Avez-vous des enfants ? Pouvez-vous m'en parler ? Que font-ils ? Que pensez-vous du conflit des générations ?
- Où habitez-vous ? Avez-vous toujours habité là ? Aimez-vous le quartier où vous habitez ?
- Que faites-vous le jour ? Regardez-vous la télévision ? Beaucoup de personnes critiquent la qualité des émissions de télévision, qu'en pensez-vous ?
- Avez-vous des amis ? Qui sont-ils ? Les voyez-vous souvent ? Les amis de vos amis sont-ils également vos amis ?

Notes de l'intervieweur :

[illegible]

Fondez vos évaluations des Articles 1, 2 et 3 ci-dessous sur la conversation de 10 minutes que vous avez eue avec le patient suivant les questions d'entrevue structurée de la Page 1 :

1. INTELLIGIBILITÉ DU LANGAGE ORAL:

Cet article est une évaluation globale de la qualité du discours, c.-à-d. la clarté du discours ou la difficulté à se faire comprendre.

- Lors de l'évaluation de ce sous-test, l'évaluateur devrait tenir compte de tout le discours prononcé par le patient au cours de la conversation de 10 minutes.
- La quantité du discours et la difficulté à trouver ses mots ne sont pas évalués pour ce sous-test.
- Prendre note que les scores plus élevés (4-5) pour ce sous-test sont réservés aux patients dont les capacités d'expression verbale sont tellement compromises qu'il leur est rarement possible de communiquer sans éprouver des difficultés.

Cochez la case qui correspond au niveau de déficience (choisir une case) :

- ☐ 0 Aucune difficulté - Il n'est jamais difficile de comprendre le patient
- ☐ 1 Très léger – il y a eu un seul cas de manque d'intelligibilité
- ☐ 2 Léger – le patient éprouve des difficultés moins de 25 % du temps
- ☐ 3 Modéré – le patient éprouve des difficultés de 25 à 50 % du temps
- ☐ 4 Modérément sévère – le patient éprouve des difficultés plus de 50% du temps
- ☐ 5 Sévère – énoncés d'un ou deux mots; mutisme ou langage fluent, mais vide

2. COMPRÉHENSION:

Cet article évalue la capacité du patient à comprendre la langue parlée.

- Afin de noter ce sous-test, l'évaluateur devrait tenir compte de la capacité du patient à comprendre le discours de l'évaluateur pendant la conversation de 10 minutes.

Cochez la case qui correspond au niveau de déficience (choisir une case) :

- ☐ 0 Aucun signe de mauvaise compréhension
- ☐ 1 Très léger – 1 ou 2 cas de défaut de compréhension
- ☐ 2 Léger – 3 à 5 cas de défaut de compréhension
- ☐ 3 Modéré – nécessite plusieurs répétitions et reformulations
- ☐ 4 Modérément sévère – le patient répond correctement à l'occasion, p. ex. : aux questions oui/non
- ☐ 5 Sévère – le patient répond rarement aux questions de façon appropriée pour des raisons autres que la pauvreté du discours

3. MANQUE DU MOT:

Ce sous-test évalue la difficulté qu'a le patient à trouver ses mots lors d'un discours spontané

Comme avec les compétences en langue parlée, cet article évalue les déficiences du discours expressif, mais il note *uniquement la difficulté à trouver les mots* tandis que les compétences en langue parlée sont une évaluation plus globale des compétences d'expression verbale du patient.

- Pour évaluer ce sous-test, l'évaluateur doit déterminer si le patient éprouve de la difficulté à trouver le mot désiré lors d'un discours spontané. Le problème peut être surmonté à l'aide de circonlocutions, c.-à-d. se servir de phrases explicatives ou de synonymes plus ou moins satisfaisants.

Cochez la case qui correspond au niveau de déficience (choisir une case) :

- ☐ 0 Aucun signe de difficulté à trouver ses mots lors de discours spontanés
- ☐ 1 Très léger – 1 ou 2 cas, non significatifs du point de vue clinique
- ☐ 2 Léger – circonlocution ou substitution de synonymes notables
- ☐ 3 Modéré – manque du mot occasionnel sans élément compensateur
- ☐ 4 Modérément sévère – manque du mot fréquent sans compensation
- ☐ 5 Sévère – perte quasi totale du contenu des mots; le discours semble vide; énoncés d'un 1 ou 2 mots

4. TACHE DE RAPPEL DE MOTS

Pour cette tâche, le patient dispose de trois essais pour apprendre une liste de mots à fréquence et à imagerie élevées. Les 10 mots sont imprimés en caractères d'imprimerie sur des fiches blanches.

Au début du premier essai, l'évaluateur donne les instructions suivantes:	« Je vais vous montrer, un par un, les mots imprimés sur ces fiches blanches. Lire chaque mot à voix haute et essayer de vous en souvenir parce que plus tard je vais vous demander de vous souvenir de tous les mots que je vous ai montrés. Êtes-vous prêt? Lisez le mot à voix haute et essayer de vous en souvenir. »
L'évaluateur peut encourager le patient avec la phrase :	« Lisez le mot à voix haute et essayez de vous en souvenir. » lorsque c'est nécessaire.

Si le patient ne peut pas lire le mot ou s'il est lent, l'évaluateur peut dire le mot à voix haute et demander au patient de le répéter. En prendre note et continuer avec cette procédure pour chaque essai. Dans certains cas, il se peut que l'évaluateur doive dire tous les mots et demander au patient de les répéter. Quelle que soit la méthode, s'assurer que le patient regarde chaque mot en le répétant.

Après la présentation, l'évaluateur demande au patient de se souvenir du plus de mots possible en disant :	« Alors, maintenant dites-moi tous les mots qui étaient sur la liste et dont vous vous souvenez. »
--	--

Suivent deux autres essais d'apprentissage et de rappel.

Pour les essais 2 et 3, dire au patient :	« Maintenant, je vais vous montrer la même liste de nouveau. Lisez chaque mot à voix haute et essayez de vous en souvenir. »
---	--

Vous pouvez encourager le patient s'il est nerveux ou s'il semble abandonner.

Cochez la case pour chaque mot rappelé CORRECTEMENT :

Essai 1	Essai 2	Essai 3
☐ BOUTEILLE ☐ PATATE ☐ FILLE ☐ TEMPLE ☐ ETOILE ☐ ANIMAL ☐ BUISSON ☐ LAC ☐ HORLOGE ☐ BUREAU	☐ BUISSON ☐ TEMPLE ☐ BOUTEILLE ☐ ETOILE ☐ PATATE ☐ FILLE ☐ HORLOGE ☐ ANIMAL ☐ LAC ☐ BUREAU	☐ FILLE ☐ TEMPLE ☐ PATATE ☐ ANIMAL ☐ BUISSON ☐ LAC ☐ BUREAU ☐ HORLOGE ☐ BOUTEILLE ☐ ETOILE
TOTAL NON RAPPELÉ = (faire le total des cases vides)	TOTAL NON RAPPELÉ = (faire le total des cases vides)	TOTAL NON RAPPELÉ = (faire le total des cases vides)

Veuillez noter : Une note « 10 » signifie : le patient ne s'est rappelé AUCUN mot pendant cet essai.

Une note « 7 » signifie : le patient s'est seulement rappelé 3 mots pendant cet essai.

Une note « 2 » signifie : le patient s'est rappelé correctement 8 mots pendant cet essai.

5. DÉNOMINATION

Pour cette tâche, on demande au patient de nommer les doigts de sa main dominante (c.-à-d. le pouce, l'index, le majeur, l'annulaire et l'auriculaire [le petit doigt])

Donner au patient les instructions suivantes :	« Maintenant, je vais pointer une partie de votre main et il faut me dire comment elle se nomme. De quoi s'agit-il? »
Pour les 4 doigts, si une question est nécessaire, dire :	« Connaissez-vous un autre nom pour ce doigt ? »

On demande également au patient de nommer 12 objets réels aléatoires.

- Ces objets doivent être présentés de manière aléatoire. Ne pas permettre au patient de toucher les objets.
- Si le patient ne répond pas, l'évaluateur devrait offrir l'indice associé à l'article à partir du tableau qui se trouve ci-dessous. Si le patient ne répond toujours pas ou s'il fait une erreur, passer à l'objet suivant.
- L'aspect de notation le plus difficile de la tâche de dénomination est la détermination de la gamme de réponses exactes selon les milieux culturels et géographiques du patient. Une réponse autre que le mot qui se trouve sur le formulaire de réponse devrait être noté comme étant exacte si c'est un mot qui serait utilisé par une personne ne souffrant pas de démence et venant du même milieu culturel que le patient.
 - Par exemple: le masque pourrait également être qualifié de « loup », le portefeuille pourrait être appelé une « bourse » ou un « porte-monnaie ».
- Des descriptions de l'objet, des paraphrasies sémantiques ou phonémiques ne devraient pas être notées comme étant exactes.
 - Voici des exemples de réponses inexactes : « chose pour écouter » pour un stéthoscope, des « coupeurs » pour des ciseaux.

Donner au patient les instructions suivantes :	« Maintenant je vais vous montrer quelques objets. Il faut me dire leurs noms. Comment s'appelle cet objet ? » (présenter l'objet)
Continuer de présenter les objets de manière aléatoire. La première question pour chaque objet devrait être :	« Comment s'appelle cet objet? » ou « Quel est le nom de cet objet ? »
Si le patient répond avec la fonction de l'objet dire :	« Oui, c'est ce que fait l'objet, mais quel est son nom ? »

Cochez la case pour chaque doigt/objet nommé CORRECTEMENT ou sélectionnez « Aucun accompli correctement » :

Doigt	Objet	Indice standard
☐ Pouce ☐ Index ☐ Majeur ☐ Annulaire ☐ Auriculaire/petit doigt ☐ Aucun accompli correctement	☐ Fleur ☐ Lit ☐ Sifflet ☐ Crayon ☐ Hochet ☐ Masque ☐ Ciseaux ☐ Peigne ☐ Porte-feuille ☐ Harmonica ☐ Stéthoscope ☐ Entonnoir ☐ Aucun accompli correctement	ça pousse dans un jardin on s'en sert pour dormir lorsqu'on souffle dedans, ça émet un son on s'en sert pour écrire un jouet pour bébés ça cache le visage ça coupe le papier c'est utilisé avec les cheveux ça contient votre argent un instrument de musique le médecin l'utilise pour écouter votre cœur s'utilise pour remplir une bouteille
TOTAL DES DOIGTS ET DES OBJETS <u>INCORRECTEMENT</u> NOMMÉS = (faire le total des cases vides)		

5. DÉNOMINATION (SUITE)

Utilisez le tableau ci-dessous pour noter cet article :

NOTATION	
0 =	0-2 items (objets et doigts) mal dénommés
1 =	3-5 items (objets et doigts) mal dénommés
2 =	6-8 items (objets et doigts) mal dénommés
3 =	9-11 items (objets et doigts) mal dénommés
4 =	12-14 items (objets et doigts) mal dénommés
5 =	15-17 items (objets et doigts) mal dénommés

6. ORIENTATION

Cette tâche est conçue pour déterminer la capacité du patient de se situer temporellement et spatialement.

- Les éléments de l'orientation sont : la personne, le jour de la semaine, le jour, le mois, l'année, la saison, l'heure et le lieu.
- L'évaluateur doit demander au patient chacun de ces éléments d'informations, un à la fois.
- Veiller à ce qu'aucune montre, horloge et aucun calendrier, etc. ne soit visible au patient.
- Une seule reformulation de la question est permise (p. ex. : si le patient se mélange entre le jour et le jour de la semaine).
- Les limites acceptables pour les réponses sont :
 - La date : +/- un jour
 - L'heure : +/- une heure
 - Lieu : Un nom partiel est acceptable (p. ex. : le nom de l'hôpital, de la clinique ou du centre professionnel)
 - La saison : Au plus une semaine avant le début ou deux semaines après la fin
 - Le mois, l'année, le jour de la semaine, le nom et le prénom du patient doivent être exacts

Cochez la case pour chaque article répondu CORRECTEMENT ou sélectionnez « Aucun accompli correctement » :

- ☐ Quels sont votre nom de famille et votre prénom ?
- ☐ Quel jour de la semaine sommes-nous ?
- ☐ Quelle est la date d'aujourd'hui ?
- ☐ Quel mois sommes-nous ?
- ☐ Quelle année sommes-nous ?
- ☐ Quelle saison sommes-nous ?
- ☐ Sans regarder votre montre, quelle heure est-il ?
- ☐ Dites-moi le nom de l'endroit où nous sommes.

Aucun accompli correctement ☐

NOMBRE TOTAL DE RÉPONSES INCORRECTES =
(faire le total des cases vides)

Utilisez le tableau ci-dessous pour noter cet article :

NOTATION	
0 =	Utilisez le tableau ci-dessous pour noter cet article :
1 =	1 article mal répondu
2 =	2 articles mal répondu
3 =	3 articles mal répondu
4 =	4 articles mal répondu
5 =	5 articles mal répondu
6 =	6 articles mal répondu
7 =	7 articles mal répondu
8 =	Tous les articles mal répondu

7. EXÉCUTION D'ORDRES

Cette tâche est conçue afin d'évaluer le discours réceptif. On demande au patient de suivre 5 ordres distincts; chaque ordre comprend de 1 à 5 étapes.

- Chaque ordre devrait être lu une fois. Si le patient ne répond pas ou s'il fait une erreur, l'évaluateur devrait donner l'ordre EN ENTIER une fois de plus.
- Tous les ordres devraient être donnés à chaque patient.
- Si le patient fait preuve de troubles d'audition ou de l'attention, l'orienter en disant « Prêt? » ou « Maintenant je veux que vous... » avant de donner l'ordre. Ne PAS donner l'ordre plus que deux fois.
- Il ne devrait se trouver aucun autre matériel près du crayon, de la montre et de la fiche (stylos, papier, etc.)
- Chaque élément souligné représente une seule étape.
- Chaque ordre reçoit une note globale (aucune note partielle). Tous les éléments doivent être exacts pour que la réponse soit notée comme étant exacte

Donner au patient les instructions suivantes :	« Maintenant je vais vous demander de faire quelques petites choses. Premièrement... « FERMEZ LE POING. » (« Le desserrer », le cas échéant). « MONTREZ-MOI LE PLAFOND PUIS PLANCHER. »
Aligner le crayon, la montre et la carte sur la table. Dire :	« Placez le CRAYON SUR LA CARTE et ensuite REMETTEZ-LE À SA PLACE. » « Placez la MONTRE de l'AUTRE CÔTÉ DU CRAYON et ensuite RETOURNEZ LA CARTE. »
Enlever le crayon, la montre et la carte de la table. Dire :	« TAPEZ DEUX FOIS AVEC DEUX DOIGTS SUR CHACUNE DE VOS ÉPAULES tout en gardant les YEUX FERMÉS. »

Cochez la case pour chaque ordre accompli CORRECTEMENT ou sélectionnez « Aucun accompli correctement » :

- ☐ Fermer le poing
- ☐ Montrer le plafond puis le plancher
- ☐ Placer le crayon sur la carte et ensuite le remettre à sa place
- ☐ Placer la montre de l'autre côté du crayon puis retourner la carte
- ☐ Taper deux fois avec deux doigts sur chacune des épaules tout en en gardant les yeux fermés.

Aucun accompli correctement ☐

TOTAL DES ORDRES MAL SUIVIS =

(faire le total des cases vides)

Utilisez le tableau ci-dessous pour noter cet article:

NOTATION	
0 =	Tous les ordres suivis exactement
1 =	1 ordre mal suivi, 4 ordres bien suivis
2 =	2 ordres mal suivis, 3 ordres bien suivis
3 =	3 ordres mal suivis, 2 ordres bien suivis
4 =	4 ordres mal suivis, 1 ordre bien suivi
5 =	Les 5 ordres mal suivis

8. PRAXIES IDÉATOIRES

Cette tâche est conçue afin de déterminer si un patient peut accomplir une série d'actions familières, mais complexes.

- Cette tâche comprend 5 éléments, chacun de ces éléments est souligné dans les directives.
- Si le patient oublie une partie de la tâche ou s'il éprouve des difficultés, l'évaluateur doit répéter les directives qui correspondent à l'élément de tâche qui pose difficulté au patient.
 - Par exemple : Si le patient s'arrête après avoir plié le papier et l'avoir glissé dans l'enveloppe, l'évaluateur doit rappeler prochain élément : « **Maintenant, collez l'enveloppe.** » Si le patient ne peut pas accomplir cet élément, passer au suivant et lui offrir un rappel du prochain élément : « **Maintenant, adressez l'enveloppe à vous-même.** »
- Après avoir donné la directive complète une première fois, seul un rappel additionnel doit être donné pour chaque élément.
- Les déficiences de cet article doivent identifier les dysfonctions uniquement associées à l'exécution d'une tâche surapprise et non associées à des troubles du rappel.
- Toute adresse qui permettrait à un postier de livrer l'enveloppe est notée comme étant exacte, même si elle ne correspond pas à l'adresse actuelle du patient. L'adresse doit comprendre : le nom, la rue, la ville et le département. Le code postal n'est pas nécessaire.
- Demander au patient d'indiquer où il poserait le timbre sur l'enveloppe à l'aide d'un « X ».

Donner au patient des directives similaires aux suivantes :	« Imaginez que vous vous êtes écrit une lettre. Prenez cette feuille de papier, pliez-la pour qu'elle puisse entrer dans l'enveloppe et ensuite mettez-la dans l'enveloppe. Ensuite, collez l'enveloppe, adressez-la à vous-même et montrez-moi où vous poseriez le timbre. »
---	---

Cochez la case pour chaque étape accomplie CORRECTEMENT ou sélectionnez « Aucun accompli correctement » :

- ☐ Plier une lettre
- ☐ Mettre la lettre dans l'enveloppe
- ☐ Coller l'enveloppe
- ☐ Adresser l'enveloppe
- ☐ Indiquer où poser le timbre

Aucun accompli correctement ☐

NOMBRE TOTAL D'ÉLÉMENTS NON EXECUTÉS:
(faire le total des cases vides)

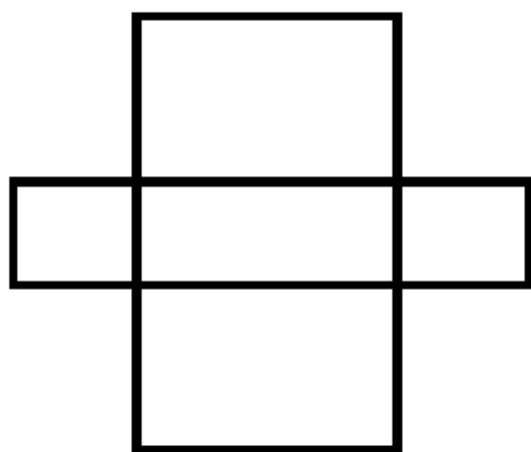
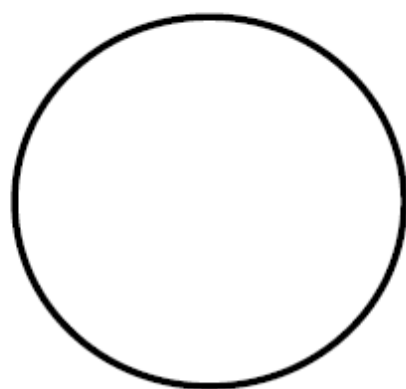
Utilisez le tableau ci-dessous pour noter cet article:

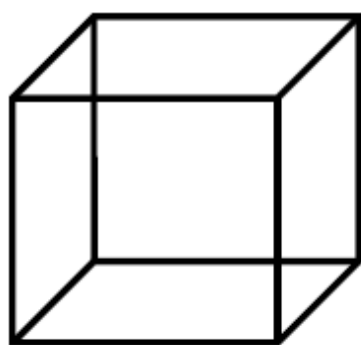
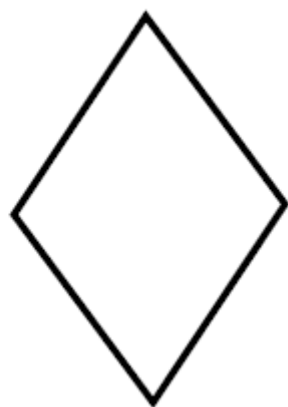
NOTATION	
0 =	Tous les éléments ont été correctement exécutés
1 =	1 élément a été mal exécuté
2 =	2 éléments ont été mal exécutés
3 =	3 éléments ont été mal exécutés
4 =	4 éléments ont été mal exécutés
5 =	5 éléments ont été mal exécutés

9. PRAXIES CONSTRUCTIVES	
Ce test évalue la capacité du patient de copier 4 formes géométriques allant du plus simple (un cercle) au plus compliqué (un cube). - Les formulaires ci-joints devraient être présentés un par un. - L'évaluateur doit fournir au patient un crayon à papier et une gomme avec le dessin.	
Donner au patient les instructions suivantes :	« Sur cette feuille de papier se trouve une forme. Essayez d'en dessiner une autre exactement pareille sur cette page. » (L'évaluateur peut indiquer la forme du doigt)
Si la réponse du patient est rapide ou faite sans soins, ajouter:	« Prenez votre temps et essayez de la dessiner exactement comme celle-ci. »
- Le patient a le droit à deux essais pour chaque forme. Permettre une deuxième tentative uniquement si le patient la demande ou s'il fait part d'un problème avec son dessin. Le patient a le droit d'effacer s'il le désire. Si le patient trace directement sur la forme imprimée, compter ceci comme une tentative et indiquer qu'il devrait essayer sur une section vierge de la page. Si le patient indique que sa reproduction n'est pas bonne, demander au patient s'il veut essayer de nouveau. Dans le cas où il y a eu deux tentatives, demander au patient d'indiquer la meilleure et ensuite noter cette tentative. - Si après deux tentatives, le patient n'arrive pas à reproduire la figure, l'évaluateur devrait passer à la figure suivante. - Un dessin devrait être noté comme étant exact si le patient a reproduit tous les éléments essentiels de l'original. Les variations de taille ne sont pas notées comme étant des erreurs. De petits espaces entre les lignes ne sont pas des erreurs pour autant que la forme a été reproduite. Consultez le Manuel d'instructions ADAS-Cog pour des lignes directrices spécifiques s'appliquant à la notation de chaque forme géométrique.	
Cochez la case pour chaque figure dessinée <u>CORRECTEMENT</u> : ☐ Cercle ☐ Les deux rectangles qui se chevauchent ☐ Losange ☐ Le cube ☐ Le patient n'a dessiné aucune forme; fait des gribouillages, écrit des mots ☐ Aucun : a fait une tentative, mais aucune forme n'était correctement dessinée	
NOMBRE TOTAL DE FORMES DESSINÉES <u>INCORRECTEMENT</u> = (sur un total de 4 formes)	

Utilisez le tableau ci-dessous pour noter cet article :

NOTATION	
0 =	Les 4 dessins sont exacts
1 =	1 forme est mal dessinée
2 =	2 formes sont mal dessinées
3 =	3 formes sont mal dessinées
4 =	4 formes sont mal dessinées
5 =	Aucune forme n'a été dessinée, gribouillages; parties de formes; mots plutôt que des formes





10. TÂCHE DE RECONNAISSANCE DE MOTS

Pour cette tâche, le patient dispose de deux essais pour apprendre et reconnaître une liste de 12 mots.

- Utiliser la liste de mots qui est indiquée sur la feuille de travail de l'étude et noter les réponses du patient sur la feuille de cotation de l'étude.
- La partie d'apprentissage de cet essai est similaire à la partie d'apprentissage de la TÂCHE DE RAPPEL DE MOTS puisqu'on demande au patient de lire chaque mot à haute voix et d'essayer de s'en souvenir.
- Pour le premier essai, les 12 mots cibles sont mélangés à 12 mots nouveaux qui correspondent aux mots cibles en matière de fréquence et d'imagerie et on demande au patient de décider s'il a déjà vu ou non chacun des mots.

Au début de l'essai d'apprentissage, donner les instructions suivantes :	« Je vais vous montrer des mots imprimés sur ces fiches blanches. Je veux que vous lisiez chaque mot à voix haute et que vous essayiez de vous en souvenir. »
Le patient pourrait ne pas être familier avec certains des mots de la TÂCHE DE RECONNAISSANCE DES MOTS et il pourrait avoir de la difficulté à les lire. Si le patient ne peut pas lire un mot, l'évaluateur peut dire le mot à voix haute. Cependant, il est important que le patient regarde chaque mot et essaie de le lire.	
À la fin de la partie d'apprentissage de l'essai, l'évaluateur dira au patient :	« Maintenant je vais vous montrer une nouvelle liste de mots. Certains mots se trouvaient sur la liste que je viens de vous montrer et les autres sont nouveaux. Pour chacun des mots, je veux que vous me disiez si c'est l'un des mots que je vous ai déjà montré. »
L'évaluateur montre le premier mot et dit :	« Est-ce que c'est l'un des mots que je vous ai déjà montrés ? Oui ou non ? »
OU :	« Est-ce que je vous ai déjà montré ce mot ? »
La même directive est donnée avant le deuxième mot de l'essai. Pour les autres mots de l'essai, l'évaluateur dit :	« Et celui-ci ? »

Suit un autre essai d'apprentissage et de reconnaissance.

Pour l'essai 2, dire au patient :	« Maintenant je vais vous montrer la même liste de mots de nouveau. Je veux que vous lisiez chaque mot à voix haute et que vous essayiez de vous en souvenir. »
-----------------------------------	---

- Si le patient ne se souvient pas de la consigne (p. ex. : il lit le mot plutôt que de répondre « Oui » ou « Non »), l'évaluateur doit répéter ou reformuler la question en entier et noter dans la colonne appropriée de la feuille de cotation qu'il a fallu rappeler au patient la consigne du test. De même, si le patient semble avoir un biais dans ses réponses (p. ex. : s'il dit « Oui » à chaque mot ou s'il dit « Non » à chaque mot), les directives du test doivent être répétées.

10. TÂCHE DE RECONNAISSANCE DE MOTS (SUITE)

Préparer les listes de mots

Notez la réponse du sujet pour chaque mot. Le sujet devrait répondre « oui » aux mots d'origine qui sont en caractères gras. Les réponses INEXACTES sont grisées. Deux tentatives de lecture et de reconnaissance sont offertes.

Cochez également la case pour chaque rappel donné :

ESSAI 1	Oui	Non	Rappel donné ?
DEPENSE			
NATION			
CHEMINEE			☐
MOINEAU			☐
DOMMAGES			☐
TRAFIC			☐
SANDWICH			☐
SERVICE			☐
COQUILLAGE			☐
SOLUTION			☐
COUR			☐
METRO			☐
CORPS			☐
SOL			☐
BATON			☐
TURBINE			☐
OR			☐
GRAVITE			☐
ETE			☐
SAGESSE			☐
HOMME			☐
REPAS			☐
PASSAGER			☐
ACIDE			☐
TOTAL INCORRECT = (faites le total des marques dans les cases grisées)	/24		↓
	Rappels donnés (Essai 1) = (total des marques)		

ESSAI 2	Oui	Non	Rappel donné ?
VISITEUR			
ACIDE			
PARLEMENT			☐
SOLUTION			☐
NOM			☐
REPAS			☐
LIGNE			☐
NOTE			☐
CHEMINEE			☐
TURBINE			☐
RICHESSSE			☐
METRO			☐
IMAGE			☐
DEPENSE			☐
SANDWICH			☐
DOMMAGES			☐
ELEPHANT			☐
OR			☐
GRAVITE			☐
FUTUR			☐
PASSAGER			☐
FICELLE			☐
BANDEROLLE			☐
BAIE			☐
TOTAL INCORRECT = (faites le total des marques dans les cases grisées)	/24		
	Rappels donnés (Essai 2) = (total des marques)		
Total général des rappels donnés (pour l'Essai 1 et de l'Essai 2)* :			

La note de chaque essai est le total des réponses incorrectes (c.-à-d. la somme des marques dans les boîtes grisées), mais permettez uniquement une note maximale de 12 erreurs pour chaque essai (p. ex. : si 15 réponses sont incorrectes pour un essai, notez 12.)

*À utiliser pour la notation de l'article 11. Rappel des consignes

11. RAPPEL DES CONSIGNES

Ce sous-test évalue la capacité du patient à se rappeler les consignes de la TÂCHE DE RECONNAISSANCE DES MOTS (Item 10).

Pour chaque essai de reconnaissance, avant la présentation des deux premiers mots, on demande au patient :	« Est-ce que je vous ai déjà montré ce mot ou est-ce que c'est un nouveau mot ? »
Pour le troisième mot, on demande au patient :	« Et celui-ci ? »

- Si le patient répond correctement, c.-à-d. « Oui » ou « Non », il se souvient correctement des consignes.
- Si le patient ne répond pas, ceci signifie que les consignes ont été oubliées et les consignes doivent être répétées.
- La procédure utilisée pour le troisième mot est répétée pour les mots 4 à 24. Chaque cas d'oubli des consignes du test est noté.

Total général des Rappels donnés à l'échelle de l'Essai 1 et de l'Essai 2 à partir de l'article 10. Tâche de reconnaissance de mots =	
---	--

En utilisant le Total général des rappels donnés (de l'article 10) ci-dessus, notez le niveau de déficience à l'aide du tableau ci-dessous :

NOTATION	
0 =	Le sujet n'a jamais besoin de rappels additionnels pour les consignes
1 =	Très léger - un oubli
2 =	Léger - a besoin de 2 rappels
3 =	Modéré - a besoin de 3 ou 4 rappels
4 =	Modérément sévère - a besoin de 5 ou 6 rappels
5 =	Sévère - a besoin de 7 rappels ou plus

Bibliographie

Adams B., Chan A., Callahan H., Milgram N.W. - The canine as a model of human cognitive aging: recent developments - *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2000; 24 (5): 675-692.

Adlard PA., Cherny RA., Finkelstein DI., Gautier E., Robb E., et al. - Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Abeta. - *Neuron* - 2008; 59(1):43-55.

Ahmed MM., Hoshino H., Chikuma T., et al. - Effect of memantine on the levels of glial cells, neuropeptides, and peptide-degrading enzymes in rat brain regions of ibotenic acid-treated alzheimer's disease model – *Neuroscience*, 2004; 126(3):639-49.

Alexander G.E., Chen K., Pietrini P., Rapoport S.I., Reiman EM. - Longitudinal PET evaluation of cerebral metabolic decline in dementia: a potential outcome measure in Alzheimer's disease treatment studies - *American Journal of Psychiatry*, 2002 ; 159: 738–45.

Alzheimer's disease international - World Alzheimer report 2010 - <http://www.alz.co.uk/research/worldreport> - consulté en septembre 2012.

Alzheimer's Association - 2013 Alzheimer's disease facts and figures - *Alzheimer's & Dementia*, 2013; 9(2):208-245.

American Psychiatric Association. - *Diagnostic and Statistical and Mental Disorders* – 4^{ème} Edition: American Psychiatric Association, 2000.

Arendash GW., Gordon MN., Diamond DM., et al. - Behavioral assessment of Alzheimer's transgenic mice following long-term Abeta vaccination: task specificity and correlations between Abeta deposition and spatial memory - *DNA and cell biology*, 2001; 20(11):737-44.

Arias E., Gallego-Sandín S., Villarroya M., et al. - Unequal neuroprotection afforded by the acetylcholinesterase inhibitors galantamine, donepezil, and rivastigmine in SH-SY5Y neuroblastoma cells: role of nicotinic receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2005; 315(3):1346-53.

Assemblée Nationale. - *Bioéthique : une approche historique - Découvertes scientifiques, évolutions de la société, travaux législatifs*, 2000 - <http://www.assemblee-nationale.fr/11/dossiers/bioethique-2.asp> - consulté le 25 novembre 2012.

Avet S. - La prise en soins d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, au travers de situations spécifiques - *NPG Neurologie, Psychiatrie, Gériatrie*, 2008.

Bakchine S., Habert M-O. - Classification des démences : aspects nosologiques - *Médecine Nucléaire*, Juin 2007 ; 31 (6): 278-293.

- Baldi E., Efooudebe M., Lorenzini CA., Bucherelli C. - Spatial navigation in the Morris water maze: working and long lasting reference memories - *Neuroscience Letters*, 2005; 378(3):176-80.
- Banks W. - Drug delivery to the brain in Alzheimer's disease: Consideration of the blood–brain barrier - *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012; 64 (7): 629-639.
- Barberger-Gateau P., Letenneur L., Pérès K. - Résultats de l'étude Paquid 2004 - www.isped.u-bordeaux2.fr/RECHERCHE/PAQUID/FR-PAQUID-Accueil.htm, 2004 - consulté le 25/09/2012.
- Bard F., Cannon C., Barbour R., et al. - Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease - *Nature Medicine*, 2000; 6: 916–19.
- Bateman R., Klunk W. - Measuring target effect of proposed disease-modifying therapies in Alzheimer's disease – *Neurotherapeutics*, 2008; 5(3):381-90.
- Bateman R., Benzinger T, Cairns N., al. - Presymptomatic Alzheimer's disease in the Dominantly Inherited Alzheimer's Network (DIAN) - *Alzheimer's & Dementia*, 2012; 8(4):4.
- Bateman R., Xiong C., Benzinger T., et al. - Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease - *New England Journal of Medicine*, 2012; 367:795–804.
- Benoit M., Brocker P., Clement J.P., Cnockaert X., Hinault P., Nourashemi F., Pancrazi M.P., Portet F., Robert P., Thomas P., Verny M.- Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence : description et prise en charge- *Revue Neurologique*, 2005 ; 161(3): 357-366.
- Beydoun MA., Beydoun HA., Wang Y. - Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis - *Obesity Reviews*, 2008; 9 (3):, 204-218.
- Biomarkers Definitions Working Group - Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework - *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2001; 69:89–95
- Birks J. - Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease - *The Cockrane Library*; 2006.
- Bons N., Rieger F., Prudhomme D. - *Microcebus murinus* : a useful primate model for human cerebral aging and Alzheimer's disease? - *Genes, Brain and Behavior*, 2006; 5 (2): 120-130.
- Bordet R. - Maladie d'Alzheimer : au-delà de la seule hypothèse cholinergique - Autres systèmes de neurotransmission et modulation des récepteurs nicotiniques - *La Lettre du Pharmacologue*, 2003.
- Braak H., Braak E. - Neuropathological staging of Alzheimer-related changes - *Acta Neuropathologica*, 1991; 82: 839-859.
- Braillon G. - *Le système nerveux central* - Editions Pradel, 2002.
- Brinton RD. - Impact of estrogen therapy on Alzheimer's disease: a fork in the road? - *CNS Drugs* 2004; 18: 405-22.

Buckley T., Corcoran C., et al. - NSAID use does not affect dementia progression or survival in Alzheimer's disease. The Cache County Dementia Progression Study. - *Alzheimer's & Dementia*, 2011; 7 (4): 367.

Carrillo MC., Brashear HR., Logovinsky V., et al. - Can we prevent Alzheimer's disease? Secondary "prevention" trials in Alzheimer's disease - *Alzheimers Dement*, 2013; 9(2):123-131.

Couraoud PO. - La barrière hémato-encéphalique - *Médecine thérapeutique*, 2002 ; 8(5):285-92.

Charazac P. - Soigner la maladie d'Alzheimer: Guidance des aidants et relation soignante - Dunod, 2012.

Chatard JC. - Sport et santé: Quelle activité physique pour quelle santé ?- Université de Saint-Etienne, 2005.

Checler F., Buée L. - Données fondamentales sur les pathologies amyloïde et Tau dans la maladie d'Alzheimer: quelles perspectives thérapeutiques? - *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2009 ; 67 (2) : 136-153.

Chippaux JP. - Pratique des essais cliniques en Afrique - IRD Editions, 2004.

Clark CM., Sheppard L., Fillenbaum GG., Galasko D., Morris JC., Koss E., et al. - Variability in annual mini-mental state examination score in patients with probable Alzheimer disease: a clinical perspective of data from the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. - *Archives of Neurology*, 1999; 56:857-62.

CNRS - L'organisme animal : Système nerveux - http://www.cnrs.fr/cnrs-images/sciencesdelavieaulycee/org_animal/neuro.htm - consulté le 05/09/2012.

Croisile B. - Tout sur la mémoire - Editions Odile Jacob, 2009.

Croisile B. - La maladie d'Alzheimer – Identifier Comprendre Accompagner - Editions Larousse, 2010.

Cummings J. - Challenges to demonstrating disease-modifying effects in Alzheimer's disease clinical trials - *Alzheimer's & Dementia*, 2006; 2 (4): 263-271.

Delacourte A. - Revue Maladie d'Alzheimer : Physiopathologie, *Médecine thérapeutique*, 1997 ; 3 (5) : 369-76. De Wouters N. - Ateliers d'art-thérapie: une nouvelle approche pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et troubles apparentés - Oplinter Kluwer, 2007.

Dickson DW., Farlo J., Davies P., et al. - Alzheimer's disease. A double-labeling immunohistochemical study of senile plaques - *American Journal of Pathology*, 1988; 132(1):86-101.

Dominguez C. - *Neurodegenerative Diseases* - Springer, 2010.

Doody R., Massman P., Dunn JK. - A method for estimating progression rates in Alzheimer's disease. - *Archives of Neurology*, 2001; 58:449-54.

Doody R., Raman R., Farlow M., et al. - A Phase 3 Trial of Semagacestat for Treatment of Alzheimer's Disease - *New England Journal of Medicine*, 2013; 369:341-350.

- Dubois B, Feldman HH., Jacova C. et al. - Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria - *The Lancet Neurology*, 2007; 6(8):734-46.
- Dubois B., De Souza L., Allali G., Kalafat M., SARAZIN M., et al. - La Maladie d'Alzheimer : Perspectives Thérapeutiques - Académie nationale de médecine – 2008.
- Dubois B., Feldman HH., Jacova C., Cummings JL., Dekosky ST., et al. - Revising the definition of Alzheimer's disease : a new lexicon - *The lancet*, 2010; 9(11):1118-27.
- Duff K., Suleman F. - Transgenic mouse models of Alzheimer's disease: how useful have they been for therapeutic development? - *Genomics Proteomics*, 2004; 3:47–59.
- Duyckaerts C., Pasquier F. - Démences : Traité de neurologie - Wolters Kluwer, 2002.
- Edison P., Archer HA., Hinz R., et al. - Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PIB and [18F]FDG PET study – *Neurology*, 2007; 68:501–8.
- El Kabiri Ait Seddik S. - Prévention de la maladie d'Alzheimer, *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 2006 ; 6(36):12-22.
- EMA - Adequacy of guidance on the elderly regarding medicinal products for human use – 2006
- EMA - Guideline on medicinal products for the treatment of alzheimer's disease and other dementias – 2008
- EMA - Qualification opinion of low hippocampal volume (atrophy) by MRI for use in clinical trials for regulatory purpose - in pre-dementia stage of alzheimer's disease - 2011
- EMA - Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies/biomarkers for the use of CSF AB 1-42 and t-tau and/or PET-amyloid imaging (positive/ negative) as biomarkers for enrichment, for use in regulatory clinical trials in mild and moderate Alzheimer's disease - 2012
- Epis R., Gardoni F., Marcello E., et al. - Searching for new animal models of Alzheimer's disease - *European Journal of Pharmacology*, 2010, 626(1):57-63.
- Ergis AM., Eusop-Roussel E. - Les troubles précoces de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer - *Revue Neurologique*, 2008 ; 164(3):96-101.
- Ergis AM. - Xe Colloque international sur le vieillissement cognitif: 4-5 septembre 2008 - Publibook - 2008.
- Eustache F., Lambert J., Viader F. - Rééducations neuropsychologiques: Historique, développements actuels et évaluation - De Boeck Supérieur, 1997.
- Eustache F. - Maladie d'Alzheimer et démences La maladie d'Alzheimer et la mémoire humaine - *Revue Neurologique*, 2006 ; 162(10) : 929 – 939.
- Etcheberrigaray R., Tan M., Dewachter I., et al. - Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice - *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004; 101: 1141-46.

Etminan M., Gill S., Samii A. - The role of lipid-lowering drugs in cognitive function: a meta-analysis of observational studies – *Pharmacotherapy*, 2003; 23: 726-30.

Fagherazzi H. - Projet ETNA3 : évaluer trois thérapeutiques non médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer - *Chronisanté*, 2012.

Faller P., Hureau C. - Le rôle des ions métalliques dans la maladie d'Alzheimer : apport de la spectroscopie d'absorption X - *L'actualité chimique*, 2011 ; 356-357.

Farlow M., Arnold SE., van Dyck CH., et al. - Safety and biomarker effects of solanezumab in patients with Alzheimer's disease - *Alzheimers Dement*, 2012; 8(4):261-71.

Faure S. - Médicaments de l'Alzheimer - *Actualités Pharmaceutiques*, 2008 ; 47(474):43-46.

Feigin A. - Evidence from biomarkers and surrogate endpoints – *NeuroRx*, 2004; 1:323–30.

Feldman HH., Doody RS., Kivipelto M. et al. - Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe – *Neurology*, 2010; 74(12):956-64.

Ferreri F., Agbokou C., Gauthier S. - Effets cardio-vasculaires des inhibiteurs de la cholinestérase dans la maladie d'Alzheimer - *Revue Neurologique*, 2007; 163 (10):968–974.

Ferri CP., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., et al. - Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study – *Lancet*, 2005; 366:2112–7.

Forette F., Eveillard A. - Mieux vivre avec la Maladie d'Alzheimer - *Hachette Pratique*, 2005.

Forette F., Hauw JJ. - Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer et perspectives thérapeutiques – *Thérapie*, 2010 ; 65(5): 1–9.

Fortin MP., Krolak-Salmon P. - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : vers un diagnostic plus précis et précoce - *La Revue de Médecine Interne*, 2010 ; 31(12):846-853.

Fouquet M., Villain N., Chételat G., et al. - Imagerie cérébrale et physiopathologie de la maladie d'Alzheimer - *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 2007 ; 5(4):269-79.

Fradagrada A., Furelaud G. - Biologie cellulaire UE2 PACES: Manuel, cours + QCM corrigés - *Ediscience*, 2012.

Fratiglioni L., Paillard-Borg S., Winblad B. - An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia - *Lancet Neurology*, 2004 ;3(6):343-53.

Froestl W., Gallagher M., Jenkins H. et al. - SGS742: the first GABA(B) receptor antagonist in clinical trials - *Biochemical Pharmacology*, 2004; 68:1479-1487.

Gachelin G. - De l'animal expérimental au modèle en recherche biomédicale - *Revue philosophique*, 2008 ; 319-326.

- Gallarda T., Lôo H. - Mémantine (Ebixa®) : une nouvelle stratégie thérapeutique dans le traitement des formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer - L'Encéphale – 2004 ; 30(1) : 69-79.
- Gauthier S. - Traitement de la maladie d'Alzheimer : aspects méthodologiques généraux - Revue Neurologique, 2004 ; 160(2):261-264.
- Gauthier S. - Clinical diagnostic and management of Alzheimer's disease (3ème édition) - City; 2007.
- Gearing M., Rebeck GW., Hyman BT., et al. - Neuropathology and apolipoprotein E profile of aged chimpanzees: implications for Alzheimer disease - Proceedings of the National Academy of Sciences, 1994; 91:9382-986.
- Ghosh, AK., Brindisi M., Tang J. - Developing β -secretase inhibitors for treatment of Alzheimer's disease - Journal of Neurochemistry, 2012; 120:71–83.
- Gilles C., Ertlé S., Macher JP. - Les modèles pharmacologiques dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer - Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique, 2001 ;159(1):54-62.
- Gilman S., Koller M., et al. - Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial - Neurology, 2005 ;64:1553–1562.
- Girard JF., Canestri A. - La maladie d'Alzheimer - www.sante.gouv.fr, 2000 - consulté le 28/07/2012.
- Gladkevich A., Bosker, F., Korf, J., et al. - Proline-rich polypeptides in Alzheimer's disease and neurodegenerative disorders: Therapeutic potential or a mirage? - Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 2007; 31(7):1347-1355.
- Goate A. - Segregation of missense mutation in the amyloide precursor protein gene with familial Alzheimer's disease – Nature, 1991; 349:7046.
- Greenwood J., et al. - SV40 large T immortalised cell lines of the rat blood-brain and blood-retinal barriers retain their phenotypic and immunological characteristics. Journal of Neuroimmunology, 1996;71 : 51-63.
- Grillon H. - Maladie d'Alzheimer : la stimulation sensorielle comme thérapie - Principes de santé - Thérapies, 2011.
- Grundman M., Farlow M., Peavy G., et al. - A phase I study of AIT-082 in healthy elderly volunteers - Journal of Molecular Neuroscience, 2002; 18(3):283-93.
- Guénard H. - Physiologie humaine - Wolters Kluwer France, 2001.
- Guyot M., De Clermont-Gallerande M. - Imagerie cérébrale du vieillissement normal et pathologique- Médecine Nucléaire Imagerie fonctionnelle et métabolique, 2005 ;29(9):571.
- Hampel H. - Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives - Nature Reviews Drug Discovery, 2010 ;9(7):560-74.

Hampel H., Wilcock G., Andrieu S., et al. - Diseases Biomarkers for Alzheimer's disease therapeutic trials - Progress in Neurobiology, 2011; 95(4):579–593.

Han L., Cole M., Bellavance F., McCusker J., Primeau F. - Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the mini-mental state examination: ameta-analysis. - International Psychogeriatrics, 2000; 12:231–47.

Hannequin D., Campion D., Brice A., et al. - Génétique de la maladie d'Alzheimer - La Revue de Médecine Interne, 1996 ; 17(7):545-550.

HAS – Recommandations, Service des bonnes pratiques professionnelles, 2009.

HAS - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge, 2011.

Hebert S. - Analyse structurale et fonctionnelle de la préséniline I humaine : implications dans la maladie d'Alzheimer - Thèse de Sciences, Université de Laval, 2003.

Holtzman D., Morris J., Goate A. - Alzheimer's Disease: The Challenge of the Second Century - Science Translational Medicine, 2011; 3(77): 77.

Hong M., Chen DC., Klein PS., Lee VM. - Lithium reduces tau phosphorylation by inhibition of glycogen synthase kinase 3. - Journal of Biological Chemistry, 1997; 272: 25326-32

Hussain I., Hawkins J., Harrison D., et al. - Oral administration of a potent and selective non peptidic BACE1 inhibitor decreases beta-cleavage of amyloid precursor protein and amyloid beta production in vivo - Journal of Neurochemistry, 2007; 100: 802-9.

Inserm - Maladie d'Alzheimer : Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux, Les éditions Inserm, 2007.

Inserm - La vaccination contre la maladie d'Alzheimer progresse, 2012 - <http://www.inserm.fr/> - consulté le 03/09/2012.

In t' Veld B., Ruitenberg A., et al. - Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and the Risk of Alzheimer's Disease - New England Journal of Medicine, 2001; 345 : 1515-1521.

Jack CR., Shiung MM., et al. - Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD – Neurology, 2004;62:591–600.

Jack CR., Knopman DS., Jagust WJ., et al. - Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade - Lancet Neurologie, 2010 ;9(1):119–28.

Jin K., Galvan V., Xie L., et al. - Enhanced neurogenesis in Alzheimer's disease transgenic (PDGF-APP^{Sw},Ind) mice - Proceedings of the National Academy of Sciences, 2004; 101(36):13363-7.

Jolly D., Ankri J., Czernichow P., Guillemin F. - Lecture critique d'articles médicaux, 2^{ème} édition - Elsevier Masson, 2009.

Katchadourian R., Maladie d'Alzheimer – Un coût très élevé pour les familles, 2011 - www.francesoir.fr – consulté le 15/02/13.

- Kayed R., Head E. et al. - Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis – Science, 2003; 300:486-9.
- Khlistunova I., Biernat J., Wang Y., et al. - Inducible expression of Tau repeat domain in cell models of tauopathy: aggregation is toxic to cells but can be reversed by inhibitor drugs - Journal of Biological Chemistry, 2006; 281:1205-14.
- Klunk WE., Lopresti BJ., Ikonomic MD., et al. - Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh Compound-B reflects the amount of amyloid- β in Alzheimer's Disease brain but not in transgenic mouse brain - Journal of Neuroscience, 2005; 25:10598–10606.
- Kolibas E., Korinkova V., Novotny V., Vajdickova K., Hunakova D. - ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale)--validation of the Slovak version. - Bratislava Medical Journal, 2000; 101(11):598-602.
- Kuller LH. - Statins and dementia, Current Atherosclerosis Reports, 2007; 9:154-161.
- Kummar S., Kinders R., Rubinstein L., et al. - Compressing drug development timelines in oncology using phase « 0 » trials - Nature Reviews Cancer, 2007; 7: 131-9.
- Labis E., Zakardjian F. - Memantine Une nouvelle option thérapeutique pour combattre la maladie d'Alzheimer. - http://pharmaweb.univ-lille2.fr/apache2-default/heberges/afirt/lille2/2003-2004/Memantine/MEMANTINE_fichiers/frame.htm#slide0007.htm - 2003
- Lacombe M. - Lacombe: précis d'anatomie et de physiologie humaine, Volume 1 - Wolters Kluwer, 2007.
- Laferla F.M., Green KN. - Animal Models of Alzheimer Disease - Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2012.
- Lalonde J., Chaudhuri A. - Task-dependent transfer of perceptual to memory representations during delayed spatial frequency discrimination - Vision Research, 2002; 42:1759-1769.
- Lambert JC., Amouyel P. - Genetics of Alzheimer's disease: new evidences for an old hypothesis? - Current Opinion in Genetics & Development, 2011; 21(3):295-301.
- Laurijssens B., Aujard F., Rahman A. - Translational pharmacology Animal models of Alzheimer's disease and drug development - Drug Discovery Today: Technologies, 2013; 10(3):319-327.
- Leem - Les bonnes pratiques cliniques (BPC) en matière de recherche biomédicales. Textes de référence en matière de Bonnes Pratiques Cliniques, 2008 - <http://www.leem.org/medicament/les-bonnes-pratiques-cliniques-398.htm> - consulté le 12 mai 2012.
- Leem - Maladie d'Alzheimer : Comment les industriels du médicament se mobilisent, 2011 - www.leem.org - consulté le 5 novembre 2012.
- Leon MJ., Convit, A., George, AE., et al. - In vivo structural studies of the hippocampus in normal aging and in incipient Alzheimer's disease - Annals of the New York Academy of Sciences, 1996; 777:1–13.

- Levy-Lahad E. - A familial Alzheimer locus on chromosome 1 – Science, 1995; 269: 970-3.
- Ligue Européenne Contre la maladie d'Alzheimer (LECMA)- Cout -
http://www.maladiealzheimer.fr/maladie_alzheimer.php?article=10, consulté le 11/11/12.
- Lindsay J., Laurin D., Verreault R., et al. - Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging - American Journal of Epidemiology, 2002; 156(5):445-53
- Link CD. - Invertebrate models of Alzheimer's disease - Genes Brain Behavior, 2005; 4: 147-156.
- Lôo H., Gallarda T. - Troubles dépressifs et personnes âgées - John Libbey Eurotext, 2000.
- Louzada PR., Paula Lima AC., Mendonca-Silva DL., et al. - Taurine prevents the neurotoxicity of β amyloid and glutamate receptor agonists: activation of GABA receptors and possible implications for Alzheimer's disease and other neurological disorders - FASEB Journal, 2004; 18: 511-8.
- Lu T., Pan Y., Kao SY., et al. - Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain – Nature, 2004 ; 24(429):883-91.
- Lundbeck, Otsuka - Lundbeck and Otsuka initiate phase III clinical trials on Lu AE58054 as a new add-on treatment for Alzheimer's disease - Corporate release 153, octobre 2013.
- Lyketsos CG., Steinberg M., Tschanz JT., et al. - Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County study on Memory in Aging: A Population-Based Study - American Journal of Psychiatry, 2000; 157: 708-14.
- Malaplate-Armand C., Desbene C., Pillot T., Olivier J.L. - Diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer : avancées, limites et perspectives - Revue Neurologique, 2009; 165(6–7): 511-520.
- Maurer K., Volk S., Gerbaldo H. - Des archives retrouvées par hasard révèlent les symptômes de la maladie Auguste d. première patiente du docteur Alzheimer - La recherche, 1997 ; 303:58-60, 1997.
- Mc Caddon A., Kelly CL. - Familial Alzheimer's disease and vitamin B12 deficiency - Age Ageing, 1994 ; 23 : 334-7.
- Mc Donald M, Overmier B. - Present Imperfect: A Critical Review of Animal Models of the Mnemonic Impairments in Alzheimer's Disease - Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 1997; 22(1): 99-120.
- Meunier N., Roth H., Ferrand L., Laville M., Cano N. - La recherche clinique en nutrition. Méthodologie et réglementation des essais cliniques - Nutrition clinique et métabolisme, 2010 ; 24 : 93–108.
- Miller G. - Stopping Alzheimer's Before It Starts – Science, 2012; 337(6096):790-792.
- Moceri VM., Kukull WA., Emanuel I., et al. – Earlylife risk factors and the development of Alzheimer's disease – Neurology, 2000; 54:415–20.
- Moore K., Dalley A., Dhem A., et al. - Anatomie médicale: Aspects fondamentaux et applications cliniques - De Boeck Supérieur, 2006.

- Morgan D., Diamond D., Gottschall P., et al. - A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease – *Nature*, 2000; 408:982-985.
- Moriguchi S., Shioda N., Han F., et al. - Galantamine enhancement of long-term potentiation is mediated by calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase C activation – *Hippocampus*, 2009; 19(9):844-54.
- Mullane K., Williams M. - Alzheimer's therapeutics: Continued clinical failures question the validity of the amyloid hypothesis—but what lies beyond? - *Biochemical Pharmacology*, 2013; 85(3): 289-305.
- Mulnard RA., Cotman CW., Kawas C., et al. - Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study - *Journal of the American Medicine Association*, 2000; 283(8):1007-15.
- Ngatcha-Ribert L. - Alzheimer : la construction sociale d'une maladie - Dunod, 2012.
- Noh MY., Koh SH., Kim Y., et al. - Neuroprotective effects of donepezil through inhibition of GSK-3 activity in amyloid-beta-induced neuronal cell death - *Journal of Neurochemistry*, 2009; 108(5):1116-25.
- Nordberg A. - Amyloid imaging in Alzheimer's disease - *Current Opinion in Neurology* - 2007; 20:398–402.
- Nourhashémi F., Ousset PJ., Guyonnet S., et al. - Maladie d'Alzheimer: De la pathogénie vers des mesures préventives ? - *La Revue de Médecine Interne*, 2000 ; 21(6):524-532.
- Nourhashémi F. - Actualités et perspectives thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer - *La Revue de Médecine Interne*, 2006 ; 27(8):585-587.
- Oddo S., Caccamo A., Shepherd JD., et al. - Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular A β and synaptic dysfunction – *Neuron*, 2003; 39(3):409-21.
- Oddo S., Billings L., Kesslak JP., et al. - A β immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the proteasome – *Neuron*, 2004; 43(3):321-32.
- Ollat H. - La maladie d'Alzheimer et son diagnostic pré-déméntiel - *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* 2008 ; 35 :33-42.
- Pangalos MN., Schechter LE., Hurko O. - Drug development for CNS disorders: strategies for balancing risk and reducing attrition - *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007; 6(7):521-32.
- Paucot AC. - Le dictionnaire impertinent du Futur: Se divertir en découvrant l'avenir et le présent - M21 Editions, 2008.
- Perez M. - Santé, un bon niveau d'études protège contre Alzheimer, 2010 - www.lefigaro.fr - consulté le 13/08/2012.
- Perkin D. - Neurologie: Manuel et atlas - De Boeck Supérieur, 2002.

- Phiel CJ., Wilson CA., Lee VM., Klein PS. - GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid- β peptides - *Nature* 2003; 423:435-9.
- Piau A., Nourhashemi F., Vellas B. - Iatrogénie et maladie d'Alzheimer - *La Revue de Médecine Interne*, 2009 ; 30(4):302-306.
- Plan Alzheimer - <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr> - consulté le 13/09/2012.
- Poirier J. - Le système nerveux - www.arsep.org - consulté le 05/09/2012.
- Proult M.- Les connaissances du pharmacien sur la maladie d'Alzheimer - *Actualités pharmaceutiques*, 2009 ;481:9-20.
- Querfurth H., LaFerla F.M. - Mechanisms of Disease Alzheimer's Disease - *The New England Journal of Medicine*, 2010; 362:329-344.
- Ramaroson H., Helmer C., Barberger-Gateau P., Letenneur L., Dartigues JF. - Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. - *Revue neurologique*, 2003;159:405–411.
- Rapp T., Andrieu S., Molinier L., Grand A., Cantet C., Mullins D., Vellas B. - Exploring the Relationship between Alzheimer's Disease Severity and Longitudinal - Costs Value in Health, 2012; 15(3):412-419.
- Reiman EM., Langbaum JB., Fleisher AS., et al. - Alzheimer's Prevention Initiative: a plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments - *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011; 26(3):321-9.
- Rich JB, Rasmusson DX., Folstein MF., et al. - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease – *Neurology*, 1995; 45(1):51-5.
- Robert JP. - Dictionnaire pratique de didactique du FLE - OPHRYS, 2008.
- Rodríguez-Arias D. - Recherche biomédicale et pratiques cliniques. Histoire d'une distinction problématique – Inserm, 2004.
- Sabbagh MN., Richardson S., Relkin N. - Disease-modifying approaches to Alzheimer's disease: challenges and opportunities-Lessons from donepezil therapy - *Alzheimers Dement*, 2008; 4(1):109-18.
- Sabbagh MN. - Drug development for Alzheimer's disease: where are we now and where are we headed? *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 2009; 7(3):167-85.
- Sabbagh JJ., Kinney JW., Cummings JL. - Alzheimer's disease biomarkers: correspondence between human studies and animal models - *Neurobiology of Disease*, 2013; 56:116-30.
- Salloway S., Sperling R. et al. – Bapineuzumab Phase 3 trials in mild to moderate Alzheimer's disease dementia in apolipoprotein E ϵ 4 carriers (study 302) and non-carriers (Study 301). - Clinical Outcomes – *Clinical Trials in Alzheimer's Disease* – 10/2012

- Samaoli O. - Vieillesse, démence et immigration: Pour une prise en charge adaptée des personnes âgées migrantes en France, au Danemark et au Royaume-Uni - L'Harmattan, 2000.
- Sandbrink R., Hartmann T., Masters CL., Beyreuther K. - Genes contributing to Alzheimer's disease - *Molecular Psychiatry*, 1996; 1:27-40.
- Sang TK., Jackson GR. - Drosophila models of neurodegenerative disease – *NeuroRx*, 2005, 2(3):438-446.
- Sano M., Bell KL., Galasko D., et al. - A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease – *Neurology*, 2011; 77(6):556-63.
- Schenk D., Barbour R., Dunn W., et al. - Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse – *Nature*, 1999; 400:173-177.
- Schroeter S., Khan K., Barbour R., et al. - Immunotherapy reduces vascular amyloid-beta in PDAPP mice – *Journal of Neuroscience Methods*, 2008; 28: 6787–93.
- Scimeca D., Tétou M. - Votre santé par les plantes: Le guide phyto utile pour toute la famille - Alpen Editions, 2005.
- Scorer CA. - Preclinical and clinical challenges in the development of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease - *Drug Discovery Today*, 2001;6(23):1207-1219.
- Selmès J., Derouesné C. - La maladie d'Alzheimer au jour le jour - John Libbey Eurotext, 2004.
- Selmès J. - La maladie d'Alzheimer : Accompagnez votre proche au quotidien - John Libbey Eurotext, 2011.
- Shankar GM., Leissring MA., Adame A., et al. - Biochemical and immunohistochemical analysis of an Alzheimer's disease mouse model reveals the presence of multiple cerebral Abeta assembly forms throughout life - *Neurobiology of Disease*, 2009; 36(2):293-302.
- Sherwood L. - Physiologie humaine - Edition de Boeck, 2006.
- Shif O., Gillette K., Damkaoutis CM., et al. - Effects of Ginkgo biloba administered after spatial learning on water maze and radial arm maze performance in young adult rats - *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2006; 84(1):17-25.
- Slegtenhorst M., Lewis J., Hutton M. - The molecular genetics of the tauopathies - *Experimental Gerontology*, 2000; 35(4): 461-471.
- Sperling R., Donohue M., Aisen P. - The A4 trial: Anti-amyloid treatment of asymptomatic Alzheimer's disease. - *Alzheimer's & Dementia*, 2012; 8(4): 425-26
- Spillantini MG., Schmidt ML., Lee VM., Trojanowski JQ., Jakes R., Goedert M. - Alpha-synuclein in Lewy bodies – *Nature*, 1997; 388: 839-840.
- Spillantini MG., Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases - *Trends Neuroscience*, 1998; 21:428–33.

- Spinney L. - Update on Elan vaccine for Alzheimer's disease - *The Lancet Neurology*, 2004; 3(1):5.
- Spires TL., Hyman BT. - Transgenic models of Alzheimer's disease: learning from animal – *NeuroRx*, 2005; 2:423–437.
- Squire L., Kandel E. - *La mémoire: De l'esprit aux molécules* - De Boeck Supérieur, 2002.
- St George-Hyslop P., Petit A. - Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease - *Comptes Rendus Biologies*, 2005; 328(2):119-130.
- Stora D. - *Pharmacie et surveillance infirmière* - Wolters Kluwer France, 2008.
- Takata F., Dohgu S., Yamauchi A., et al. - In Vitro Blood-Brain Barrier Models Using Brain Capillary Endothelial Cells Isolated from Neonatal and Adult Rats Retain Age-Related Barrier Properties - *PLoS ONE*, 2013; 8(1).
- Tayebati SK. - Animal models of cognitive dysfunction - *Mechanisms of Ageing and Development*, 2006;127(2):100-8.
- Terry A. - *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*. 2nd edition. -Chapter 13 Spatial Navigation (Water Maze) Tasks - Taylor & Francis Group, 2009
- Tohgi H., Abe T., Hashiguchi K., et al. - Remarkable reduction in acetylcholine concentration in the cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer type dementia - *Neuroscience Letters*, 1994; 177(1–2):139-142.
- Tritsch D., Chesnoy-Marchais D., Anne Feltz A. - *Physiologie du neurone* - Wolters Kluwer France, 1999.
- Trojanowski JQ., Hampel H. - Neurodegenerative disease biomarkers: guideposts for disease prevention through early diagnosis and intervention - *Progress in Neurobiology*, 2011; 95(4):491-5.
- Union Nationale des Associations Alzheimer - *Le livre vert de la maladie d'Alzheimer – Etat des lieux et perspectives*, 2006.
- Valleron AJ. - *L'épidémiologie humaine: Conditions de son développement en France, et rôle des mathématiques*, EDP Sciences, 2006.
- Vanhooren V., Libert C. - The mouse as a model organism in aging research: Usefulness, pitfalls and possibilities. - *Ageing Research Reviews*, 2003;12(1): 8-21.
- Van Horssen J., Wesseling P., van den Heuvel LP., et al. - Heparan sulphate proteoglycans in Alzheimer's disease and amyloid-related disorders - *Lancet Neurology*, 2003; 2: 482–92.
- Van Marum R. - Current and future therapy in Alzheimer's disease - *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2008; 22:265-274.
- Vellas B, Carrillo MC, Sampaio C., et al. - Designing drug trials for Alzheimer's disease: what we have learned from the release of the phase III antibody trials: a report from the EU/US/CTAD Task Force - *Alzheimers Dement*, 2013; 9(4):438-44.

- Vogel T., Benetos A., Verreault R., et al. - Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer: vers une prévention? - La Presse Médicale, 2006; 35(9):1309-1316.
- Walsh DM., Klyubin I., Fadeeva JV., et al. - Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potentially inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo - Nature 2002; 416:535–539.
- Wheeler M.A., Stuss D.T., Tulving E. - Toward a theory of episodic memory: The frontal lobes and autonoetic consciousness - Psychological Bulletin, 1997; 121:331-354.
- Wiltfang J., Lewczuk P., Riederer P., et al. - Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers of Dementia: the rôle of CSF and blood analysis in the early and differential diagnosis of dementia - The World Journal of Biological Psychiatry, 2005; 6:69–84.
- Wimo A., Prince M. - Alzheimer's Disease International. The Global Economic Impact of Dementia - World Alzheimer Report 2010.
- Wimo A., Jönsson L., Gustavsson A., et al. - The economic impact of dementia in Europe in 2008 – cost estimates - Journal of Geriatric Psychiatry, 2011; 26:825-832.
- Wisniewski T., Boutajangout A. - Vaccination as a therapeutic approach to Alzheimer's Disease - Journal of medicine, 2010; 77 :17-31.
- Woodruff-Pak DS., Trojanowski JQ. - The older rabbit as an animal model: implications for Alzheimer's disease - Neurobiology of Aging , 1996; 17(2):283-290.
- Wu C., Scott J., Shea JE. - Binding of Congo red to amyloid protofibrils of the Alzheimer A β (9-40) peptide probed by molecular dynamics simulations - Biophysical Journal, 2012; 103(3):550-7.
- Yamada K, Nabeshima T. - Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs - Pharmacology & Therapeutics, 2000; 88(2):93-113.
- Zavialoff N., Brenot P. - La mémoire: Mémoire et cerveau - Editions L'Harmattan, 1989.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 19 novembre 2013

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Lucie MARFAI

Sujet : LES DIFFICULTES RENCONTREES LORS DU
DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES MOLECULES
THERAPEUTIQUES DANS L'INDICATION DE LA
MALADIE D'ALZHEIMER

Jury :

Président : Mme ISABELLE LARTAUD, PROFESSEUR

Directeur : Mme MARIA PUEYO, DOCTEUR EN
MEDECINEJuges : Mme ISABELLE GUIGNOT, DOCTEUR EN
PHARMACIE

Mr THIERRY PILLOT, DOCTEUR

Vu,

Nancy, le

19 octobre 2013

Le Président du Jury

Directeur de Thèse



Vu et approuvé,

Nancy, le 17 octobre 2013

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 22.10.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6685.

TITRE

**LES DIFFICULTES RENCONTREES LORS DU DEVELOPPEMENT
DE NOUVELLES MOLECULES THERAPEUTIQUES DANS
L'INDICATION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**

Thèse soutenue le 19 novembre 2013

Par Lucie MARFAI

RESUME :

A l'heure où les progrès thérapeutiques et la qualité de vie permettent à la population de vivre plus longtemps, des maladies telles que les démences de type Alzheimer affectent de plus en plus de personnes.

Ce problème de santé publique grandissant mobilise les professionnels de ce secteur qui tentent de développer de nouvelles molécules pour enrayer cette maladie. Cependant, du fait de sa complexité, la mise au point de nouveaux traitements dans cette indication rencontre de nombreux obstacles.

Nous avons tenté, après quelques rappels sur la maladie d'Alzheimer, de voir quels étaient les obstacles rencontrés à chaque étape du développement, de la recherche à la commercialisation, pour mieux comprendre l'absence actuelle de nouveaux traitements sur le marché dans l'indication de la maladie d'Alzheimer et de faire un point sur les molécules actuellement en développement.

MOTS CLES : Alzheimer, Thérapeutique, Développement

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr MARIA PUEYO	Departement Thérapeutique Neuro-Psychiatrie Laboratoire SERVIER	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème ☐

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

☒ 3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle