

Pourquoi a-t-on si peu de médicaments contre la maladie d'Alzheimer ?

La maladie d'Alzheimer est la conséquence d'une lente dégénérescence des neurones. Les mécanismes en cause ne sont toujours pas totalement élucidés et apparaissent particulièrement complexes.

D'où la difficulté à trouver des molécules efficaces pour combattre la maladie.

(Maj : 19.09.2023)

LA MALADIE D'ALZHEIMER

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

Lobe occipital, **Lobe pariétal**, **Lobe temporal**, **Lobe frontal**

CERVEAU SAIN | **CERVEAU À UN STADE AVANCÉ DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**

- Le cortex** se recroqueville et endommage les régions associées à la pensée, à la planification et à la mémoire.
- Le rétrécissement est particulièrement marqué dans l'**hippocampe**, une région du cortex qui joue un rôle essentiel dans la formation de nouveaux souvenirs.
- Les ventricules**, des espaces remplis de fluide à l'intérieur du cerveau, grossissent.

LES 10 SIGNES

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

Source : illustrations adaptées de fondation-alzheimer.org

Chiffres

15%

Pourcentage de sujets de plus de 80 ans atteints en France par la maladie d'Alzheimer, 2 % avant 65 ans. C'est la première cause de dépendance lourde du sujet âgé, selon la Fondation pour la recherche médicale.

35,6 millions

Nombre de personnes touchées par la maladie d'Alzheimer dans le monde. Chaque année, on dénombre 7,7 millions de nouveaux cas. Selon les prévisions de l'Organisation mondiale de la santé, le nombre de malades devrait presque doubler tous les vingt ans.

Contexte

- La maladie d'Alzheimer est la maladie neurodégénérative la plus fréquente. On estime que 900 000 personnes en sont atteintes en France ⁽¹⁾.

- Il n'existe aucun traitement susceptible de guérir cette pathologie, qui se manifeste par des troubles de la mémoire, de l'exécution de gestes simples, de l'orientation dans le temps et l'espace, ainsi que par un déclin irréversible des fonctions cognitives.

- Quatre médicaments sont actuellement sur le marché.

Il s'agit de traitements symptomatiques spécifiques de la maladie, déremboursés en juin 2018 à la suite d'un avis de la Haute Autorité de santé (HAS), qui a jugé leur efficacité trop modeste au regard des effets indésirables.

Pour la première fois, un médicament s'attaque directement à la maladie (et non pas qu'aux symptômes) et pourrait retarder le déclin cognitif, en désactivant une protéine clé de la maladie d'Alzheimer, la bêta-amyloïde, qui s'accumule en plaques dans le cerveau des patients.

Cette molécule a été autorisée aux Etats-Unis en juin 2021, et pourra être mise sur le marché en Europe après évaluation des autorités.

- La maladie se caractérise par l'apparition de deux types de lésions présentes bien avant que les premiers signes n'apparaissent : les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire. Ces anomalies envahissent progressivement l'ensemble du cerveau à partir de l'hippocampe, impliqué dans le phénomène de mémorisation, et détruisent les neurones.

Chacune de ces lésions est associée à une protéine : le peptide β -amyloïde pour les dépôts amyloïdes, et la protéine tau phosphorylée pour les dégénérescences neurofibrillaires.

- On sait aujourd'hui que le fait d'avoir fait des études et d'avoir eu une activité professionnelle stimulante, ainsi qu'une vie sociale active, retarde l'apparition de la maladie.

- Les différents plans consacrés à la maladie d'Alzheimer et aux maladies dégénératives ont ciblé 3 grandes priorités : le diagnostic et la prise en charge des malades, la qualité de vie des malades et des aidants et la recherche.

Cela a notamment abouti à la mise en place des consultations mémoire pour les patients, des plateformes d'accompagnement et de répit pour les aidants, des Maisons de l'autonomie et de l'intégration des malades Alzheimer (MAIA).

Enjeux

- **Comprendre les mécanismes de la maladie**

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

En effet, on sait que si les lésions sont une condition nécessaire à l'apparition de la maladie, elles ne semblent pas

aujourd'hui suffisantes ⁽³⁾.

D'autres facteurs, comme une réaction inflammatoire, pourraient également intervenir.

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

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

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

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

- **Retarder l'apparition des signes de la maladie de plusieurs années**

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

■ Nos Actions

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

- La dernière autorisation de mise sur le marché d'un médicament contre la maladie d'Alzheimer remonte à 2003. Entre 2000 et 2020, sur les centaines de molécules développées par des industriels, seulement 3 médicaments ont abouti.

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

- **Poursuivre les essais cliniques**

(1). Chiffres France Alzheimer 2017.

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