

# ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui détruit les cellules cérébrales de façon lente et progressive. C'est la principale cause de démence chez les personnes âgées, touchant environ 24 millions de personnes à travers le monde.

Elle porte le nom d'Aloïs Alzheimer, neuropathologiste allemand qui, en 1907, a fait le rapprochement entre le syndrome démentiel et les lésions neuropathologiques caractéristiques : plaques séniles et dégénérescence de neurones à l'intérieur desquels se forment des filaments pathologiques.

L'**Alzheimer** est une **maladie chronique** de plus en plus fréquente parmi la population qui **affecte la mémoire** et les **facultés mentales** en général. Il s'agit d'une maladie qui évolue de façon **progressive** et de manière **irréversible**, à cause d'une **dégénérescence** du tissu cérébral, pour aboutir à un état de démence. La maladie d'Alzheimer dans sa forme la plus fréquente apparaît en général **autour de 60 - 70 ans** et n'est souvent même pas diagnostiquée. Une forme plus rare de la maladie, qu'on nomme parfois forme familiale précoce survient avant 65 ans et a comme son nom l'indique une composante héréditaire (génétique) très marquée. Avec le vieillissement de la population en Occident (Europe, USA) et au Japon, la maladie va concerner de plus en plus de monde et poser de réels problèmes de ressources financières et de main d'oeuvre dans ces pays.

Près de 350 000 personnes bénéficient d'une prise en charge pour affection de longue durée (ALD 25) de type maladie d'Alzheimer et maladies apparentées. Etroitement liée au vieillissement de la population et à l'allongement de la durée moyenne de vie, cette affection devrait continuer à progresser dans les prochaines années. Ces chiffres font de la maladie d'Alzheimer et des troubles apparentés un enjeu majeur de santé publique. Celui-ci commence à être mieux pris en compte avec le lancement de deux plans d'action en 2001 et en 2004. Mais le défi à relever - en matière de recherche médicale, de prise en charge des malades et d'accompagnement des familles - nécessite des moyens à la hauteur des enjeux. Présenté au début du mois de novembre 2007, le plan Alzheimer 2008-2012 traduit cette mobilisation des pouvoirs publics et des acteurs sanitaires et sociaux, en proposant des mesures et des moyens supplémentaires et innovants.

**Le plan Alzheimer 2008-2012 - Consulter le plan Alzheimer du 1<sup>er</sup> février 2008 (format pdf) sur le site du gouvernement - <http://www.premier-ministre.gouv.fr>**

La commission chargée de la préparation du plan est présidée par Joël Ménard, ancien directeur général de la santé. Elle comprend dix membres choisis pour leurs connaissances sur cette maladie. Elle s'appuie sur le travail de huit groupes d'experts. Chaque groupe a son thème spécifique. Les orientations du plan Alzheimer 2008-2012 sont le renforcement de la dimension éthique de la prise en charge de la maladie, le développement de la recherche médicale, la simplification et l'amélioration du parcours du malade et de sa famille, dans toutes ses dimensions, l'amélioration de la prise en charge de l'apparition précoce de la maladie d'Alzheimer (environ 10.000 nouveaux malades, chaque année, âgés de moins de 60 ans). Ce plan prévoit un budget de 1,6 milliard d'euros sur 5 ans pour améliorer la prise en charge des malades ainsi que la recherche. Ce plan est présenté par le Président comme "un engagement durable de l'Etat dans une lutte implacable que nous allons mener contre cette maladie".

## *Dix mesures phares contre la maladie d'Alzheimer*

Inspiré des travaux de la commission dirigée par le professeur Joël Ménard, ce plan vise à :

1. **améliorer le diagnostic** : avec l'élaboration et mise en oeuvre d'un dispositif d'annonce et d'accompagnement, un renforcement des consultations mémoire à forte activité...
2. **mieux soigner et mieux accompagner avec l'ouverture d'un guichet unique** : les "Maisons pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer", une meilleure coordination des aides, un renforcement du soutien à domicile...

3. **aider plus et mieux** : avec le développement et diversification des structures de répit, la mise en place d'un numéro unique et d'un site Internet d'information et d'orientation locale...
4. **chercher plus vite** : avec la création d'une fondation de coopération scientifique pour stimuler et coordonner la recherche scientifique...

**Le 21 septembre est la journée mondiale de la maladie d'Alzheimer depuis 1993.**

Par une décision du 27 juillet 2007, le Premier ministre a décidé de conférer le label "Grande cause nationale" à la campagne organisée par le collectif d'associations "Collectif Alzheimer Grande cause nationale" sur le thème de "la maladie d'Alzheimer".

---

## Alzheimer - évaluation

**A l'échelle mondiale, 26 millions de personnes souffriraient de la maladie d'Alzheimer et plus de 5 millions en Europe.** Ce chiffre pourrait être multiplié par quatre d'ici 2050. **Allongement de l'espérance de vie oblige, en 2050 une personne sur 85 sera frappée par la maladie d'Alzheimer. Près de la moitié de ces malades (43%) « auront besoin d'un niveau de prise en charge et d'accompagnement élevés »**, prévient le Pr. Ron Brookmeyer de la *Johns Hopkins University* de Baltimore, qui travaille sur le sujet depuis des années.

La plus forte progression de l'incidence concernera -sans surprise- le continent asiatique. D'après les estimations de Brookmeyer, 63 millions de cas y seront recensés en 2050. Contre 12 millions actuellement, soit une multiplication par 5. **En France d'après le ministère de la santé, 800 000 personnes sont concernées par la maladie et 165 000 nouveaux cas surviennent chaque année.** Des chiffres qui ont justifié la mise en place du Plan Alzheimer. Ce dernier ne vise pas seulement à augmenter l'effort de **recherche, la formation et l'information**. Il doit également développer le nombre de consultations mémoire et de places d'hébergement.

(Source : *Johns Hopkins University* de Baltimore)

---

## Associations de patients :

**En France**, l'association France Alzheimer - <http://www.francealzheimer.org/>

**Au niveau Européen**, l'association s'appelle Alzheimer Europe – [www.alzheimer-europe.org](http://www.alzheimer-europe.org) – et regroupe 31 associations de 27 pays.

**Aux US :** <http://alz.org>

## Initiatives récentes (juin 2008) :

**L'Union européenne met en œuvre un projet visant à développer des outils de diagnostic permettant de diagnostiquer précocement la maladie d'Alzheimer.**

Il existe plusieurs formes de démence, mais la maladie d'Alzheimer est la plus répandue et représente de 50% à 70% de tous les cas de démence. Il n'existe actuellement aucun traitement et aucune cause définie à la maladie.

PredictAD, un nouveau projet financé par l'UE, est en cours; sa mission consiste à développer des outils de diagnostic permettant de prévoir la maladie d'Alzheimer le plus tôt possible.

La maladie d'Alzheimer affecte plus de 5 millions de personnes en Europe et plus de 24 millions dans le monde entier. D'après les estimations, ce nombre devrait doubler d'ici 20 ans. La maladie d'Alzheimer touche généralement les personnes de plus de 65 ans et s'accompagne d'une panoplie de symptômes très pénibles. Pour commencer, la perte de mémoire qui, au fil des mois ou des ans, mène à des crises de colère, d'hostilité, des sautes d'humeur, un éloignement de la famille et des amis, et enfin une perte des fonctions corporelles suivie du décès. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement permettant de soigner la maladie d'Alzheimer. Cependant, de nouveaux traitements médicamenteux sont sans arrêt mis sur le marché. Le diagnostic précoce permettrait de redonner espoir aux personnes souffrant de cette maladie et de prendre la maladie à ses débuts, avant que les symptômes ne soient trop prononcés et par conséquent irréversibles.

Ces nouveaux travaux de recherche se pencheront sur le développement d'outils permettant un diagnostic précoce. À l'heure actuelle, il n'existe aucun test permettant de prévoir si une personne présente des symptômes précoces de la maladie d'Alzheimer ou est susceptible de développer la maladie plus tard dans sa vie. Un diagnostic complet ne peut être réalisé que lors d'une autopsie.

PredictAD, un projet disposant d'un financement d'environ 3 millions d'euros et de partenaires dans six pays, tentera de mettre au point des indicateurs qui permettront de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer grâce à l'étude de biomarqueurs d'imagerie (MRI, PET FDG and PET PIB), lesquels mesurent l'activité électrique cérébrale, ainsi que de marqueurs sanguins (protéomique et métabolomique) et de développer de nouvelles façons d'associer les données à partir de différents biomarqueurs. L'association de ces trois types de nouvelles informations permettra non seulement de réaliser un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, mais aidera également à différencier les diverses formes de démence.

«Selon les dernières estimations, la fréquence au niveau mondial de la maladie d'Alzheimer est censée quadrupler et toucher 106 millions de personnes d'ici 2050», déclare le Dr Lennart Thurffjell, responsable du logiciel de diagnostic et des diagnostics médicaux au GE Healthcare, l'un des partenaires du projet. «Il est donc indispensable de développer des outils de diagnostic afin de pouvoir réaliser des diagnostics précoces de cette maladie débilante.»

Le projet sera opérationnel de juin 2008 à mai 2011. Plus tard, un biomarqueur spécifique sera utilisé pour mettre au point un logiciel pouvant être utilisé par les médecins pour évaluer la susceptibilité à la maladie d'Alzheimer et surveiller sa progression chez les patients grâce aux données les concernant.

«PredictAD vise à développer un indicateur d'objectif permettant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer le plus tôt possible», déclare le Dr Jyrki Lötjönen du VTT, coordinateur scientifique de PredictAD. «Ces diagnostics seront possible grâce à l'association de données provenant de différentes sources de données relatives à la surveillance des patients, tels que les tests neuropsychologiques, l'imagerie médicale, les mesures de l'activité électrique cérébrale et l'analyse des niveaux protéiniques et métabolomiques d'échantillons sanguins. Le diagnostic précoce jouera un rôle important dans le traitement efficace de la maladie d'Alzheimer, particulièrement à l'avenir lorsque la nouvelle génération de traitements sera à disposition des patients.»

« PredictAD correspond parfaitement à la vision de « Santé le plus tôt possible » adoptée par GE Healthcare, du fait que ce projet nous permettra d'acquérir des connaissances importantes, non seulement à propos des biomarqueurs individuels, mais également quant à leur combinaison avec des outils de détection précoce et de contrôle des résultats de la thérapie. Le fait d'améliorer notre compréhension du rôle que les différents biomarqueurs, fondés ou non sur l'imagerie, peuvent jouer pendant le processus de la maladie est fondamental, alors que nous nous efforçons de mettre au point de nouvelles solutions de diagnostic pour la maladie d'Alzheimer, » résume le Docteur Thurffjell.

Les partenaires publics et privés de 8 organismes de recherche, académiques, industriels et médicaux, originaires de quatre pays européens, vont constituer le consortium de recherche. Les membres du consortium PredictAD sont le Centre de recherche technologique de la Finlande (VTT), GE Healthcare (GB), Nextim Ltd. (Finlande), l'Université de Kuopio (Finlande), l'Imperial College London (GB), l'Université Uppsala (Suède), l'Université de Milan (Italie) et Rigshospitalet (Danemark).

(Sources : [www.vtt.fi](http://www.vtt.fi); [www.alzheimer-europe.org](http://www.alzheimer-europe.org); [www.gehealthcare.com](http://www.gehealthcare.com) )

### **Un logiciel pour mieux diagnostiquer la maladie d'Alzheimer au stade précoce**

Des chercheurs CNRS du Laboratoire de neurosciences cognitives et d'imagerie cérébrale (CNRS / Université Pierre et Marie Curie) ont mis au point un logiciel de traitement d'images permettant la mesure automatique du volume de l'hippocampe, une structure cérébrale atrophiée aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer. Grâce à une collaboration avec des chercheurs de l'Inserm, ce logiciel a été utilisé avec succès pour distinguer des patients atteints d'Alzheimer d'individus en bonne santé et de même âge. A l'avenir, cet outil pourrait aider efficacement les médecins à établir un diagnostic précoce de cette maladie. Ces travaux sont publiés dans le numéro de juillet de la revue *Radiology*.

### **Experts :**

**Le Pr. Joël Ménard**, Professeur de Santé Publique, spécialiste des maladies cardio-vasculaires, ancien directeur général de la santé et président de la commission qui a élaboré les propositions qui ont servi de base au plan Alzheimer 2008-2012.

**Professor Ronald Brookmeyer**, Chair, Master of Public Health Program, *Johns Hopkins University* de Baltimore

**André Syrota**, Directeur général de l'Inserm

**Le Pr. Jean-Claude Ameisen**, Membre du Comité consultatif national d'éthique, il préside le Comité d'éthique de l'INSERM.

**Noël Renaudin**, président du CEPS (Comité Economique des produits de santé)

**Jean-Christophe Tellier**, Président Novartis France

### **Les biotech et Alzheimer :**

118 laboratoires dont 80 sociétés de biotech ont dans leurs cartons pas loin de 150 molécules ciblant la MA. En France, 6 laboratoires et 2 sociétés de biotech ont engagé des programmes de recherche.

#### **Quelques sociétés de biotechnologies qui travaillent sur des approches Alzheimer :**

Addex Pharmaceuticals – [www.addexpharma.com](http://www.addexpharma.com)

Exonhit Therapeutics – [www.exnhonit.com](http://www.exnhonit.com)

Faust Pharmaceuticals – [www.faustpharma.com](http://www.faustpharma.com)

Helios Biosciences – [www.heliosbiosciences.com](http://www.heliosbiosciences.com)

Innogenetics – [www.innogenetics.com](http://www.innogenetics.com)

Pharmaxon – [www.pharmaxon.com](http://www.pharmaxon.com)

Pharnext – [www.pharnext.com](http://www.pharnext.com)

Theraptosis – [www.theraptosis.com](http://www.theraptosis.com)

Trophos – [www.trophos.com](http://www.trophos.com)

## Données 2007 (sources : LEEM) :

- **Dans le monde**
  - 118 laboratoires, dont 80 sociétés de Biotech développent :
  - 148 molécules, dont
  - 57 en préclinique
  - 42 en phase I
  - 41 en phase II
  
- **En France**
  - 6 laboratoires et 2 sociétés de Biotech développent :
  - 29 molécules dont
  - 9 en préclinique
  - 5 en phase I
  - 6 en phase II

# LA MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la présence de deux types de lésions cérébrales : les plaques amyloïdes (accumulation de peptide A $\beta$ 42 dans les espaces intercellulaires et la dégénérescence neurofibrillaire (accumulation de protéine Tau anormalement phosphorylée dans les neurones). Ces deux lésions peuvent être associées : ce sont les plaques séniles, caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

Alors que les produits sur le marché sont peu nombreux, les cibles thérapeutiques sont multiples et font l'objet de gros effort de recherche.

## • Cible numéro 1 : les facteurs de risque

Dans 10% des cas la maladie d'Alzheimer a une explication génétique. En 1995, les gènes presenilin 1 et presenilin 2 ont respectivement été identifiés sur les chromosomes 14 et 1. Ils seraient responsables d'une production plus importante du peptide A $\beta$ 42.

D'autre part la forme 4 de l'apolipoprotéine E, impliquée dans le transport du cholestérol et la formation des plaques amyloïdes, est fortement liée au développement de la maladie d'Alzheimer. Des analyses ont démontré que des homozygotes pour l'allèle 4 sont fortement (15 fois) prédisposés à développer une maladie d'Alzheimer.

En dehors de cette forme génétique autosomique, la maladie d'Alzheimer sporadique est plurifactorielle, et les facteurs de risque constituent autant de cibles sur lesquels pourrait agir une stratégie de prévention.

- L'hypertension artérielle
- Le métabolisme: Action sur l'hypercholestérolémie avec les statines ; action sur le diabète et l'insulinorésistance (liée au taux du peptide amyloïde  $\beta$  sanguin) avec Avandia. **(4 molécules en développement)**

## • Cible numéro 2 : la neuroprotection

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

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

- Stratégies basées sur le blocage des événements causaux d'une cytotoxicité ou impliqués dans la mort neuronale : action sur les ROMs(Reactive Oxygen Metabolite) à potentiel destructeur ; action sur le stress oxydant avec les IMAO **(3 molécules en développement)**
- Stratégies fondées sur la stimulation de processus protecteurs « endogènes » potentiellement déficitaires avec des hormones, des facteurs de croissance qui mimet les effets neurotrophiques et qui stimulent ainsi la survie neuronale **(14 molécules en développement)**
- Stratégies réparatrices avec les thérapies cellulaires et la thérapie génique **(3 molécules en développement)**

- **Cible numéro 3 : le processus pathologique lui-même**

Il s'agit d'agir sur le processus Alzheimer lui-même et sur ses causes pour une thérapeutique curative.

Certaines molécules ont une action en amont de la production du peptide Abeta 42 : en inhibant les sécrétases  $\beta$  et gamma qui sont responsables de la production de ce peptide (**8 molécules en développement**)

D'autres agissent directement sur le peptide: il s'agit de vaccins (**3 molécules en développement**), d'anticorps monoclonaux (**10 molécules en développement**) ou encore d'agent neutralisant (SALA : Selective Amyloid Lowering Agent ) (**1 molécule en développement**)

Certaines molécules empêchent la formation de la plaque amyloïde : en fixant les glycosaminoglycannes nécessaires à la formation de la plaque, en chélatant des ions impliqués dans la formation de la plaque ; ou encore en la détruisant.

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

- **Cible numéro 4 : la symptomatologie**

Il s'agit, à un stade avancé de la pathologie, de mettre en oeuvre des moyens capables de compenser les déficits engendrés par la maladie.

- **Déficit en acétylcholine :**

A coté des molécules déjà sur le marché, à savoir 3 inhibiteurs de l'acétylcholine estérase (ARICEPT®, EXELON®, REMINYL®) et un antagoniste NMDA (EBIXA®), d'autres inhibiteurs d'Acétylcholine estérase, capables de compenser ce déficit sont en développement (**6 molécules en développement**). Des agonistes des récepteurs muscariniques, nicotiniques, stimulateurs de la production d' Acétylcholine sont aussi en développement

- **Déficiences cognitives :**

Avec les antagonistes des récepteurs NMDA (N méthyl Daspertate) qui s'opposent à une accumulation de glutamate. Action sur la mémoire avec les antagonistes des canaux calciques et les agonistes des récepteurs AMPA (alpha amino 3 hydroxy 5 méthylisozol4propionate ; Action sur récepteur GABA (Acide gamma-aminobutyrique) (**18 molécules en développement**)

- **Inflammation locale :**

Il s'agit de lutter contre l'inflammation locale pour amoindrir la destruction neuronale avec les AINS (**4 molécules en développement**).

(Sources : LEEM)