



HAL
open science

Les maladies neurodégénératives : comment l'industrie pharmaceutique fait-elle face au vieillissement de la population ? Solutions d'hier et opportunités de demain

Hames Bourenane Mainka

► To cite this version:

Hames Bourenane Mainka. Les maladies neurodégénératives : comment l'industrie pharmaceutique fait-elle face au vieillissement de la population ? Solutions d'hier et opportunités de demain. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02065571

HAL Id: dumas-02065571

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02065571>

Submitted on 12 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les maladies neurodégénératives : comment l'industrie pharmaceutique fait elle face au vieillissement de la population ? Solutions d'hier et opportunités de demain

Hames Bourenane-Mainka

► To cite this version:

Hames Bourenane-Mainka. Les maladies neurodégénératives : comment l'industrie pharmaceutique fait elle face au vieillissement de la population ? Solutions d'hier et opportunités de demain. Sciences pharmaceutiques. 2018. <dumas-02065571>

HAL Id: dumas-02065571

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02065571>

Submitted on 12 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018

N° 115

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

BOURENANE MAINKA Hames

Née le 18/01/1991 à Bordeaux

Le 29 Novembre 2018 à Bordeaux

**Les maladies neurodégénératives :
Comment l'industrie pharmaceutique fait elle
face au vieillissement de la population ?
Solutions d'hier et opportunités de demain.**

Directeur de thèse :

Dr. GRELLET Jean

Membres du jury :

Pr. AULOIS-GRIOT Marine Présidente

Dr. GRELLET Jean Directeur

Dr. MEYRE Marie-Edith Juge

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, Monsieur Grellet, pour sa patience, sa disponibilité et sa gentillesse. Je le remercie d'avoir accepté de travailler à mes côtés et d'avoir donné de son temps précieux pour la correction de ce manuscrit afin d'aboutir à un travail qui soit à la hauteur.

A mon président du jury, Mme Aulois-Griot, pour ses conseils et son écoute. Je la remercie de toujours avoir eu à cœur ma réussite et mon épanouissement dans mes études.

A mon maître de stage, Marie Edith, qui a accepté de faire partie de mon jury et sans qui ce sujet n'aurait pas vu le jour. Je la remercie de m'avoir acceptée en tant que stagiaire pour travailler à ses côtés et de m'avoir beaucoup appris durant ces 6 mois de stage.

A mes collègues de Nanobiotix, avec qui j'ai créé de réels liens d'amitié ; je les remercie de m'avoir épaulé tout le long de mon stage.

A mes parents, pour leur amour et leur soutien sans faille, financièrement et moralement dans l'accomplissement de mes études. Je les remercie de m'avoir poussée à toujours faire mieux et à croire en mes capacités.

A mon époux, pour son amour et sa patience. Je le remercie de toujours avoir été attentif et d'avoir pris soin de moi durant mes dernières années d'études. Je le remercie également d'avoir été patient malgré la distance et de m'avoir soutenu et encouragé dans mon souhait d'obtenir un double diplôme.

A mes frères, pour leur bonne humeur et leur joie de vivre. Je les remercie de toujours savoir me faire rire et sourire.

A mes ami(e)s, pour leur présence et leur amitié. Je les remercie d'avoir partagé mes « souvenirs de fac », les meilleures années d'une vie.

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	2
Table des matières	3
Liste des abreviations.....	6
Table des illustrations.....	8
Introduction.....	9
Première partie : maladies neurodégénératives, présentation générale	10
Chapitre I : La maladie d'Alzheimer	11
A. Définition	11
B. Historique de la maladie.....	11
C. Symptômes et évolution de la maladie.....	11
D. Physiopathologie.....	12
1. La formation des plaques séniles.....	13
2. La formation des dégénérescences neurofibrillaires.....	13
E. Diagnostic.....	14
1. Diagnostic clinique de la MA.....	14
2. Diagnostic différentiel de la MA	14
3. Place de l'imagerie dans le diagnostic.....	15
4. Autres méthodes	15
F. Facteurs de risques	16
1. Facteurs de risque génétiques.....	16
2. Facteurs de risques acquis	17
Chapitre II : La maladie de Parkinson.....	19
A. Définition	19
B. Historique de la maladie.....	19
C. Symptômes et évolution de la maladie.....	20
1. Symptômes moteurs.....	20
2. Symptômes non-moteurs	20
3. Evolution de la maladie	22
D. Physiopathologie de la MP	23
1. Perte des neurones à dopamine	23
2. Corps de Lewy	23
E. Diagnostic.....	24
1. Diagnostic clinique de la MP.....	24

2.	Diagnostic différentiel de la MP	25
3.	Place de l'imagerie médicale dans le diagnostic	26
4.	Tests génétiques	26
F.	Facteurs de risques	27
1.	Facteurs de risque génétiques :	27
2.	Facteurs de risque acquis	27
Deuxième partie : maladies neurodégénératives, un enjeu de santé public		29
Chapitre I : Etude épidémiologique et démographique.....		30
A.	Epidémiologie globale des maladies neurodégénératives	31
B.	Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer-Evolution	32
C.	Epidémiologie de la maladie de Parkinson-Evolution	34
Chapitre II : Charge mondiale de morbidité.....		35
A.	Définition et intérêt.....	35
B.	Charge de morbidité mondiale liée aux maladies neurodégénératives	36
Chapitre III : Coûts et enjeux pour la société.....		37
A.	Généralités sur les coûts induits par une maladie.....	37
B.	Particularités des maladies neurodégénératives.....	38
C.	Coûts rapportés de la maladie d'Alzheimer	38
D.	Coûts rapportés de la maladie de Parkinson	39
Troisième partie : maladies neurodégénératives, les solutions existantes		40
Chapitre I : Quels traitements de la maladie d'Alzheimer à l'heure actuelle ?		41
A.	Généralités.....	41
1.	Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	41
2.	NMDA antagoniste.....	42
B.	Traitements médicamenteux.....	43
1.	Donépézil (Aricept®).....	43
2.	Rivastigmine (Exelon®).....	45
3.	Galantamine (Reminyl®).....	47
4.	Mémantine(Exiba®).....	49
5.	Vision globale des traitements médicamenteux de la MA	51
C.	Prises-en charge non médicamenteuse	52
1.	Traitements non pharmacologiques.....	52
2.	Dispositifs médicaux	54
Chapitre II : Quels traitements de la maladie de Parkinson à l'heure actuelle ?		56
A.	Généralités.....	56
B.	Traitements médicamenteux.....	57
1.	Précurseurs de la dopamine.....	57
2.	Agonistes dopaminergiques	59

3.	Inhibiteurs de la MAO-B	60
4.	Inhibiteurs de la COMT.....	61
5.	Vision globale des traitements médicamenteux de la MP	62
C.	Traitements non médicamenteux	63
1.	Dispositifs médicaux	63
2.	Méthodes alternatives.....	65
	Quatrième partie : Maladies neurodégénératives, les opportunités de demain	67
	Chapitre I : Dans les pipelines.....	68
A.	Pipeline de la Maladie d'Alzheimer	69
1.	Stratégies anti-amyloïdes.....	70
2.	Stratégies anti-tau.....	72
B.	Dispositifs médicaux en développement pour la MA	74
C.	Pipelines de la Maladie de Parkinson.....	75
1.	Traitements de fonds basés sur l'utilisation de principes actifs chimiques.....	75
2.	Approches immunothérapeutiques	76
D.	Dispositifs médicaux en développement pour la MP	77
	Chapitre II : Les axes de recherche pour le traitement des maladies neurodégénératives..	78
A.	Nano-médecine	78
2.	Nanoparticules et MA.....	79
3.	Nanoparticules et MP	80
4.	Limite de l'utilisation des NPs.....	80
B.	Thérapie génique.....	82
1.	Gène thérapie et MA.....	83
2.	Gène thérapie et MP	84
C.	Thérapie « anti-insulinorésistance »	85
1.	Maladies neurodégénératives et diabète de type II	85
2.	Thérapie « anti-insulinorésistance »	86
	Conclusion.....	87
	Bibliographie	88
	Serment de Galien	94

LISTE DES ABREVIATIONS

ACHÉ	Acétylcholinestérase
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
APP	Amyloid precursor protein
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVCI	Année de Vie Corrigée du facteur d'Invalidité
CPF	Cortex Préfrontal
CRP	Protéine C-Réactive
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalorachidien
MA	Maladie d'Alzheimer
MMSE	Mini-Mental State Examination
MP	Maladie de Parkinson
NMDA	N-methyl-D-aspartate
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PLT	Potentialisation à long terme
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
REEM	Rapid Eye Movement
SCP	Stimulation Cérébrale Profonde

SMR	Service Médical Rendu
SNC	Système Nerveux Central
SNC	Substance Noire pars compacta
SNM	Symptômes Non Moteurs
SNP	Système Nerveux Périphérique
SSJ	Syndrome de Stevens-Johnson
TEP	Tomographie par Emission de Positons

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 Alois Alzheimer (1864-1915)	11
Figure 2 An essay on the shaking palsy. James Parkinson (1817).....	19
Figure 3 Symptômes cliniques et évolution de la MP.....	20
Figure 4 Les deux types d'agrégats de l'alpha-synucléine (11).....	24
Figure 5 Prévalence en 2015 de la maladie d'Alzheimer (AD) et de la maladie de Parkinson (PD) dans le monde (WW), aux Etats Unis (US), en Europe (EU) et au Japon comparée à la prévalence du cancer	31
Figure 6 Les 10 principales cause de mortalité dans le monde (2016).....	32
Figure 7 Prévalence de la maladie d'Alzheimer en France en 2014 par âge et par sexe(5)	33
Figure 8 Prévalence de la maladie de Parkinson en France en 2015 par âge et par sexe(29)	34
Figure 9 Estimation de l'état de santé d'une population (OMS).....	35
Figure 10 Contribution de certains troubles neurologiques à la charge mondiale de morbidité en 2015.	36
Figure 11 Dégradation de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase	41
Figure 12 Fonctionnement normal d'une synapse glutamatergique.....	42
Figure 13 Fonctionnement d'une synapse glutamatergique chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer.	43
Figure 14 Donépézil (Aricept®).....	43
Figure 15 Analyse SWOT Aricept®.....	44
Figure 16 Rivastigmine (Exelon®).....	45
Figure 17 Analyse SWOT Exelon®	46
Figure 18 Galantamine (Reminyl®).....	47
Figure 19 Analyse SWOT Reminyl®.....	48
Figure 20 Mémantine (Exiba®)	49
Figure 21 Analyse SWOT Exiba®.....	50
Figure 22 Deep TMS® (Brainsway)	54
Figure 23 NeuroAD® (Neuronix)	55
Figure 24 Schéma d'une synapse à dopamine chez une personne saine.....	56
Figure 25 Lévodopa.....	57
Figure 26 Carbidopa.....	57
Figure 27 Duopa® (Abbvie).....	58
Figure 28 Apomorphine (Apokinin®).....	59
Figure 29 Rasagiline (Azilect®).....	60
Figure 30 Opicapone (Ongentys®).....	61
Figure 31 Stimulation Cérébrale Profonde.....	63
Figure 32 Activa Neurostimulator® (Medtronic).....	64
Figure 33 Schéma récapitulatif des pipelines pour la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (2018)	68
Figure 34 Dispositif portable Ybrain (Société Ybrain).....	74
Figure 35 PINS Stimulation System (Beijing Medical Equipment Co.).....	77
Tableau 1 Stades de Hoehn et Yahr (1967)	22

INTRODUCTION

Le vieillissement de la population, particulièrement dans les pays industrialisés, constitue un enjeu sociétal majeur tant sur le plan économique qu'en termes de santé publique.

Dans ce dernier domaine, le vieillissement de la population se traduit, en particulier, par une augmentation considérable de la prévalence des maladies neurodégénératives essentiellement la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

Le fardeau associé à ces maladies devient de plus en plus important tant au plan individuel, familial qu'au niveau de la société. Cette situation nécessite de la part des décideurs des réponses adaptées aux enjeux.

Sur un plan purement thérapeutique, si l'on dispose actuellement d'un certain nombre de traitements pour ces maladies, il est clair que ceux-ci ont des limites. En témoigne, la décision récente de déremboursement en France des traitements de la maladie d'Alzheimer pour cause d'efficacité considérée comme insuffisante.

Ces maladies représentent donc un défi majeur pour nos systèmes de santé et appellent des réponses adaptées et en particulier un effort majeur pour mettre à disposition des malades et des soignants des thérapeutiques à la hauteur de leurs attentes.

Nous avons réalisé dans cette thèse, un travail de recherche bibliographique dans le double objectif :

- de faire un état des lieux synthétique, actuel et prospectif, sur les maladies neurodégénératives d'Alzheimer et de Parkinson et leur prise en charge
- et de tenter de répondre au moins partiellement à la question suivante : Comment l'industrie pharmaceutique fait elle face au vieillissement de la population concernant la prise en charge des maladies neurodégénératives ?

PREMIERE PARTIE : MALADIES
NEURODEGENERATIVES, **PRESENTATION**
GENERALE

Chapitre I : La maladie d'Alzheimer

A. Définition

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative progressive, d'origine incertaine. Elle est considérée comme la cause principale de démence, définie comme une perte ou une réduction des fonctions cognitives telles que des pertes de mémoire et des difficultés dans le langage. Elle conduit à un retentissement dans la vie quotidienne du patient qui doit être aidé ou supervisé, au moins pour les activités les plus élaborées. Elle constitue une cause majeure de morbi-mortalité dans la population âgée.

Cette pathologie, qui se caractérise par une mort progressive de certains neurones, touche dans un premier temps la région du lobe temporal impliquée dans la mémoire, puis se propage au cortex frontal et temporo-pariétal pour atteindre au stade final l'ensemble du cerveau.

B. Historique de la maladie



Figure 1 Alois Alzheimer
(1864-1915)

La maladie d'Alzheimer a été décrite pour la première fois par le psychiatre allemand Alois Alzheimer en 1907(1)(fig.1).

C'est en réalisant une étude anatomopathologique du cerveau, à la suite du décès d'une de ses patients nommée Auguste Deter, atteinte de troubles cognitifs, qu'il met en évidence deux types de lésions : les plaques séniles et les dégénérescences neuro-fibrillaires. Il conclut alors à une "maladie singulière du cortex cérébral".

C'est en 1910 que le nom de "maladie d'Alzheimer" a été donné à cette maladie par le psychiatre allemand Emil Kraepelin(1).

Il a fallu cependant attendre les années 1980 pour mettre en évidence les constituants biologiques des deux lésions caractéristiques de la MA. La protéine β -amyloïde ($A\beta$) a été mise en évidence en 1984 par le pathologiste américain George Glenner(2). Le pathologiste belge Jean-Pierre Brion a quant à lui mis en évidence en 1985 une accumulation de la protéine Tau anormalement phosphorylée dans les dégénérescences neurofibrillaires (3).

C. Symptômes et évolution de la maladie

La maladie d'Alzheimer évolue pendant plusieurs années (en moyenne une dizaine) après l'apparition des premiers symptômes et ce jusqu'au décès du patient. Cette évolution progressive résulte d'une lente progression des atteintes neuronales cérébrales.

L'évolution de la maladie est cependant variable d'un sujet à l'autre tant en ce qui concerne la vitesse de déclin cognitif que la chronologie et l'expression des autres symptômes. Certaines personnes peuvent rapidement développer des formes de la maladie très sévères alors que d'autres présenteront des formes plus chroniques, assez peu invalidantes sur plusieurs années. De manière générale, plus la maladie se développe tardivement plus son évolution est lente.

Classiquement on considère que la maladie d'Alzheimer évolue en 4 stades principaux sans que la limite entre chacun des stades soit parfaitement définie :

- Le premier stade « Prodromal » ou « Prédéméntiel » se caractérise par des troubles cognitifs légers consistant principalement en une perte de la mémoire des événements récents (mémoire déclarative). A ce stade la région du cerveau touchée est le lobe temporal médian. La maladie évolue à ce stade lentement avec un passage au stade léger en moyenne après **6 à 7 ans**.
- Le deuxième stade ou Stade léger se caractérise par une aggravation des troubles mnésiques associés à une absence de conscience de la maladie (anosognosie) et par une perte de la notion du temps et d'espace (désorientation spatio-temporelle). Le malade a des difficultés à effectuer des activités de la vie quotidienne telles que la lecture et la reconnaissance de certains objets et personnes (agnosie). On parle de troubles des fonctions exécutives. Ce stade dure de **2 à 4 ans** et touche progressivement le lobe temporal latéral et pariétal.
- Au stade modéré on observe un déclin accru des facultés cognitives et fonctionnelles de la personne malade. Les troubles de la mémoire sont toujours très présents. S'ajoutent d'autres déficits, comme des difficultés à effectuer des gestes de la vie courante, des troubles du langage, des troubles du raisonnement et de la planification. Le lobe frontal est alors atteint.
- Stade sévère : à ce stade on note une perte totale des facultés de communication verbale (aphasie) et une perte d'autonomie partielle, puis totale (apraxie) avec l'avancement de la maladie. La personne touchée est sujette à des troubles du comportement tels que des hallucinations, de l'agitation et de l'agressivité. C'est le lobe occipital qui finit par être touché. Ce stade peut durer entre **2 et 4 ans** et se termine par le décès du malade, souvent des suites de complications indirectes (dénutrition, infections, ...)

D. Physiopathologie

Dans 1% des cas de maladie d'Alzheimer, la cause est connue et d'origine purement génétique. La maladie est due à la présence de mutations identifiées. Il s'agit de formes autosomiques dominantes, liées à la mutation du gène APP (codant pour l'amyloïde précurseur protéine), du gène PSEN1 ou du gène PSEN2 (codant pour les présénilines 1 et 2). Dans les 99% restants dites formes sporadiques, la cause la maladie d'Alzheimer n'est à ce jour pas connue(4).

Il est établi dans tous les cas, que 10 à 15 ans avant l'apparition des premiers symptômes, les neurones du système nerveux central sont affectés par deux lésions principales : les plaques amyloïdes (ou plaques séniles) et les dégénérescences neurofibrillaires(4).

-Les plaques séniles sont constituées d'une agrégation de la protéine β -amyloïde dans l'espace extracellulaire des neurones de la substance grise du cortex cérébral.

-Les dégénérescences neurofibrillaires consistent en une formation de filaments à l'intérieur des neurones par accumulation de la protéine « Tau » hyper phosphorylée.

1. La formation des plaques séniles

L'Amyloïde Precursor Protein (APP) (ou Protéine Précurseur de l'Amyloïde) est une protéine transmembranaire située dans la membrane plasmique des neurones qui jouerait plusieurs rôles dans le fonctionnement cellulaire neuronal. Cette protéine est clivée par l'action de sécrétases.

Dans un cerveau normal, l'APP serait clivée principalement par une alpha sécrétase, donnant naissance à un peptide Ab soluble, qui ne forme pas de plaques amyloïdes.

Dans le cas d'un malade atteint d'Alzheimer, deux sécrétases : (β -sécrétase et γ -sécrétase) interviennent, libérant une protéine β -amyloïde comportant de 39 à 43 acides aminés, insoluble et qui va s'agglomérer pour former les plaques séniles extracellulaires.

Cependant, le lien entre le développement des plaques séniles et de la pathologie reste incertain.

Il n'existe pas de corrélation claire entre la localisation des plaques amyloïdes et les symptômes et notamment la démence. Par ailleurs, on a pu observer de nombreux dépôts de peptide amyloïde bêta chez des personnes âgées dépourvues de toute altération cognitive.

2. La formation des dégénérescences neurofibrillaires

Les neurones sont dotés d'un système de transport organisé en filaments spécialisés appelés microtubules qui relie le corps cellulaire à l'extrémité de l'axone. Ce système sert de support structural à la cellule et est impliqué dans le transport des nutriments à l'intérieur de celle-ci. Ces microtubules sont maintenus bien parallèles grâce à la protéine « Tau » dont la présence est indispensable à la stabilisation des cellules.

Chez les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer, cette protéine « Tau » subit une phosphorylation anormale (hyper phosphorylation). La protéine « Tau » n'assure alors plus sa fonction stabilisatrice. Elle ne peut plus maintenir les microtubules en place, ce qui entraîne donc leur rupture et la formation d'amas de protéines, les dégénérescences neurofibrillaires.

Les microtubules deviennent alors incapables de faire circuler correctement les nutriments dans les neurones, provoquant la dégénérescence des terminaisons nerveuses situées tout au bout de l'axone puis une dégénérescence complète des neurones.

Cette dégénérescence se diffuse de cellule en cellule et s'étend dans tout le cerveau, depuis la région de l'hippocampe jusqu'à l'ensemble du cortex cérébral associatif.

La mort neuronale aura pour conséquence une atrophie de certaines zones cérébrales, c'est-à-dire une diminution du volume des structures cérébrales.

E. Diagnostic

La maladie d'Alzheimer reste en France sous diagnostiquée.

Si dans le contexte actuel du système de santé, le dépistage dans la population générale n'est pas recommandé, une démarche diagnostique doit être proposée :

- aux personnes se plaignant de ressentir une modification récente de leur cognition ou de leur état psychique,
- aux personnes chez lesquelles l'entourage remarque l'apparition ou l'aggravation de troubles cognitifs,
- aux patients venant consulter ou étant hospitalisés pour un symptôme pouvant accompagner, révéler ou provoquer un déclin cognitif (chute, état confus...).

1. Diagnostic clinique de la MA

Le diagnostic de la MA se fait, en pratique, par examen clinique et neuropsychologique.

L'évaluation initiale repose sur :

- un entretien avec le patient et éventuellement son entourage, à la recherche d'antécédents médicaux, psychiatriques, traumatiques ou familiaux,
- un examen clinique et neurologique à la recherche d'altérations de l'état général, cardiovasculaire et de déficits neurologiques,
- une évaluation fonctionnelle visant à apprécier le retentissement des troubles cognitifs sur la vie quotidienne (par exemple avec l'échelle simplifiée IADL)
- une évaluation cognitive globale standardisée à l'aide du Mini Mental State Examination (MMSE), proposé par Folstein dans les années 70, dans sa version plus récente, établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs.

Ce test permet d'évaluer, par l'attribution d'un score sur 30 points, certaines fonctions cognitives telles que la mémoire ; le langage ; les praxies constructives (c'est-à-dire les gestes élaborés) ; les capacités d'attention ; l'orientation temporo-spatiale ; l'apprentissage ; le calcul mental et le raisonnement.

D'autres tests peuvent également être utilisés comme l'ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale), l'épreuve de rappel des 5 mots, le test de l'horloge, des tests de fluence verbale.

2. Diagnostic différentiel de la MA

La suspicion d'une maladie d'Alzheimer suite à l'évaluation initiale doit conduire à un diagnostic étiologique différentiel et de confirmation. En effet, le syndrome amnésique est caractéristique de la MA mais n'est pas spécifique. Il peut :

- être confondu avec une plainte mnésique, fréquente au cours du vieillissement,
- découler de situations cliniques susceptibles de provoquer ou d'aggraver des troubles cognitifs (dépression, maladies métaboliques, iatrogénie...)
- découler d'autres pathologies comme la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy, la dégénérescence lobaire fronto-temporale ou la démence compliquant la maladie de Parkinson.

Ce diagnostic repose, entre autres, sur :

- une évaluation psychique et comportementale à la recherche d'une dépression qui peut se présenter sous l'aspect d'un syndrome démentiel ou qui peut inaugurer un syndrome démentiel,
- une évaluation neuropsychologique standardisée dans le but d'évaluer chacune des fonctions cognitives : mémoire épisodique, mémoire sémantique, fonctions exécutives : langage, praxies...),
- divers tests biologiques visant à écarter certaines situations cliniques (TSH, CRP, bilan rénal...) ou à appuyer le diagnostic (biomarqueurs du LCR),
- des examens d'imagerie.

Une imagerie morphologique est recommandée pour le diagnostic de la MA dans le but :

- d'objectiver une atrophie cérébrale isolée ou associée à des lésions vasculaires
- de détecter d'autres causes de démences (séquelles d'AVC par exemple)

Elle est basée sur la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM).

3. Place de l'imagerie dans le diagnostic

L'imagerie fonctionnelle par tomographie à émission de positons (TEP) n'est pas systématiquement recommandée mais est fréquemment utilisée. Cette technique qui utilise du glucose radio marqué (FDG) comme traceur permet de mesurer le métabolisme de base dans les structures cérébrales et informe donc sur le niveau de fonctionnement des structures. La maladie d'Alzheimer est associée à un profil caractéristique de diminution de la consommation de glucose dans les zones cérébrales atteintes traduisant un hypo métabolisme avec une bonne corrélation entre la localisation des zones atteintes et les troubles cognitifs.

De nouveaux marqueurs qui permettent de visualiser les plaques amyloïdes en tomographie à émission de positons ont été récemment développées ouvrant la voie à un diagnostic précoce de la maladie. Par ailleurs, des marqueurs des protéines « Tau » sont en cours de développement pour visualiser en TEP les dégénérescences neurofibrillaires.

4. Autres méthodes

Enfin, de nombreuses études ont souligné l'intérêt des biomarqueurs du Liquide Céphalo Rachidien (LCR) pour le diagnostic positif et différentiel de la MA. Le profil typique dans la maladie d'Alzheimer associe une diminution de la concentration dans le LCR en peptide amyloïde 42 (à 42 acides aminés) à une augmentation de la concentration des protéines Tau et de leurs formes hyperphosphorylées.

A noter que dans l'état actuel des connaissances, le diagnostic formel de MA ne peut être porté que sur la base d'un examen anatomopathologique, c'est-à-dire pratiquement en post mortem.

F. Facteurs de risques

La MA est une pathologie multifactorielle dont l'apparition résulte de l'interaction entre un terrain génétique et des facteurs de risques environnementaux(5).

1. Facteurs de risque génétiques

En dehors de l'âge, les facteurs de risques de maladie d'Alzheimer les mieux identifiés sont des antécédents familiaux de démence, des mutations génétiques rares dominantes qui impactent le métabolisme amyloïde et des mutations qui impactent l'allèle epsilon 4 (e4) du gène de l'apolipoprotéine E.

Une histoire familiale de démence constitue un facteur de risque de développer la MA. A titre d'exemple, les personnes dont un parent direct a présenté une MA, voient leur risque de développer la maladie accrue de 10 à 30 %.

- Dans les formes de MA d'apparition précoce, la base génétique de la maladie est assez bien identifiée : Il s'agit de formes autosomiques dominantes, liées à la mutation du gène APP (codant pour l'amyloïde précurseur protéine), du gène PSEN1 ou du gène PSEN2 (codant pour les présénilines 1 et 2). Ces mutations sont hautement pénétrantes puisque le risque de développement de la MA est alors proche de 100%. A noter, cependant, qu'une partie des patients développant une forme précoce ne présentent pas ce type de mutation, mais ils sont alors en général porteurs de l'allèle epsilon 4 (e4) du gène de l'apolipoprotéine E.
- Dans les formes sporadiques tardives (survenant à un âge avancé), les bases génétiques de la MA sont plus complexes. Il est probable que des facteurs génétiques moins pénétrants confèrent une susceptibilité à la maladie, potentiellement modulée par des facteurs épigénétiques et environnementaux. Le seul facteur génétique de susceptibilité, bien identifié, concerne le gène codant pour l'Apolipoprotéine E. Les porteurs de l'allèle e4 ont deux à quatre fois plus de risques de développer la maladie. Mais, sa présence n'est ni nécessaire ni suffisante pour qu'un sujet développe la maladie et ce facteur de risque est modulé par l'âge, la race, le risque cardiovasculaire...

Le lien fort entre l'allèle epsilon 4 de l'APOE et la maladie d'Alzheimer a amené certains chercheurs à proposer l'utilisation de ce marqueur dans le dépistage de cette maladie. Une telle approche de santé publique n'est pas appropriée. En effet, comme l'a publié l'OMS, il n'est pas concevable d'envisager le dépistage d'une maladie sans pouvoir proposer aux individus dépistés une solution thérapeutique efficace.

2. Facteurs de risques acquis

○ *Age et sexe*

L'âge est le principal facteur de risque de MA avec une prévalence de la maladie qui double tous les 5 ans à partir de 65 ans(5).

Le sexe constitue également un facteur de risque. Les femmes sont en effet plus touchées que les hommes mais cela est dû potentiellement au fait que les femmes ont une espérance de vie plus élevée.

Plusieurs autres facteurs sont susceptibles d'avoir un impact sur le risque de MA : l'hypertension artérielle, une dyslipidémie, une pathologie vasculaire cérébrale, un diabète, une obésité, la prise de certains médicaments et enfin le niveau d'éducation et les habitudes de vie.

○ *Hypertension artérielle*

Plusieurs études de cohorte ont mis en évidence un lien entre le risque de démence et l'existence d'une hypertension artérielle durant la période médiane de la vie (50 ans). Ce risque est probablement médié par les conséquences à long terme de l'hypertension artérielle au niveau vasculaire cérébral(5). L'impact des traitements antihypertenseurs sur ce risque n'est pas encore très clair.

○ *Dyslipidémie*

Plusieurs études observationnelles sont en faveur d'un lien entre des taux élevés de LDL cholestérol durant la période médiane de la vie (50 ans) et une augmentation du risque de démence. La corrélation entre les taux de LDL cholestérol et ce risque n'est pas claire chez les personnes plus âgées en raison de résultats contradictoires.

Sur la base de ces observations, un intérêt particulier a été porté sur l'impact préventif potentiel des traitements hypolipémiants sur le risque de démence. Malheureusement, les statines n'ont pas démontré d'effet protecteur sur l'apparition de troubles mnésiques comme elles n'ont pas démontré d'effet sur le déclin cognitif de patients atteints de formes modérées de MA.

○ *Pathologie Vasculaire cérébrale*

Une atteinte vasculaire cérébrale coexiste fréquemment avec une maladie d'Alzheimer, et l'on parle alors souvent de démence mixte. Dans des séries de patients Alzheimer autopsiés, 34 à 50 % présentaient une atteinte vasculaire cérébrale(5). Inversement, à l'autopsie, un tiers des patients diagnostiqués pour une démence vasculaire, présentaient également une MA.

L'existence d'une atteinte vasculaire semble associée à de moins bonnes performances cognitives et plusieurs études suggèrent qu'elle abaisse le seuil de démence clinique des patients souffrant d'Alzheimer.

○ *Diabète de type 2 et obésité*

L'obésité et le diabète de type 2 semblent associés à une augmentation de 1.5 fois du risque de développer une MA(5). Comme pour les autres facteurs de risques, cela concerne surtout les personnes qui présentent ces facteurs durant la période médiane de la vie (50 ans).

De petites études pilotes suggèrent un effet positif de mesures diététiques et de l'administration intranasale d'insuline sur les troubles cognitifs de patients atteints de MA, ce qui est en faveur d'un lien entre insuline cérébrale et métabolisme bêta amyloïde. Des données supplémentaires sont cependant requises pour mieux préciser ce potentiel impact.

○ ***Usage de certains médicaments***

De nombreuses études ont mis en évidence un lien entre la prise de certaines classes de médicaments (benzodiazépines, antidépresseur tricycliques, anticholinergiques, antihistaminiques) et l'altération des fonctions cognitives chez les personnes âgées mais ces études penchaient pour des effets réversibles et transitoires(5).

Cependant des expositions de longue durée semblent corrélées à un risque accru de MA et plus largement de tous les types de démences, laissant supposer que les effets cognitifs pourraient alors ne pas être réversibles.

○ ***Habitudes de vie et niveau d'éducation***

L'activité physique semble réduire l'incidence et la prévalence du déclin cognitif et des démences et en particulier de la MA. Une méta-analyse, portant sur 16 études prospectives, suggère ainsi une diminution de 28% de la fréquence globale des démences et de 45 % des MA(5).

L'« Alzheimer Association » et le « World Dementia Council » après avoir revu les facteurs de risques potentiels modifiables de la MA, ont conclu à un lien réel entre l'exercice physique régulier, la gestion des facteurs de risques cardiovasculaires (diabète, obésité, tabagisme, hypertension) et la réduction du risque de déclin cognitif et potentiellement de démence.

Par ailleurs plusieurs études ont démontré que le niveau d'éducation joue un rôle dans le développement de la maladie. Un niveau élevé d'études est associé à une diminution du risque de développer une MA, ce qui pourrait être lié à une plus grande « réserve initiale » de capacités cognitives.

○ ***Facteurs environnementaux***

Récemment, l'intérêt des chercheurs s'est porté sur divers facteurs environnementaux. Quelques études suggèrent que la pollution de l'air et la pollution par pesticides pourraient constituer des facteurs de risque propres de la MA(5).

Chapitre II : La maladie de Parkinson

A. Définition

La maladie de Parkinson (MP) est en fréquence la seconde maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. Elle est très fréquente dans la population de plus de 65 ans ; c'est donc, comme Alzheimer, principalement une maladie du sujet âgé.

Elle touche en majorité les neurones à dopamine présent dans la substance nigrostriée du cerveau, neurones responsables du contrôle des mouvements. L'étiologie de la maladie est, encore à ce jour, inconnue.

Cette maladie se caractérise par des troubles moteurs tels que les tremblements, la bradykinésie et l'akinésie ainsi que des troubles non-moteurs tels que des déficiences cognitives, la dépression et des troubles du sommeil.

B. Historique de la maladie

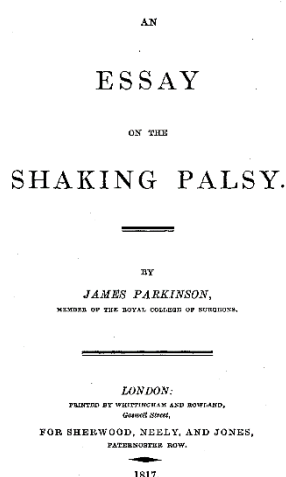


Figure 2 An essay on the shaking palsy. James Parkinson (1817)

On retrouve dans la littérature indienne et chinoise des textes qui amènent à penser que la maladie de Parkinson était connue depuis les temps anciens.

La maladie de Parkinson a été décrite de façon claire et détaillée pour la première fois en 1817 sous le nom de "paralysie agitante" par le médecin anglais James Parkinson dans son essai intitulé "An Essay on the Shaking Palsy" ou "L'essai sur la Paralysie Agitante" (fig.2) (6).

Dès cette époque, James Parkinson a décrit les manifestations principales de cette maladie en ces termes : "mouvement tremulant involontaire associé à une diminution de la force musculaire, survenant dans les parties du corps au repos et même soutenues, avec une propension à courber le tronc en avant et à passer de la marche au pas de course, les sens et l'intellect restant intacts".

C'est en 1872 que le neurologue français Jean-Martin Charcot va donner le nom de Parkinson à cette maladie suite à ses recherches sur les tremblements et la paralysie(6).

Il a fallu attendre 1960 pour en connaître davantage sur les mécanismes physiopathologiques de la maladie. C'est à ce moment qu'a été mis en évidence l'effondrement du taux de dopamine dans le striatum des parkinsoniens, qu'a été identifiée la voie dopaminergique nigrostriée et confirmée sa dégénérescence dans la maladie de Parkinson(6).

C. Symptômes et évolution de la maladie

Les symptômes de la MP sont de deux natures : les symptômes moteurs et les symptômes non moteurs(7).

1. Symptômes moteurs

Concernant les troubles moteurs on retrouve 3 principaux symptômes qui sont caractéristiques de la maladie et qui permettent, entre autres, de poser le diagnostic :

- L'akinésie (lenteur et difficulté du mouvement) ;
- l'hypertonie musculaire (rigidité touchant à la fois le rachis et les membres) ;
- les tremblements au repos, de manière régulière à 4 à 7 cycles par seconde.

Ces symptômes ne sont pas tous présents en même temps et peuvent être d'une intensité variable. Il faut par ailleurs noter que les symptômes caractéristiques de la maladie n'apparaissent que lorsqu' au moins 50 % des neurones à dopamine ont été affectés dans la structure nigrostriée.

Les troubles moteurs ne se limitent pas à ces trois symptômes principaux puisque qu'une personne souffrant de la MP peut aussi présenter des problèmes de posture, d'équilibre, de coordination et de marche.

2. Symptômes non-moteurs

Les symptômes non moteurs (SNM) les plus communs comprennent les troubles du sommeil, la constipation, l'anxiété, la dépression, la fatigue et dans les cas les plus avancés la démence(8).

Ils résultent probablement des répercussions de la maladie sur des structures cérébrales non dopaminergiques.

Il est reconnu que les SNM de la MP jouent un rôle extrêmement important dans la qualité de vie des patients atteints et que certains peuvent précéder le diagnostic formel de plusieurs décennies (fig.3).

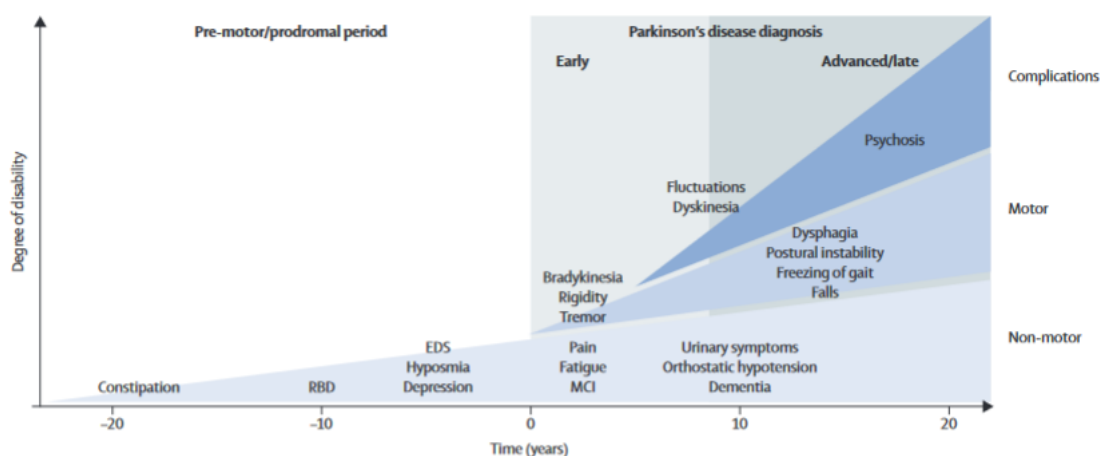


Figure 3 Symptômes cliniques et évolution de la MP
RBD : REM sleep Behavior Disorder, EDS : Excessive Daytime Sleepiness, MCI : Mild Cognitive Impairment
Source : Lorraine V Kalia and Anthony E Lang, "Parkinson's Disease," The Lancet 386, no. 9996 (August 29, 2015): 896-912

○ **Troubles du sommeil**

Les troubles du sommeil sont extrêmement fréquents dans la MP et leur prévalence peut atteindre 90% dans les formes les plus évoluées de la maladie(8).

La forme la plus courante de perturbation du sommeil est la fragmentation du sommeil avec des réveils nocturnes fréquents conduisant à une somnolence diurne excessive (excessive daytime sleepiness ou EDS).

On observe également dans 25 à 50% des cas des Troubles du Comportement durant le Sommeil Paradoxal (TCSP) qui se caractérisent par la réalisation d'un rêve, souvent de manière violente. Le patient peut par exemple se mettre à parler, à crier et à donner des coups durant une phase de sommeil paradoxal.

Le problème d'insomnie est multifactoriel et se trouve aggravé par l'incapacité du patient à se retourner dans son lit en raison, entre autres, de la rigidité et de l'akinésie.

○ **Troubles de l'humeur**

Les troubles de l'humeur tels que la dépression et l'anxiété sont communs chez les patients souffrant de la MP. Une méta-analyse a rapporté chez les patients atteints de MP une prévalence de dépressions mineures chez 22% des patients et de troubles dépressifs majeurs chez 17% d'entre eux(8).

Les troubles anxieux, y compris les troubles anxieux généralisés, l'agoraphobie et les crises de panique sont présents chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson avec une prévalence de 20% à 40%(8).

○ **Perturbations cognitives**

Le développement de la démence est une des complications de la MP la plus redoutée chez les patients et leurs aidants. La prévalence de la démence est supérieure à 75% chez les individus qui survivent 10 ans après le diagnostic(8). Un déficit cognitif léger affecte déjà 18,9% à 38,2% des patients dès les premiers stades de la maladie.

3. Evolution de la maladie

La MP est une maladie chronique d'évolution lente et progressive. L'âge d'apparition des premiers symptômes cliniques se situe généralement entre 55 et 65 ans. Les symptômes moteurs sont précédés d'une période préclinique de deux décennies ou plus.

Le profil de progression naturel de la maladie est extrêmement variable d'un patient à l'autre mais elle évolue généralement en 5 stades selon l'échelle de Hoehn et Yahr (9) (Tab.1):

Stade 0	Pas de signes parkinsoniens
Stade I	Signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne
Stade II	Signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap
Stade III	Atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome
Stade IV	Handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie
Stade V	Malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome

Tableau 1 Stades de Hoehn et Yahr (1967)

Source : "D.Echelle d'évaluation de La Maladie - I. Introduction A. Définition et Classification Présentation de La Maladie," <http://m.20-bal.com/pravo/14165/index.html?page=3>.

Une évolution en trois phases après l'installation de la maladie, tenant compte de la réponse au traitement, a également été proposée par Ziegler et Belton(9).

- Une première phase de « lune de miel » correspond à la période des premiers signes et à la période du traitement initial de la MP. Le patient est autonome et capable de conserver une activité journalière normale ou correcte à l'aide de traitements adaptés.

- Une deuxième phase est dite de la « maladie installée ». La « lune de miel » est alors terminée. Pour la majorité des patients c'est la période des fluctuations d'efficacité et des dyskinésies qui peut s'étaler sur plusieurs années

- Une troisième période de perte importante d'autonomie qui peut apparaître suite à un incident souvent non en relation avec la MP (infection, fracture).

Cette dernière période où le handicap est important correspondant aux stades 4 et 5 de Hoehn et Yahr.

D. Physiopathologie de la MP

1. Perte des neurones à dopamine

Dans la maladie de Parkinson, la principale atteinte observée se situe au niveau des ganglions de la base¹ notamment dans la région de la substance noire, et plus précisément de la substance noire pars compacta (SNc).

Dans un cerveau sain, les neurones de la substance noire produisent de la dopamine par conversion de la lévodopa² sous l'action d'une enzyme aromatique : la L-aminoacide décarboxylase, puis libèrent cette dopamine dans le « putamen »(10).

Dans la maladie de Parkinson, les neurones de la substance noire dégèrent ce qui se traduit par une perte progressive des neurones dopaminergiques et donc par une diminution de la libération de dopamine au niveau du « putamen » (10). Cette altération des projections neuronales dopaminergiques, originaires de la substance noire vers le striatum (voie nigrostriée), est à l'origine des symptômes moteurs caractéristiques évoqués plus haut.

A noter que cette dégénérescence ne concerne pas les neurones du « putamen » qui ne sont pas affectés dans la maladie de Parkinson.

2. Corps de Lewy

Au niveau cellulaire, on observe au sein des neurones dopaminergiques des patients atteints de la MP, des inclusions protéiques cytoplasmiques appelés corps de Lewy. Ces corps sont le résultat d'une accumulation anormale d'une protéine appelée α -synucléine qui joue un rôle important dans les communications intra neuronales(10).

L'évolution de la maladie est progressive avec une localisation de ces corps de Lewy dans la substance noire au tout début de la maladie puis une généralisation à l'ensemble du cortex dans les stades plus avancés.

Récemment, une équipe de recherche du CNRS a mis en évidence deux types de polymères de la protéine α -synucléine (11) (fig.4) :

- Des polymères de type « spaghetti »
- Des polymères de type « linguine »

Ces deux types de polymères ont une structure, des propriétés de propagation et une toxicité différentes avec un niveau de toxicité plus élevé pour le polymère de type « spaghetti » que pour le polymère de type « linguine ».

¹ Les ganglions de la base comprennent : le striatum (noyau caudé + putamen); le pallidum (globus pallidus interne et externe); le noyau sous-thalamique (ou corps de Luys); la substance noire ou locus niger (compacte et réticulée).

² L-Dihydroxyphénylalanine, L-dopa. Composé formé à partir de la tyrosine, lors d'une étape intermédiaire dans la synthèse des catécholamines.

Ces différences iraient dans le sens de l'existence de deux formes de la MP à l'origine de symptômes et de profils de progression différents.

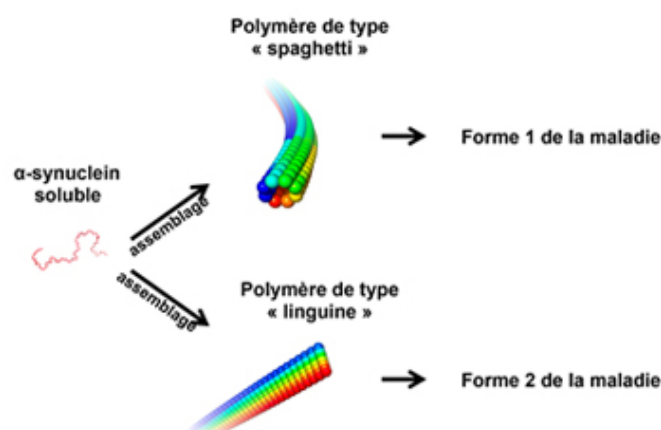


Figure 4 Les deux types d'agrégats de l'alpha-synucléine (11)

E. Diagnostic

Le diagnostic de la MP est essentiel pour une prise en charge thérapeutique optimale de cette maladie et pour l'optimisation de la recherche clinique. Il n'existe pas à l'heure actuelle de biomarqueurs permettant le diagnostic de la maladie de Parkinson. Le diagnostic est principalement basé sur les caractéristiques cliniques de la maladie.

1. Diagnostic clinique de la MP

Un **entretien approfondi** avec le patient et son entourage portant sur les antécédents du patient et l'ordre de survenue des symptômes est une étape préliminaire essentielle au diagnostic de la maladie.

Dans un second temps le diagnostic clinique repose sur des critères tels que ceux décrits par « *The UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria* »

Il repose (12) :

➤ **Sur la recherche de signes cliniques évocateurs de la maladie à savoir :**

- **la présence obligatoire d'une bradykinésie** : lenteur d'initiation du mouvement volontaire ou réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude des mouvements répétitifs.

- **et au moins un des 3 symptômes suivants :**

- Rigidité musculaire
- Tremblements de repos de 4 à 6 Hz
- Instabilité posturale non causée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive

➤ **Sur la présence d'au moins trois critères évolutifs parmi la liste suivante**

- début unilatéral
- tremblement de repos

- évolution progressive
- persistance d'une asymétrie des symptômes, prédominants du côté initialement atteint
- excellente réponse à la L-Dopa (70 à 100%)
- mouvements choréïques sévères induits par la L-Dopa
- sensibilité à la L-Dopa supérieure ou égale à 5 ans
- évolution clinique de 10 ans ou plus

➤ **Sur l'absence de certains antécédents ou manifestations qui peuvent laisser supposer un diagnostic alternatif à savoir :**

- antécédents d'accidents vasculaires cérébraux répétés avec évolution en marches d'escalier
- antécédents de traumatismes crâniens répétés
- antécédent documenté d'encéphalite
- crises oculogyres
- traitement par neuroleptique au début des symptômes
- rémission prolongée des symptômes parkinsoniens
- symptomatologie strictement unilatérale après 3 ans d'évolution
- paralysie supra-nucléaire de l'oculomotricité
- syndrome cérébelleux
- dysautonomie sévère et précoce
- syndrome démentiel sévère et précoce avec troubles mnésiques, praxiques et aphasiques
- signe de Babinski
- tumeur cérébrale à l'IRM ou au scanner
- résistance à la L-Dopa à fortes doses et en l'absence de malabsorption
- exposition au MPTP (1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)

2. Diagnostic différentiel de la MP

La MP peut être confondue avec un grand nombre de maladies que l'on peut classer en 3 catégories : les syndromes parkinsoniens iatrogènes, atypiques ou vasculaires(13). Il est donc important d'éliminer ces diagnostics différentiels avant de mettre en place un traitement pour la MP.

❖ Les syndromes parkinsoniens iatrogènes

Ces syndromes sont principalement induits par les neuroleptiques typiques (halopéridol, fluphénazine) et atypiques (olanzapine, risperidone) mais également par des agents anti nauséux (métoclopramide, prométhazine), et certains sédatifs comme l'alimémazine(13). Des inhibiteurs calciques de type flunarizine (traitement de fond de la migraine) et des antidépresseurs sont plus rarement responsables d'un syndrome parkinsonien.

Il faudra donc systématiquement interroger le patient pour rechercher une éventuelle consommation de médicaments de ce type. En cas d'origine iatrogène, le traitement repose sur l'arrêt du médicament en cause.

❖ Les syndromes parkinsoniens atypiques

On peut citer comme syndromes parkinsoniens atypiques l'atrophie multi-systématisée, la paralysie supra nucléaire progressive, la dégénérescence cortico-basale et la démence à corps de Lewy(13).

Contrairement à la maladie de Parkinson, les signes moteurs des syndromes parkinsoniens atypiques répondent peu ou pas au traitement dopaminergique. La progression des signes est plus rapide et la durée de survie est diminuée par rapport à celle des patients atteints de la maladie de Parkinson.

❖ **Les syndromes parkinsoniens vasculaires**

Ces syndromes sont la conséquence de lésions vasculaires multiples touchant les noyaux gris centraux. L'imagerie cérébrale permet de confirmer le diagnostic.

3. Place de l'imagerie médicale dans le diagnostic

Les techniques d'imagerie viennent en complément du diagnostic clinique.

Une **imagerie structurale** du cerveau doit être toujours effectuée que ce soit par tomodensitométrie (CT-scan) ou par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) pour permettre un diagnostic différentiel.

Une **imagerie fonctionnelle** de la dopamine peut être envisagée pour confirmer que le syndrome parkinsonien est la cause des symptômes(14).

- **La tomoscintigraphie par émission de positons** (PET-scan) à la FDopa (6-fluoro-[¹⁸F]-L-dihydroxyphénylalanine) est l'une des technologies disponibles, mais son coût et son accessibilité limitée la rendent difficile à utiliser.
- **L'imagerie fonctionnelle par DAT-SPECT (Dopamine Imaging Single Photon Emission Tomography)** est une approche utile car elle permet de mesurer plus en routine la dénervation dopaminergique dans le striatum.

Le DAT-SPECT est anormale dans la maladie de Parkinson mais reste normale en cas de tremblement essentiel, de syndrome parkinsonien d'origine médicamenteuse et de tremblement dystonique.

Malgré le développement des techniques d'imagerie précédemment citées les erreurs de diagnostic restent fréquentes, représentant environ 25% des cas(15).

4. Tests génétiques

Dans certain cas, des **tests génétiques** peuvent être envisagés (voir facteurs de risques génétiques). Ainsi, depuis 2011, des analyses génétiques peuvent être demandées dans certaines situations d'histoire familiale de MP et selon un critère d'âge de début de la maladie(16).

Ces situations sont les suivantes :

- Forme Sporadique avec âge de début ≤ 40 ans.
- Forme autosomique récessive (au moins 2 frères atteints issus de 2 parents apparemment non atteints, ou consanguinité), avec âge de début ≤ 50 ans.
- Forme autosomique dominante (au moins 2 générations atteintes) avec âge de début ≤ 50 ans.
- Patient d'origine juive ou nord-africaine car les formes familiales sont plus fréquentes dans ces populations.

F. Facteurs de risques

La maladie de Parkinson est une maladie d'étiologie inconnue mais plusieurs facteurs génétiques et environnementaux ont été identifiés.

1. Facteurs de risque génétiques :

Presque tous les cas de maladie de Parkinson sont sporadiques, et dans la grande majorité des cas, aucune cause génétique primaire ne peut être trouvée.

Néanmoins, différents facteurs de susceptibilité génétique semblent exister et plusieurs gènes mutés semblent pouvoir augmenter le risque de MP(7).

Des études génétiques menées dans de grandes familles atteintes de syndromes parkinsoniens, ont permis d'identifier au moins 13 loci et neuf gènes qui sont associés :

- Soit à des formes autosomiques dominantes (SNCA/PARK1 et PARK4; UCHL1/PARK5; LRRK2/PARK8; GIGYF2/PARK11; Omi/HTRA2/PARK13),
- Soit à des formes autosomiques récessives (Parkin/PARK2; PINK1/PARK6; DJ1/PARK7; ATP13A2/PARK9)(16).

La mutation du gène **LRRK2** est une mutation particulièrement fréquente dans les familles d'origine nord-africaine ou juive.

Des mutations dans le gène **SNCA** de l' α -synucléine se sont également avérées déclencher la MP, mais elles sont plutôt rares.

Parmi les autres gènes qui contribuent à la maladie de Parkinson figurent le gène **GBA**, le gène **parkin** et le gène **DJ-1**.

Enfin, il est probable qu'à l'avenir davantage de facteurs de risque génétiques soient découverts.

Il faut noter que l'ensemble des mutations de gènes actuellement connues ne rend compte que de 5 % à 10 % des cas familiaux, la forme la plus commune restant les cas sporadiques. On ne peut cependant exclure, même en l'absence d'une histoire familiale de MP, qu'une proportion non négligeable des cas « apparemment » sporadiques ne soient en lien avec des altérations de gènes(16).

2. Facteurs de risque acquis

- *Age et sexe*

Comme pour la maladie d'Alzheimer, l'âge est le principal facteur de risque de la maladie de Parkinson. En effet, l'incidence de la MP augmente avec l'âge. Cette maladie touche 1% de la population âgée de plus de 60 ans, et cette proportion passe à 5% de la population âgée de plus de 85 ans. Il faut savoir que seulement 5% de toutes les personnes atteintes de la MP sont diagnostiquées avant l'âge de 60 ans(17).

De nombreuses études ont montré que l'incidence de la MP était plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Les hommes ont 1,5 fois plus de risque de développer cette maladie que les femmes(18). Les raisons n'en sont pas connues, bien qu'un effet protecteur des œstrogènes chez les femmes ait été suggéré.

○ ***Traumatismes crâniens***

Un traumatisme à la tête, au cou ou aux cervicales supérieures semble augmenter le risque de développer la maladie de Parkinson. Plusieurs études ont montré un lien entre la survenue d'un traumatisme crânien antérieur et une augmentation du risque de développer cette maladie (17). Il est toutefois impossible de conclure définitivement sur ce lien.

○ ***Facteurs environnementaux***

Il semble très probable que certains facteurs environnementaux influencent le développement de la maladie de Parkinson, en particulier chez les personnes qui présentent également une susceptibilité génétique. C'est le cas par exemple d'une exposition importante aux pesticides ou à certains métaux lourds qui peut augmenter le risque de développer une MP(17). De fait, depuis 2012, la maladie de Parkinson figure sur le tableau des maladies professionnelles du régime agricole.

Cependant, le lien entre développement de la MP et l'exposition à un facteur environnemental reste toujours difficile à établir compte tenu du délai entre exposition et apparition des symptômes de la maladie.

DEUXIEME PARTIE : MALADIES
NEURODEGENERATIVES, **UN ENJEU DE
SANTÉ PUBLIC**

Chapitre I : Etude épidémiologique et démographique

L'étude épidémiologique et démographique des maladies neurodégénératives va nous permettre de mieux saisir les enjeux médicaux et sociétaux de ces maladies au travers de leur impact sur la population.

Nous évoquons dans ce chapitre les prévalences et incidences de ces deux maladies à un niveau mondial et de manière plus focalisée au niveau de la population française.

Revenons tout d'abord sur deux indicateurs fondamentaux utilisés en épidémiologie :

❖ **La prévalence :**

En épidémiologie, la prévalence désigne l'état de santé d'une population à un moment donné, pour un problème de santé donné.

La prévalence d'une maladie particulière représente le nombre de personnes atteintes par cette maladie à un instant donné, qu'ils s'agissent de malades anciennement ou nouvellement diagnostiqués. Elle s'exprime généralement en pourcentage de la population totale.

Tout comme un sondage d'opinion, c'est une photographie instantanée, qui ne vaut que pour l'instant présent.

❖ **L'incidence :**

En épidémiologie, le taux d'incidence mesure le nombre de nouveaux cas d'une pathologie, observés pendant une période donnée (on parle de population incidente) à la population dont sont issus les cas pendant cette même période (on parle de population cible).

L'incidence est un des critères les plus importants pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une pathologie. L'incidence s'exprime généralement en « nombre de personnes pour 100 000 personnes par année ».

A. Epidémiologie globale des maladies neurodégénératives

L'évolution démographique et le vieillissement progressif de la population ont fait des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson un problème de santé publique et de société majeur.

Au niveau mondial, en 2018, les maladies neurodégénératives concernent presque 60 millions de personnes dans le monde(19).

On estime à environ 70/80 millions le nombre de personnes atteintes de démence(19). La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence et contribuerait à 60 à 70% des cas(20). En 2015, le nombre de personnes diagnostiquées Alzheimer dans le monde était largement supérieur aux nombres de sujets souffrant d'un cancer, tous types de cancers confondus (environ 35 Millions) (fig. 5).

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus courante avec une prévalence mondiale estimée à 6 millions de patients en 2015(21).

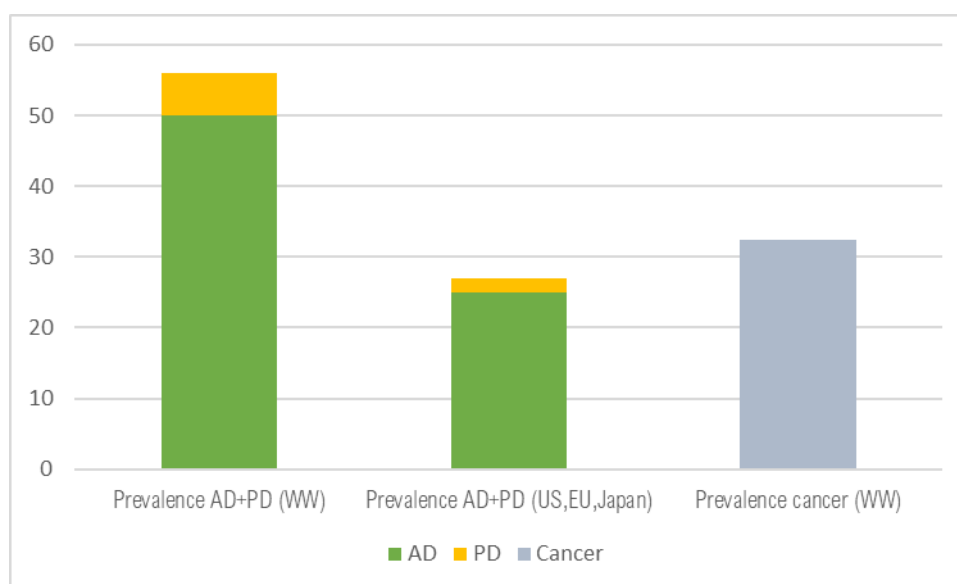


Figure 5 Prévalence en 2015 de la maladie d'Alzheimer (AD) et de la maladie de Parkinson (PD) dans le monde (WW), aux Etats Unis (US), en Europe (EU) et au Japon comparée à la prévalence du cancer

B. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer-Evolution

On estime qu'il y a, en 2018, 47,5 millions de personnes atteintes de démence dans le monde. Le nombre total de personnes atteintes devrait atteindre environ 80 millions en 2030 et 150 millions en 2050. Une grande partie de cette augmentation est attribuable au nombre croissant de personnes démentes vivant dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Les décès dus aux démences ont plus que doublé entre 2000 et 2016, ce qui en a fait, en 2016, selon l'OMS, la 5^{ème} cause de mortalité dans le monde (fig.6).

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence et contribuerait à 60 à 70% des cas de démence(20). En Europe on compte 12 millions de personnes atteintes par la MA et ce nombre devrait atteindre les 14 millions d'ici 2030(22).

En France, la prévalence serait actuellement selon les estimations de 900 000 cas. Cette maladie représente la 4^{ème} cause de mortalité (23). Le nombre de sujets atteints devrait au moins doubler d'ici 2030(24).

Concernant l'incidence de la maladie, on compte 9.9 millions de nouveaux cas dans le monde chaque année (1 nouveau cas toutes les 3.2 secondes). Toutes les études montrent une augmentation de l'incidence de la maladie d'Alzheimer avec l'âge. Pour Bachman, celle-ci est multipliée par 10 entre les plages d'âges 65-69 ans et 85-89 ans (7/1 000 sujets/an vs 72,8/1 000 sujets/ an)(25). Les différences d'incidence selon le sexe restent minimes (26).

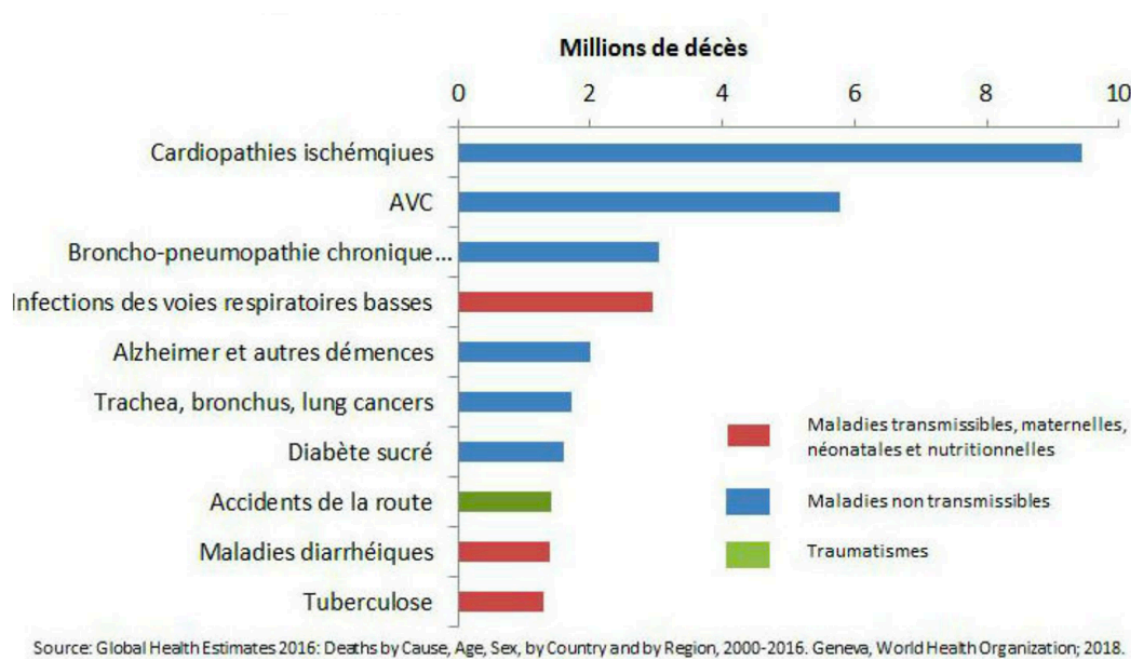


Figure 6 Les 10 principales cause de mortalité dans le monde (2016)

Pourtant la prévalence de la MA est différente entre les hommes et les femmes après 70 ans. Cela se traduit sur la figure 8 par une dissociation des courbes traduisant l'évolution des taux de prévalence en fonction des classes d'âge (fig.7)(5) et s'explique principalement par une durée moyenne de vie plus longue dans la population féminine.

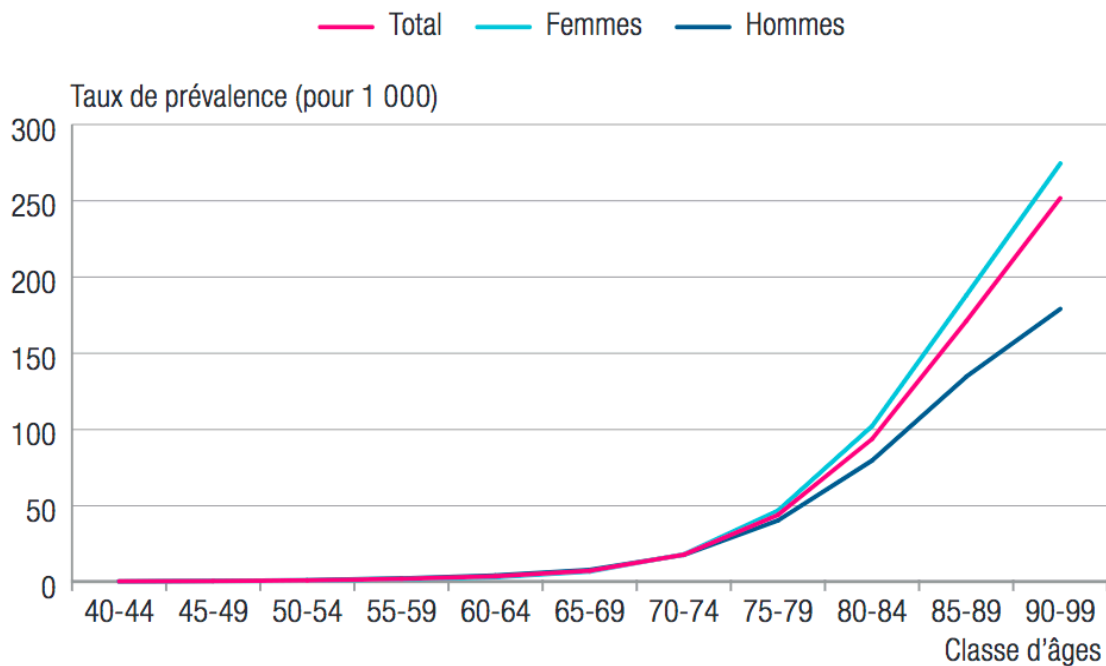


Figure 7 Prévalence de la maladie d'Alzheimer en France en 2014 par âge et par sexe(5)

C. Epidémiologie de la maladie de Parkinson-Evolution

On évalue à 6,3 millions le nombre de personnes atteintes par la maladie de Parkinson à travers le monde, dont 1,2 millions en Europe (21). La France compte environ 170 000 personnes touchées(27).

La maladie de Parkinson est la maladie neurodégénérative dont le nombre de cas a le plus augmenté entre 1990 et 2015 ; il a plus que doublé(28). En 2030, le nombre de patients parkinsoniens pourrait encore augmenter pour aboutir à une prévalence de 1 personne atteinte de plus de 45 ans sur 120(28). Cette augmentation est expliquée en grande partie par le vieillissement de la population.

La prévalence de la maladie augmente en effet avec l'âge de manière continue entre 45 et 80 ans avant d'atteindre un pic entre 85 et 89 ans puis diminuer ensuite (fig.8)(27).

De la même manière l'incidence de la maladie augmente de manière continue entre 45 et 80 ans avant d'atteindre un pic entre 85 et 89 ans et puis diminuer ensuite. En 2015, l'incidence globale était de 39 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an(27).

Par rapport à la MA, la tendance est inversée entre les hommes et les femmes avec un risque plus élevé de développer une MP chez les hommes. La prévalence est en effet 1,56 fois plus élevée chez les hommes.

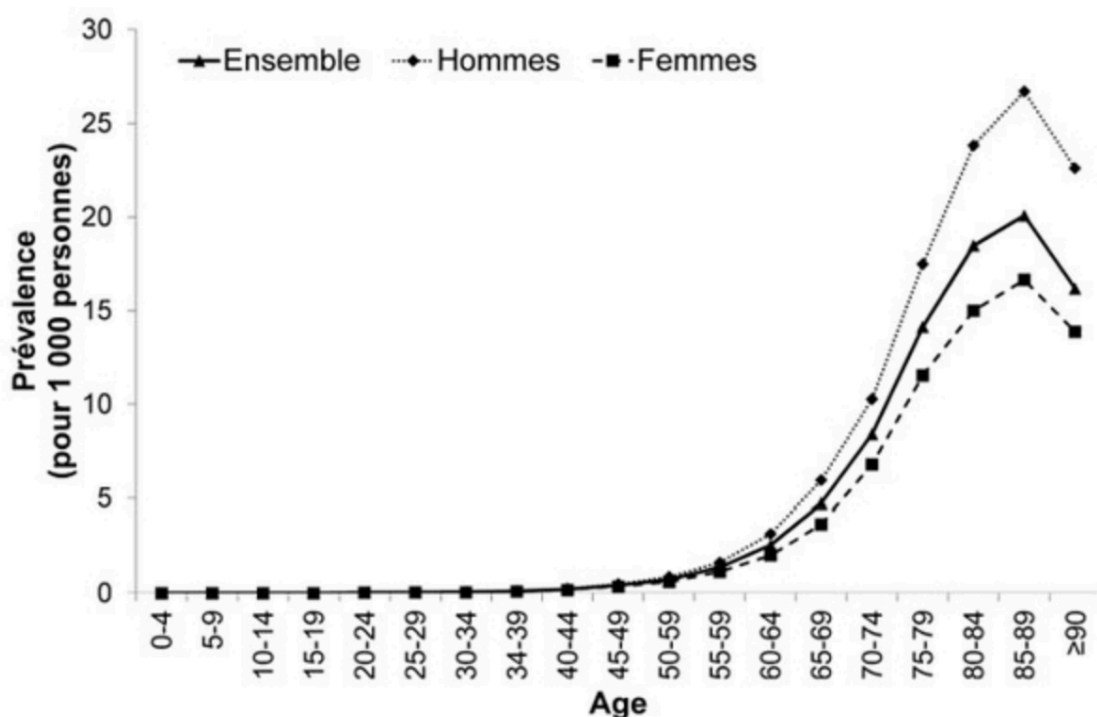


Figure 8 Prévalence de la maladie de Parkinson en France en 2015 par âge et par sexe(29)

Chapitre II : Charge mondiale de morbidité

A. Définition et intérêt

Pendant de nombreuses années, la santé des populations s'évaluait uniquement en fonction d'indicateurs de mortalité. Bien que ces indicateurs soient utiles, ils n'apportaient pas toutes les informations nécessaires pour juger de la santé des populations et pour comparer différentes méthodes d'intervention qui visent à protéger ou améliorer la santé.

A partir des années 1990, l'OMS a élaboré, une méthode d'évaluation de la charge mondiale de morbidité qui permet de quantifier l'état de santé d'une population et de faciliter la détermination des priorités d'action en santé publique(30).

L'utilisation de mesures agrégées donne une meilleure appréciation de la santé d'une population puisque ces mesures estiment à la fois les effets de la mortalité et de la morbidité. Différentes mesures synthétiques de l'état de santé d'une population ont donc été développées.

Ces méthodes se divisent en deux catégories : celles ayant trait à l'espérance de santé et celles concernant les déficits de santé.

Ces mesures donnent des informations sur la différence entre l'état de santé d'une population et la norme établie (OMS 2002a).

La mesure synthétique la plus connue et la plus couramment utilisée est le **DALY**, Disease Adjusted Life Year ou Année de Vie Corrigée du facteur d'Invalidité (AVCI).

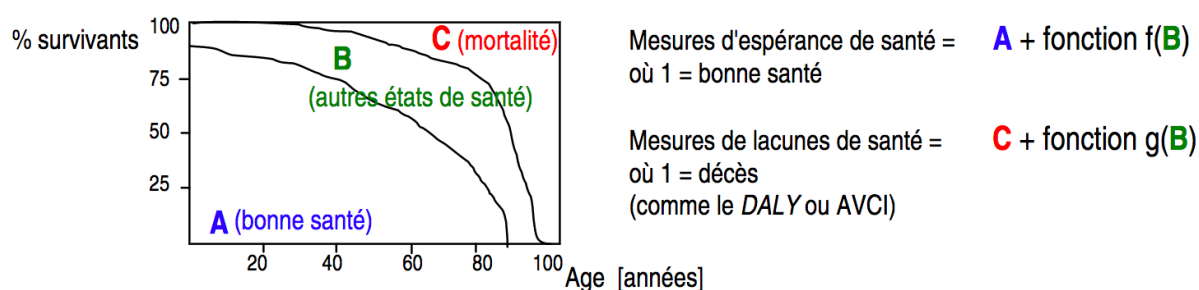


Figure 9 Estimation de l'état de santé d'une population (OMS)

L'**AVCI** est une mesure du déficit de santé qui comptabilise à la fois les années de vie perdues pour cause de décès prématuré, mais aussi les années équivalentes de vie en bonne santé perdues du fait d'un état de santé dégradé ou d'une invalidité (fig.9). Une AVCI peut donc être vue comme une année en bonne santé perdue.

La **charge de morbidité** est une mesure de l'écart existant entre la situation sanitaire actuelle d'une population et une situation idéale où tout le monde atteindrait la vieillesse sans maladie ni invalidité (Banque Mondiale 2006).

B. Charge de morbidité mondiale liée aux maladies neurodégénératives

Dans une étude publiée en 2017 concernant la charge mondiale de morbidité, les pathologies neurologiques représentaient la cause principale d'AVCI en 2015, soit 10,2% des AVCI mondiaux et la deuxième cause de mortalité, soit 16,8% des décès (21). L'évolution entre 1990 et 2015 est très clairement défavorable puisque le nombre de décès dû aux pathologies neurologiques a augmenté de 36,7% et le nombre de DALY de 7,4%(21).

La maladie d'Alzheimer représentait, en 2015, 9,5% des AVCI globaux liés aux pathologies neurologiques et occupait ainsi la quatrième place après les accidents vasculaires cérébraux, la migraine et la méningite. En 2015, toujours, la maladie d'Alzheimer représentait la deuxième cause de décès liés pathologies neurologiques, avec 20,3% du total de décès (fig.10)(21).

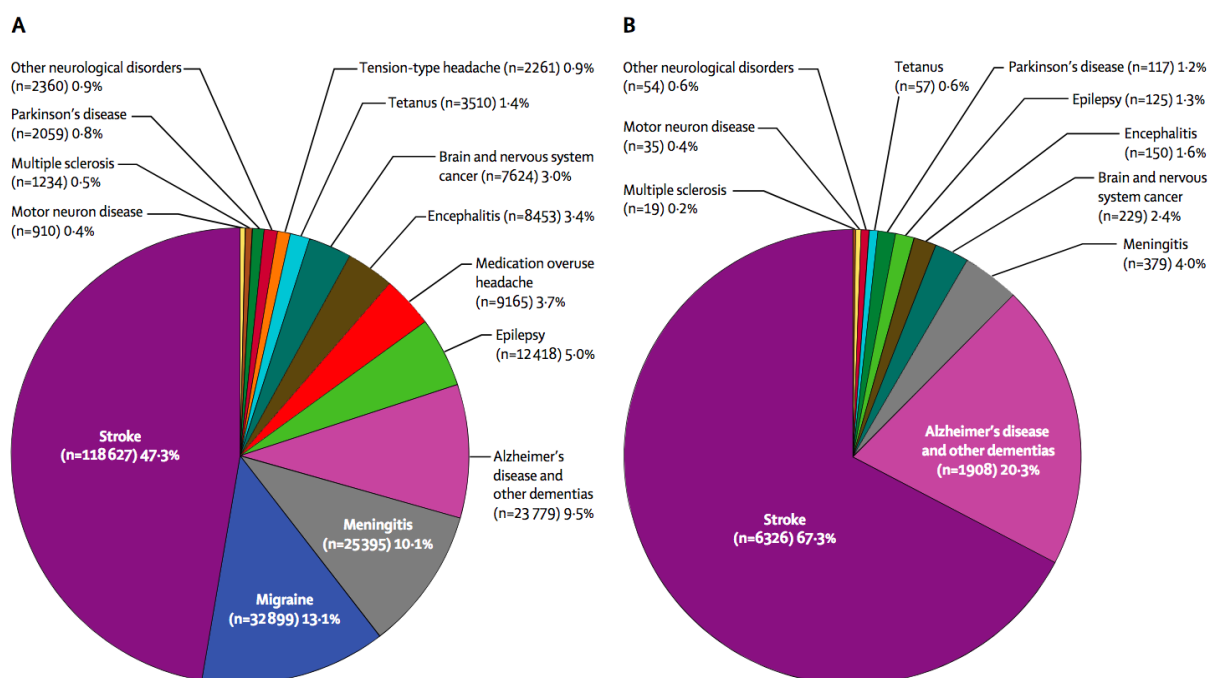


Figure 10 Contribution de certains troubles neurologiques à la charge mondiale de morbidité en 2015. Ces estimations sont en A) AVCI et B) Mortalité

La contribution de la maladie de Parkinson à la charge mondiale de morbidité est relativement faible (0,8% des AVCI globaux et 1,2% de la mortalité) mais cette proportion a augmentée considérablement entre 1995 et 2015 (+111% pour les AVCI et +19% pour la mortalité)(21).

En conclusion :

- Les maladies neurodégénératives sont une des causes majeures d'invalidité et de décès dans le monde.
- Globalement, le fardeau des pathologies neurologiques et en particulier des maladies neurodégénératives a considérablement augmenté au cours des 25 dernières années en raison de l'augmentation et du vieillissement de la population.
- Ces maladies constituent aujourd'hui un réel problème de santé publique.

Chapitre III : Coûts et enjeux pour la société

A. Généralités sur les coûts induits par une maladie

Le coût global d'une maladie pour la société est la résultante de coûts directs et de coûts indirects(22).

❖ Les coûts directs médicaux ou non médicaux :

Les coûts directs médicaux résultent de la mise en œuvre de moyens pour la prise en charge des patients fournis par le système de santé et le système social. (Ex : hospitalisation, soins à domicile, médicaments, aides à domicile...).

Les coûts directs peuvent être divisés :

- En coûts directs médicaux : hospitalisation, consultations et visites médicales...
- En coûts directs non médicaux : hébergement, services sociaux....

Ces coûts dépendent d'un nombre complexe de variables en lien avec l'offre de services.

❖ Les coûts indirects

Les coûts indirects reflètent les « ressources perdues », en raison de la maladie.

C'est le cas de la perte de productivité liée à la morbidité ou encore les conséquences économiques de l'absentéisme du patient ou de l'aidant.

❖ Les coûts intangibles ou coûts sociaux.

Ils sont relatifs à la douleur, aux conséquences psychosociales négatives de la maladie, aux difficultés de fonctionnement social, aux difficultés de réalisation des activités de la vie quotidienne.

Ils sont difficilement évaluables. Les conséquences peuvent être approchées à travers la charge de morbidité (burden of disease), mesurée par la durée de vie ajustée à l'incapacité (AVCI ou DALY-disability-adjusted life-years) ou par la durée de vie ajustée à la qualité de vie (QALY- quality-adjusted life-years).

❖ Les coûts informels

Ce sont tous les soins non payants dispensés par la famille, les amis ou les voisins et que l'on estime sur la base de l'assistance apportée dans le cadre des activités élémentaires de la vie quotidienne.

B. Particularités des maladies neurodégénératives

La particularité des maladies neurodégénératives tient au fait que le fardeau de la maladie n'est pas seulement porté par le malade mais également par l'entourage et les soignants.

Du fait de l'affaiblissement des capacités cognitives et de la perte d'autonomie des patients qui caractérisent les maladies neurodégénératives, l'entourage de la personne atteinte est amené à prendre une place considérable auprès d'elle, pour suppléer à ses déficits et ses incapacités.

Cette aide informelle, bien que réduisant le recours à des professionnels de santé, conduit à des coûts socio-économiques très significatifs pour les personnes aidantes et la société.

Cette aide informelle peut conduire certains aidants à s'isoler de leur réseau social lorsque la maladie progresse. L'activité d'aide devient alors une occupation à plein temps fortement génératrice d'anxiété voire de dépression, avec à plus ou moins long terme un impact potentiel sur leur santé physique et psychique.

Il est donc très important dans une analyse économique exhaustive de ces maladies, de prendre en compte l'ensemble des coûts liés à l'aide. Cette prise en compte est particulièrement nécessaire pour évaluer les rapports coût-efficacité des dispositifs ou programmes spécifiques de soutien aux aidants familiaux, pour anticiper les coûts à la charge de la collectivité en cas de pénurie d'aidants et donc pour aider les décideurs à faire les bons choix.

C. Coûts rapportés de la maladie d'Alzheimer

Au-delà des conséquences directes de la maladie sur les personnes malades et leurs aidants, la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées ont un impact considérable sur le secteur de la santé et le secteur médico-social, en raison du coût important de leur prise en charge (qu'elle soit formelle ou informelle) et de la prévalence élevée de la maladie.

Le rapport mondial 2015 de l'OMS consacré à la maladie d'Alzheimer et aux démences « World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia », estime à 818 milliards de dollars (733 milliards d'euros) le coût annuel de la maladie dans le monde, soit plus de 1 % du PIB mondial.

Ce coût est en hausse de 35 % par rapport à l'évaluation précédente réalisée en 2010. Sur la base d'une projection, ce coût pourrait atteindre le billion de dollars d'ici 2020(31).

Dans les 27 pays européens, le coût total de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées est estimé à 160,3 milliards d'euros, dont 55 % représentent des coûts d'aide informelle (22).

En France, une étude de la Fondation Médéric Alzheimer évalue à 5,3 milliards d'euros par an les coûts médicaux et paramédicaux de la maladie en France (32). Ces coûts prennent en compte le diagnostic, les soins annexes et surtout les hospitalisations liées aux complications (chutes, malnutrition, dépression). A cela s'ajoutent les coûts médico-sociaux, correspondant à l'accueil de jour, les hébergements en maison de retraite, les structures spécifiques, l'allocation personnalisée d'autonomie. En 2004, l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé estimait ces coûts à 9 milliards d'euros(33).

La maladie d'Alzheimer a aussi des conséquences directes pour les proches, puisque 63 % des patients demeurent à leur domicile où ils bénéficient de la présence d'un aidant familial ou professionnel.

Ces aidants prennent en charge une série de soins en fonction de l'état du patient : surveillance de jour et de nuit, aide à la toilette, aux repas, ménage, tâches administratives⁽³³⁾. Le coût de l'aide informelle est estimé en France, à 14 milliards d'euros par an, en moyenne⁽³²⁾.

D. Coûts rapportés de la maladie de Parkinson

Le fardeau social et économique associé à la maladie de Parkinson est en augmentation constante au fur et à mesure de l'évolution de la démographie mondiale, de l'accroissement des populations âgées et donc de la prévalence de la maladie.

La MP a un impact considérable sur les patients, leurs aidants et sur le système de santé. De la même manière que pour la MA, les familles fournissent actuellement la majorité des soins informels pour cette population. À mesure que la maladie progresse, les patients sont de moins en moins en mesure de prendre soin d'eux-mêmes, voire d'être laissés seuls, ce qui accroît le fardeau des aidants (non rémunérés) et des ressources des systèmes de santé⁽³⁴⁾.

Aux États-Unis, la maladie de Parkinson coûte environ 14,4 milliards de dollars par an, les coûts indirects (réduction de l'emploi par exemple) étant estimés à 6,3 milliards de dollars. Ce coût devrait doubler d'ici 2040 pour atteindre les 28 milliards de dollars⁽³⁵⁾.

Les conséquences économiques de la maladie de Parkinson en Europe sont également considérables. Le coût total annuel estimé de la maladie en 2010 était de 13,9 milliards d'euros ⁽³⁶⁾ et l'on peut facilement imaginer que ce chiffre augmentera du fait du nombre croissant de personnes atteintes de la maladie de Parkinson en Europe.

Peu de données récentes sont disponibles en France. En 1999, le coût annuel moyen du traitement de la maladie de Parkinson dans notre pays a été estimé à 4 421 euros par personne, ce qui représente une dépense approximative de 354 millions d'euros pour les quelques 80 000 personnes atteintes de la maladie de Parkinson à cette date.

TROISIEME PARTIE : MALADIES
NEURODEGENERATIVES, **LES SOLUTIONS**
EXISTANTES

Chapitre I : Quels traitements de la maladie d'Alzheimer à l'heure actuelle ?

A. Généralités

Il existe à l'heure actuelle 4 médicaments disponibles pour traiter la maladie d'Alzheimer. Ces traitements sont uniquement symptomatiques. Il n'existe pas à cette date de traitement curatif pour la MA.

Trois de ces traitements, le Donépézil (Aricept®), la Rivastigmine (Exelon®) et la Galantamine (Reminyl®) sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Le quatrième, la Mémantine (Exiba®) est un N-méthyl d-aspartate (NMDA) antagoniste.

1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

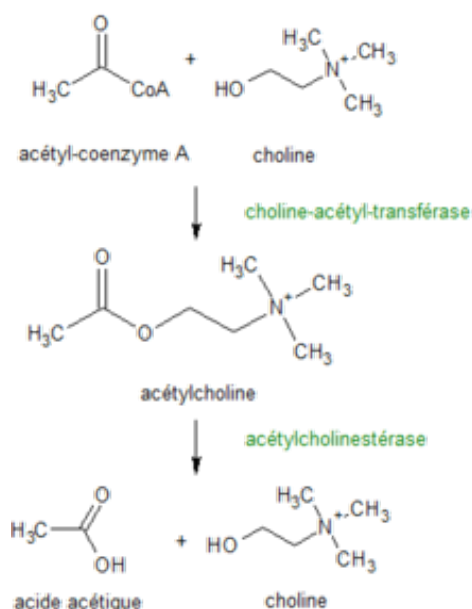


Figure 11 Dégradation de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase

L'acétylcholinestérase (AChE) est une enzyme présente au niveau de la fente synaptique, qui entraîne une dégradation de l'acétylcholine (ACh) (fig.11). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont donc des principes actifs qui entraînent une augmentation de la disponibilité de l'ACh au niveau des fentes synaptiques.

L'acétylcholine est impliquée dans le fonctionnement de nombreuses structures nerveuses. Dans le système nerveux périphérique (SNP), l'acétylcholine assure la transmission des influx nerveux entre les motoneurones et les fibres musculaires et au niveau de plusieurs systèmes glandulaires.

Au niveau du système nerveux central (SNC), l'acétylcholine agit en activant les structures cérébrales responsables de l'attention, de la motivation, de l'apprentissage, de la mémoire, de la neuroplasticité et de l'excitation. Les récepteurs de

l'acétylcholine sont fortement concentrés à la fois dans le cerveau antérieur basal et dans l'hippocampe, deux régions du cerveau jouant un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire.

L'acétylcholine améliore à la fois l'encodage de la mémoire et sa récupération, tout en favorisant la synaptogenèse, c'est à dire la formation de nouvelles synapses ce qui augmenteraient l'« agilité mentale ».

Chez les personnes atteintes de la MA, la prescription d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase vise à corriger le déficit de production d'acétylcholine en empêchant la dégradation de cette dernière. Ceci conduit, chez certains patients, à une amélioration de leurs fonctions cognitives en général transitoire(37). En effet ces médicaments perdent de leur efficacité avec le temps, en relation avec une réduction de plus en plus importante de la

production d'acétylcholine au fur et mesure de l'évolution de la maladie(38). De plus ces médicaments présentent des effets secondaires légers à modérés au niveau digestif (nausées, vomissement, perte d'appétit, diarrhées) chez 10 à 20 % des patients.

2. NMDA antagoniste

L'un des médicaments le plus récemment approuvés, la Mémantine, est un antagoniste du récepteur NMDA, qui aide à réguler l'activité glutamatergique.

Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur, très répandu dans le cerveau. Il est impliqué, entre autres, dans l'apprentissage et la mémorisation à long terme.

Comme de nombreuses autres régions du cortex, les neurones de l'hippocampe impliqués dans la mémorisation à long terme présentent une propriété particulière : la potentialisation à long terme (PLT) source de plasticité neuronale. Ce mécanisme permet le renforcement durable des synapses entre deux neurones qui sont activés simultanément.

Lorsque les axones qui font connexion sur les neurones pyramidaux de l'hippocampe sont stimulés à haute fréquence, l'amplitude des potentiels excitateurs dans ces neurones est augmentée sur une longue période (plusieurs jours ou semaines). Ce mécanisme implique dans ces neurones deux sous types de récepteurs différents les récepteurs AMPA (amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole) et les récepteurs NMDA.

La fixation du glutamate sur le récepteur AMPA provoque l'entrée de sodium dans le neurone post-synaptique qui conduit à une dépolarisation locale et à la transmission de l'influx nerveux.

La fixation du glutamate sur le récepteur NMDA entraîne une entrée de calcium dans le neurone post-synaptique dépendante du potentiel membranaire.

Lorsque le neurone post synaptique est au potentiel de repos, la fixation du glutamate sur les récepteurs NMDA post synaptique, est sans effet, l'entrée de calcium étant bloquée par des ions magnésium.

Lors d'une stimulation neuronale à haute fréquence, la dépolarisation neuronale conduit à un retrait du magnésium des récepteurs NMDA. La fixation du glutamate conduit alors à une entrée de calcium dans la dendrite qui aboutit à la mise en route de plusieurs réactions biochimiques conduisant au final à l'augmentation prolongée de l'activité de cette synapse (fig 12).

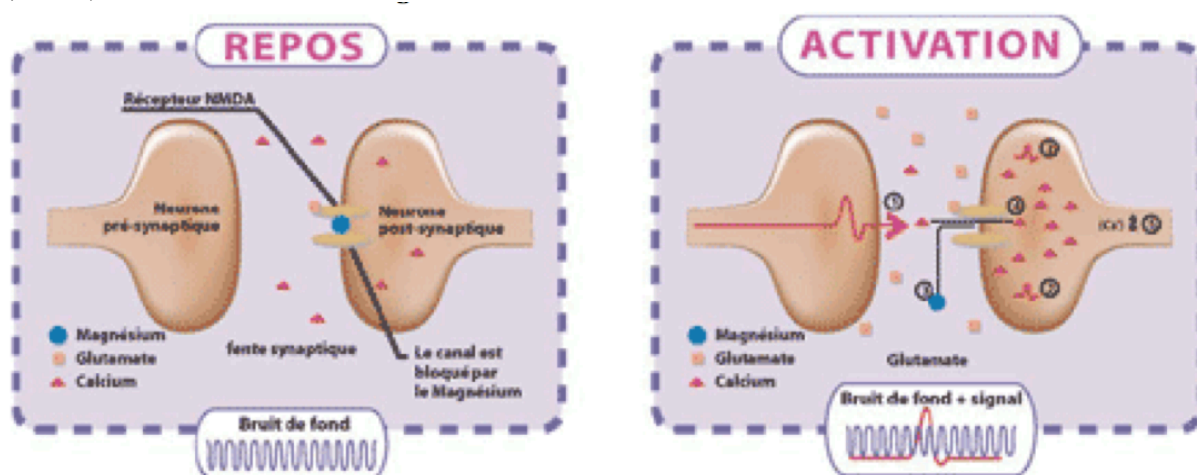


Figure 12 Fonctionnement normal d'une synapse glutamatergique

Au repos : le neurone à glutamate porte un récepteur NMDA, bloqué par le magnésium

Activation : Lorsque le glutamate se lie au récepteur NMDA il y a une entrée de calcium chargé positivement entraînant un effet exciteur du neurone

Dans la MA, la production excessive de glutamate (cytoactivité excessive) entraîne une hyperstimulation de son récepteur, conduisant en particulier à une accumulation de calcium et à une toxicité neuronale à long terme (fig 13).

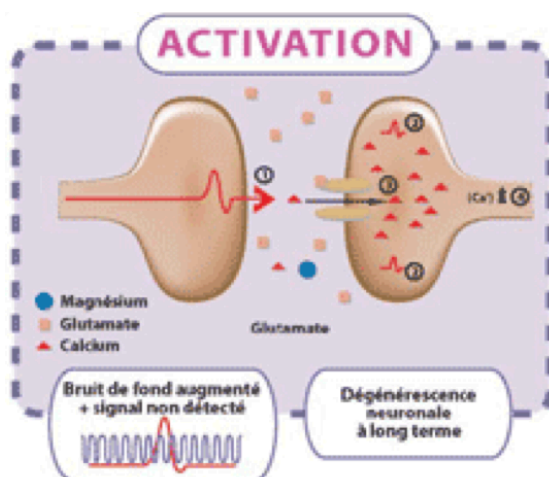


Figure 13 Fonctionnement d'une synapse glutamatergique chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer. Dans la maladie d'Alzheimer, on note une hyperstimulation continue et faible des récepteurs NMDA par le glutamate, due à une élévation persistante de la concentration de glutamate. Cela aboutit à une augmentation de l'entrée de calcium dans le neurone et finalement conduit à une neurodégénérescence.

B. Traitements médicamenteux

1. Donépézil (Aricept®)

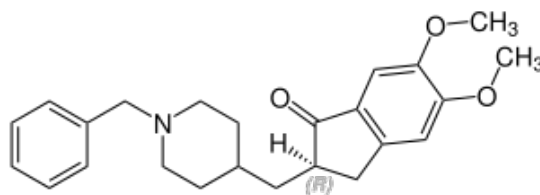


Figure 14 Donépézil (Aricept®)

Le Donépézil, commercialisé sous le nom d'Aricept® est une molécule chimique de structure $C_{24}H_{29}NO_3$ qui appartient à la famille des pipéridines (fig.14) et à la classe pharmacothérapeutique suivante : médicaments de la démence/anti-cholinestérasiques.

C'est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase (AChE) qui est supposé exercer son effet thérapeutique en augmentant la concentration d'acétylcholine dans les fentes synaptiques, par inhibition réversible de son hydrolyse par l'acétylcholinestérase.

Les recherches conduisant au développement du Donépézil ont commencé en 1983 chez Eisai.

Ce laboratoire a reçu une approbation de commercialisation du Donépézil de la Food and Drug Administration (FDA) sous la marque Aricept® aux Etats-Unis en 1996, et une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Europe en 1997.

Ce médicament est commercialisé en partenariat avec Pfizer. Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), Aricept® est indiqué en France dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer **dans ses formes légères à modérément sévères**. Les indications d'Aricept® sont plus larges dans d'autres pays ou sont commercialisées des formes pharmaceutiques plus dosées (ex 23 mg).

Aricept® a longtemps été la référence en matière de traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer malgré la commercialisation d'autres anticholinestérasiques et inhibiteur des récepteurs NMDA. En 2009, le chiffre d'affaires de co-commercialisation d'Aricept® par Pfizer et Eisai a culminé à 4,5 milliards de dollars.

Ce chiffre d'affaire a ensuite diminué progressivement pour atteindre 287 millions de dollars en 2016. Ceci est dû principalement à l'arrivée de génériques sur les principaux marchés, en 2010 aux Etats-Unis et 2012 en Europe.

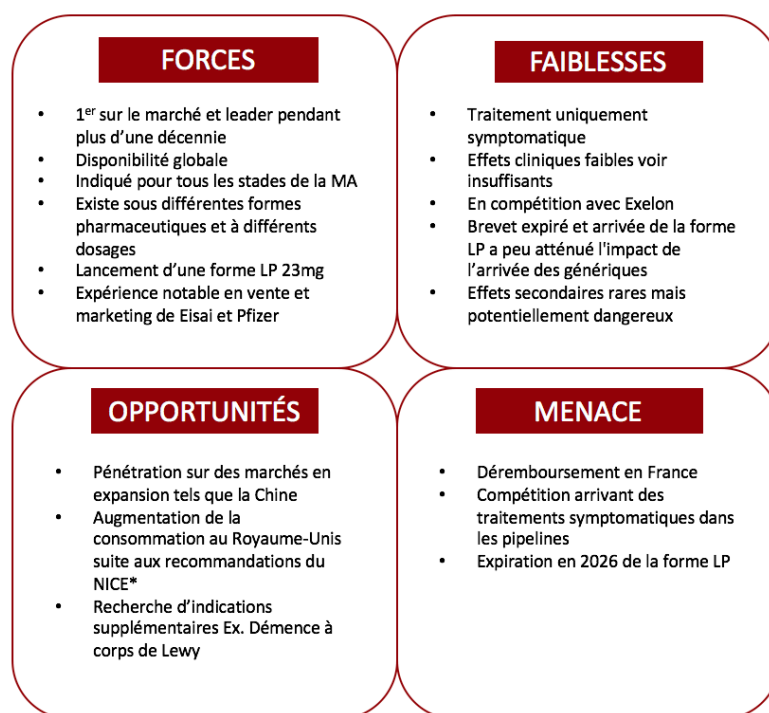
Le lancement d'une forme à libération prolongée dosée à 23 mg, initié en 2010, a peu atténué l'impact de l'arrivée des génériques sur le marché.

Jusqu'en juin 2013, Aricept était le seul médicament approuvé pour toutes les formes de maladie d'Alzheimer. Cela a changé avec l'approbation de la forme transdermique fortement dosée à 13,3 mg/24 h de Rivastigmine (Exelon® patch) commercialisé par Novartis dans le traitement de la MA à un stade sévère (non disponible en France).

Le Donépézil reste encore actuellement, le traitement de référence que tous les nouveaux arrivants sur le marché de la maladie d'Alzheimer doivent chercher à dépasser pour obtenir un succès commercial (19).

Les forces et faiblesses de ce médicament sont présentées ci-dessous sous la forme d'une analyse SWOT (fig.15).

Celle-ci permet d'avoir une vision de la situation globale de ce médicament en France et dans le monde.



*NICE: National Institute for Health and Care Excellence / Institut National pour l'Innovation et l'Amélioration en Santé

Figure 15 Analyse SWOT Aricept®

2. Rivastigmine (Exelon®)

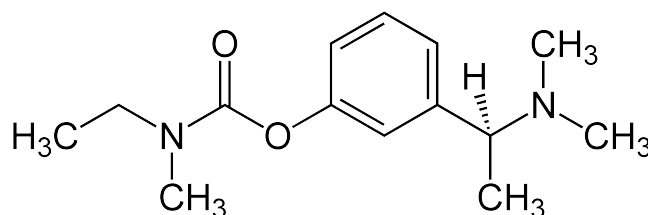


Figure 16 Rivastigmine (Exelon®)

La Rivastigmine, commercialisée sous le nom d'Exelon®, est une molécule chimique de structure $C_{14}H_{22}N_2O_3$ (fig.16). C'est un dérivé semi-synthétique de la physostigmine, alcaloïde hautement toxique, à activité parasymphomimétique³ et inhibitrice réversible de la cholinestérase, produit naturellement dans la fève de Calabar et par un arbre, le mancenillier.

La Rivastigmine appartient à la classe pharmaco thérapeutique suivante : psychoanaleptique, anticholinestérasiques.

La Rivastigmine est sensée exercer son effet thérapeutique en augmentant la concentration d'acétylcholine dans les fentes synaptiques, par inhibition réversible de son hydrolyse par l'acétylcholinestérase. C'est le seul inhibiteur de l'AChE présentant une sélectivité préférentielle pour l'isoforme G1 de cette enzyme dont les niveaux d'expression ne sont pas diminués dans la maladie d'Alzheimer et restent largement prédominant dans les structures cérébrales impactées contrairement aux autres isoformes de l'AChE.

De plus, l'activité inhibitrice de la Rivastigmine s'exerce également sur la butyrylcholinestérase, une autre enzyme impliquée dans la dégradation de l'acétylcholine.

Cette double inhibition enzymatique et cette sélectivité pour certaines isoformes de l'AChE potentialiserait l'effet de la Rivastigmine sur la dégradation de l'acétylcholine et limiterait l'apparition de certains effets secondaires (principalement nausées et vomissement)(19).

Exelon®, qui est commercialisé sous trois formes pharmaceutiques (gélule, solution buvable, dispositif transdermique), est indiqué en France selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.

Novartis a lancé Exelon® en Europe en 1998 et aux États-Unis en 2000 pour le traitement de la maladie d'Alzheimer légère à modérée, initialement sous forme d'une formulation orale à administrer deux fois par jour. Cette mise à disposition a été suivie par le lancement aux États-Unis et en Europe en septembre 2007, par Novartis, d'un patch transdermique, co-développé avec son partenaire japonais Ono Pharmaceutical (sous le nom de Rivastach®). Il s'agissait alors du premier médicament anti-Alzheimer disponible sous forme de dispositif transdermique.

Cette formulation de patch s'est révélée populaire auprès des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de leurs soignants en raison de sa simplicité d'utilisation et de la tolérance accrue du patch par rapport à la forme orale : réduction de deux tiers de l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux, tels que les nausées et les vomissements (39).

³ Un médicament parasymphomimétique, parfois appelé médicament cholinomimétique, est une substance qui stimule le système nerveux parasymphomimétique.

Ces avantages concrets, par rapport aux autres médicaments disponibles, ont permis au patch de Rivastigmine de conquérir des parts de marché significatives et d'inverser le déclin des ventes d'Exelon® que Novartis avait connu précédemment en particulier du fait de la mise à disposition de génériques. La mise à disposition par Novartis aux États-Unis et en Europe en 2013 d'Exelon Patch® fortement dosé pour le traitement de toutes les formes de maladie d'Alzheimer y compris les formes sévères, a renforcé le positionnement de ce médicament en permettant à Exelon® de rivaliser avec Aricept® pour le traitement de tous les stades de la maladie.

Les forces et faiblesses de ce médicament sont présentées ci-dessous sous la forme d'une analyse SWOT (fig.17). Celle-ci permet une vision de la situation globale de ce médicament en France et dans le monde.



* NICE: **National Institute for Health and Care Excellence** / Institut National pour l'Innovation et l'Amélioration en Santé a recommandé l'utilisation des inhibiteurs de l'AChE pour le traitement des formes modérées de la MA

Figure 17 Analyse SWOT Exelon®

3. Galantamine (Reminyl®)

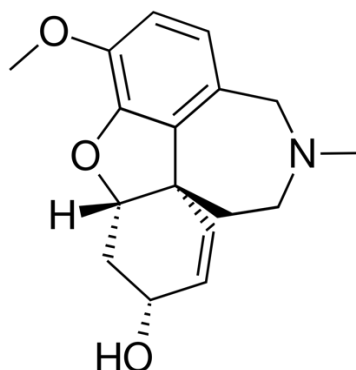


Figure 18 Galantamine (Reminyl®)

La Galantamine, commercialisée, entre autre, sous le nom de Reminyl®, est un alcaloïde de structure $C_{17}H_{21}NO_3$ (fig.18), utilisé dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

Ce principe actif appartient à la classe pharmaco thérapeutique suivante : psychoanaleptique, anticholinestérasiques.

De manière similaire au Donépézil, la Galantamine agit comme inhibiteur de l'acétylcholinestérase, empêchant la dégradation de l'acétylcholine dans la fente synaptique.

La Galantamine se distingue, cependant du Donépézil, par son mécanisme d'action. En plus d'être un inhibiteur de l'AChE (AChEI), la Galantamine potentialise la signalisation cholinergique en modulant les récepteurs nicotiques présynaptiques(40). Cette particularité pharmacologique qui suggérerait des avantages thérapeutiques a été utilisée comme argument de commercialisation.

Cependant, l'impact thérapeutique réel de ce mécanisme particulier n'est pas clairement démontré. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les recommandations actuelles proposent de choisir un traitement entre le Donépézil, la Galantamine et la Rivastigmine en fonction de la facilité d'utilisation des spécialités, de la tolérance individuelle aux traitements, du coût et de la préférence du patient et du médecin. Il faut cependant noter qu'outre les effets indésirables communs avec les autres inhibiteurs c'est à dire des nausées (21%) et des vomissements (11%), la Galantamine peut exposer le patient à des effets indésirables rares mais graves de type syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (41).

La Galantamine a été lancée au Royaume-Uni en septembre 2000 et aux États-Unis en mai 2001 sous le nom de Reminyl®. En mai-juin 2005, aux États-Unis ce nom commercial a été remplacé par Razadyne® pour éviter toute confusion avec le médicament antidiabétique Amaryl® (Glimépiride, Sanofi). Ce changement de nom a également coïncidé avec le lancement aux États-Unis et en Europe de formes à libération prolongée (Razadyne® ER aux US et Reminyl® XL en Europe) (19).

En 2010, Takeda a signé un accord avec Janssen Pharmaceutical KK, une filiale de Johnson & Johnson, pour le co-marketing de la Galantamine au Japon. Le médicament a été lancé sous le nom de marque Reminyl® en mars 2011, et est devenu le deuxième médicament contre la maladie d'Alzheimer disponible sur le marché japonais, après Aricept® d'Eisai.

Reminyl® est actuellement commercialisé par les laboratoires Janssen-Cilag, Shire et Takeda sous différentes présentations à libération prolongée, dosées à 8, 16, et 24mg mais de nombreux génériques sont également disponibles.

Les forces et faiblesses de ce médicament sont présentées ci-dessous sous la forme d'une analyse SWOT (fig.19). Celle-ci permet une vision de la situation globale de ce médicament en France et dans le monde.



*NICE: **National Institute for Health and Care Excellence** / Institut National pour l'Innovation et l'Amélioration en Santé a recommandé l'utilisation des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour le traitement des formes modérées de la MA

Figure 19 Analyse SWOT Reminyl®

4. Mémantine (Exiba®)

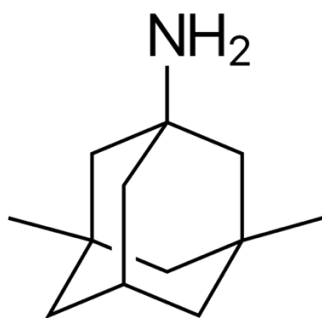


Figure 20 Mémantine (Exiba®)

La Mémantine, commercialisée sous le nom d'Exiba®, est une molécule chimique de structure $C_{12}H_{21}N$ (fig.20), indiquée dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.

La Mémantine est le premier antagoniste disponible des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). C'est un antagoniste non compétitif, voltage-dépendant, ayant une affinité faible à modérée pour le récepteur NMDA. En bloquant l'activité du récepteur NMDA, cet inhibiteur diminue l'influx prolongé de calcium induit par le glutamate qui est observé dans la maladie d'Alzheimer, limitant ainsi la survenue d'une neurotoxicité et la mort cellulaire (42).

Ce mode d'action différent a permis au médicament de se positionner comme traitement complémentaire des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Exiba® est disponible en comprimés dosés à 5 mg et 10 mg, à prendre deux fois par jour mais de nombreux génériques sont également commercialisés aux mêmes dosages.

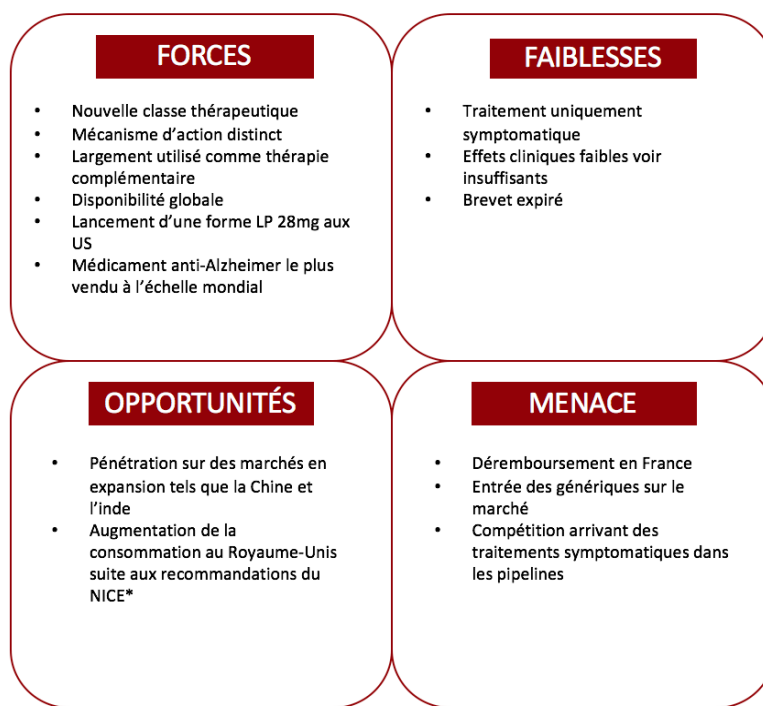
La Mémantine a été lancée pour la première fois par le laboratoire Merz en Allemagne en 1982, mais ce n'est qu'en décembre 2002 qu'elle a été commercialisée plus largement dans l'UE par Lundbeck, sous la marque Ebixa®. Forest Laboratories (désormais intégré à Allergan) a ensuite lancé le médicament aux États-Unis en janvier 2004 sous la marque Namenda®. En juin 2011, Daiichi Sankyo, partenaire commercial de Merz au Japon pour la Mémantine, a lancé le produit sous le nom de marque Memaury®.

Le même mois, Lundbeck et Allergan ont demandé une extension d'indication d'Exiba® pour les formes légères d'Alzheimer, mais ces demandes auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et de la FDA n'ont pas abouties.

En prévision de l'expiration du brevet en octobre 2015, le laboratoire Allergan :

- a lancé Exiba® XR en juin 2013, une tablette à libération prolongée dosées à 28 mg en une prise par jour.
- a développé avec Adamas Pharmaceuticals une co-formulation Mémantine/Donépézil LP à dose fixe (FDC) approuvée aux États-Unis en décembre 2014 et commercialisée sous le nom de Namzaric®. A noter que ce médicament n'est pas disponible en France

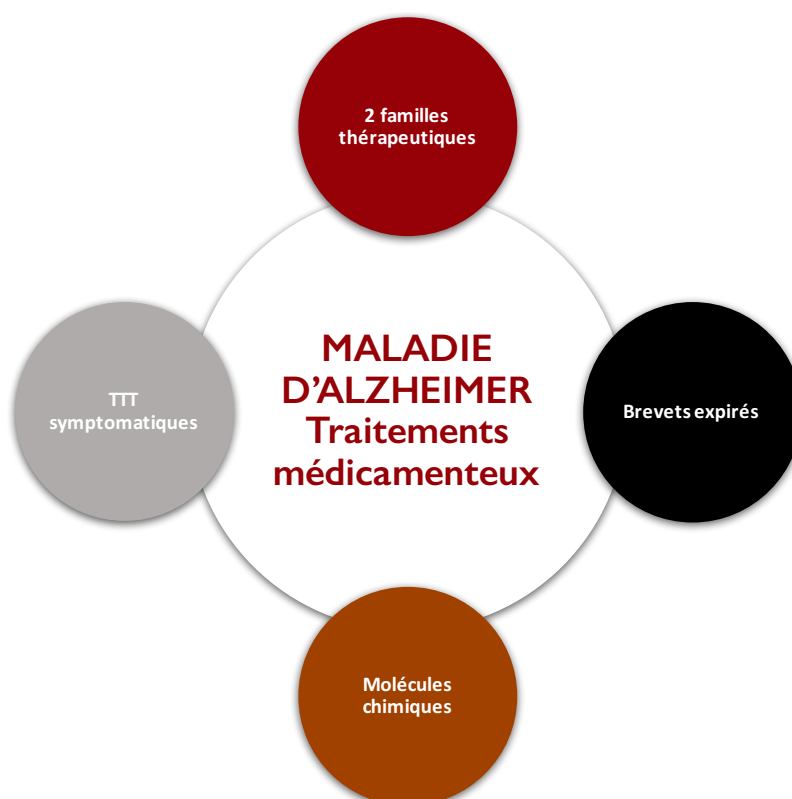
Les forces et faiblesses de l'Exiba® sont présentées ci-dessous sous la forme d'une analyse SWOT (fig.21). Celle-ci permet une vision de la situation globale de ce médicament en France et dans le monde.



*NICE: **National Institute for Health and Care Excellence** / Institut National pour l'Innovation et l'Amélioration en Santé a recommandé l'utilisation des NMDA antagonistes pour le traitement des formes sévères de la MA

Figure 21 Analyse SWOT Exiba®

5. Vision globale des traitements médicamenteux de la MA



Les 4 médicaments princeps commercialisés pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (Aricept®, Exelon®, Reminyl®, Ebixa®) présentent des profils très similaires.

- Il s'agit, pour tous, de traitements symptomatiques de la MA.
- Depuis leur commercialisation, aucune donnée scientifique significative n'est venue appuyer leur positionnement dans le traitement de la MA. Au contraire leur efficacité est sérieusement contestée. En France, la haute autorité de santé (HAS) a ainsi remis en question l'efficacité des traitements anti-Alzheimer qui se sont vus attribuer en octobre 2016, par la commission de la transparence, un SMR insuffisant et un ASMR inexistant. L'arrêt de leur prise en charge par la solidarité nationale (sécurité sociale) a été annoncé en août 2018 par le ministère de la santé Français.
- Ces quatre médicaments princeps ont tous désormais leurs brevets expirés et sont donc concurrencés par l'arrivée de génériques
- La mise à disposition de nouvelles formes pharmaceutiques et dosages différents n'a pas permis de prolonger la position dominante de ces princeps qui ont perdus une grosse partie de leur pénétration sur les marchés.

C. Prises-en charge non médicamenteuse

1. Traitements non pharmacologiques

Les patients souffrants de la MA étant souvent résistants aux traitements médicamenteux qui sont de toute façon d'une efficacité limitée, d'autres stratégies thérapeutiques sont nécessaires.

Tous les consensus d'experts recommandent actuellement l'approche non-pharmacologique comme première ligne thérapeutique. Cette approche doit être basée sur la connaissance du patient et doit cibler à la fois la personne souffrant de démence, l'aidant et l'environnement familial.

○ Amélioration et préservation de la cognition

Il existe différents types d'approches pour tenter d'améliorer et/ou de préserver les capacités cognitives des personnes atteintes de la forme légère à modérée de la MA.

Ces approches reposent sur la participation à des exercices pratiqués individuellement ou en groupes une à deux fois par semaine pour des durées de 30 à 90 minutes(43).

Il peut s'agir d'exercices de résolution de problèmes arithmétiques ou d'exercices dans lesquels des séries de nombres doivent être complétées ou dans lesquelles des images doivent être mémorisées puis reconnues. Il peut s'agir aussi d'exercices au cours desquels les patients pratiquent des activités quotidiennes telles que faire les courses, la cuisine....

Une autre approche largement utilisée est celle qui vise à améliorer l'orientation des personnes dans l'espace et le temps, faculté altérée dans la MA évoluée. Cela peut se faire au travers de conversations au cours desquelles sont rappelées aux personnes atteintes d'Alzheimer des informations de base telles que leur nom, la date ou l'heure ou en plaçant des aides d'orientation au domicile de la personne (calendriers, noms des pièces sur les portes de la maison...).

Diverses études(44)(45) suggèrent que les interventions cognitives sont susceptibles d'améliorer significativement et/ou de préserver la performance mentale dans la maladie d'Alzheimer légère et modérée. Ces interventions amélioreraient également le bien-être général de la personne malade.

Cependant, certains spécialistes jugent ce type d'intervention de manière critique, considérant que celles-ci confrontent les patients à leurs défaillances et qu'elles peuvent être jugées comme condescendantes par ceux-ci. Il est donc important que les approches cognitives soient adaptées aux besoins individuels et supervisées par un professionnel formé.

○ **Stimulation physique et sociale**

Différentes études⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾ ont montré que les activités sociales peuvent améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et des membres de leur famille. Ces activités aident à prévenir l'apathie liée à la maladie d'Alzheimer et pourraient réduire le recours aux traitements médicamenteux.

Ces interventions se concentrent sur différents types d'activités sociales, tels que des groupes de discussion, des activités musicales ou encore l'aide aux activités quotidiennes telles que la préparation de repas, le brossage de dents, la préparation du café.

Des activités physiques sont également proposées aux patients Alzheimer pour maintenir voire améliorer leurs capacités physiques : force, endurance et équilibre; par exemple sous forme de deux ou trois séances d'exercices par semaine, d'une durée de 30 à 60 minutes chacune (43). Il peut s'agir de marches, d'exercices de renforcement musculaire et d'exercices d'endurance.

A noter, cependant, qu'il n'est pas démontré que l'activité physique ait un effet positif sur la performance mentale des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.

○ **Régime alimentaire spécifique**

Certains experts estiment que manger sainement aide à prévenir ou à ralentir la maladie d'Alzheimer⁽⁴³⁾. Ainsi, l'adoption d'un régime méditerranéen est censée avoir un effet positif sur la mémoire et les capacités cognitives. Ce type de régime repose principalement sur la consommation de nombreux légumes, fruits, légumineuses, noix, huile d'olive, produits à base de grains entiers, poissons et volailles.

Aucune preuve scientifique ne permet cependant d'étayer l'efficacité de ce régime pour prévenir ou ralentir la maladie d'Alzheimer.

Divers compléments alimentaires sont également proposés pour améliorer la performance mentale. Certaines recherches ont examiné l'impact de la consommation de capsules d'huile de poisson (acides gras oméga-3) chez des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer mais les résultats n'ont montré aucun effet sur cette maladie.

○ **Autres méthodes**

Un grand nombre d'interventions non médicamenteuses sont proposées et disponibles pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Certaines d'entre elles, tels que la réflexologie et l'aromathérapie, ont été testées dans des études scientifiques sans apporter de réponses claires quant à leur efficacité.

Un traitement psychologique peut être envisagé si la maladie entraîne de graves problèmes de santé mentale.

2. Dispositifs médicaux

La stimulation cérébrale non invasive et non lésionnelle est une option thérapeutique intéressante qui attire ces dernières années de plus en plus l'attention des chercheurs pour le diagnostic et le traitement des maladies neurodégénératives(48).

L'utilisation de dispositifs médicaux (DMs) pour le traitement de la maladie d'Alzheimer est à l'heure actuelle encore très limitée.

En effet, il n'existe aujourd'hui que deux DMs, approuvés pour le soulagement temporaire des symptômes de la MA :

- Deep TMS® de la société Brainsway
- NeuroAD ® de la société Neuronix

Ces DMs ont obtenu le marquage CE en 2012 et ne sont disponibles que sur le marché européen et en Israël. Il n'existe pas encore de dispositif médical approuvé sur le marché américain pour le traitement de la MA(49).

Ces deux dispositifs médicaux sont basés sur le principe de la Stimulation Magnétique Transcrânienne (SMT ou TMS : Transcranial Magnetic Stimulation).

La SMT est une procédure non invasive qui utilise des champs magnétiques pour stimuler les cellules nerveuses. Le patient reçoit une certaine quantité d'impulsions magnétiques dans une zone spécifique du cerveau via une bobine électromagnétique placée contre le cuir chevelu. L'impulsion magnétique provoque la dépolarisation des neurones.

Les études sur la TMS dans la MA ont révélé le rôle essentiel du cortex préfrontal (CPF) dans le codage et de la récupération des informations. Les études de neuro imagerie ont permis de mettre en évidence chez les patients atteints de MA, une activité accrue dans le CPF dorso-latéral (DLPFC) (50) sous-tendant le recrutement de réseaux compensatoires. La modulation de l'activité neuronale du CPF paraît dans ce contexte, une option possible pour corriger au moins de façon transitoire les défaillances cognitives de la MA.

Les premières études utilisant la SMT dans la MA ont montré que la SMT à haute fréquence des régions corticales profondes améliorait l'action et la désignation d'objet dans un groupe de patients atteints de MA avancés souffrant d'une capacité de dénomination altérée (46).

Deep TMS® (fig.22) est un dispositif médical développé par Brainsway, une société



Figure 22 Deep TMS® (Brainsway)

israélienne. Son principe est basé sur la stimulation magnétique des régions corticales préfrontales profondes.

Neuronix, une autre société israélienne, a développé NeuroAD® (fig.23), un dispositif de SMT focalisée qui permet l'induction d'une potentialisation à long terme (LTP) (voir précédemment pour la LPT). Cette technique permet l'activation, par envoi d'impulsions électromagnétiques focalisées, des processus d'apprentissage et de mémorisation en dehors ou au cours d'exercices cognitifs.



Figure 23 NeuroAD® (Neuronix)

De manière générale le bénéfice de la SMT reste relativement peu documenté. Un récent rapport indique qu'une stimulation profonde pourrait conduire à la préservation et même à l'amélioration des fonctions cognitives, au moins pendant la durée du traitement(51). D'autres études sont nécessaires et devraient apporter des informations complémentaires sur les effets à long terme de cette technique.

Chapitre II : Quels traitements de la maladie de Parkinson à l'heure actuelle ?

A. Généralités

Les traitements de la maladie de Parkinson sont classés en 4 grandes familles de médicaments(52) :

- les précurseurs dopaminergiques,
- les agonistes dopaminergiques,
- les inhibiteurs de la dégradation de la lévodopa comprenant deux sous familles : les inhibiteurs de la COMT et les inhibiteurs de l'IMAO-B
- les antiparkinsoniens anticholinergiques.

L'objectif de ce chapitre n'est pas de décrire en détail l'ensemble des spécialités disponibles et leur positionnement mais d'illustrer chaque famille par un exemple de médicament.

Exceptés les anticholinergiques, les médicaments antiparkinsoniens ont tous pour objectif d'augmenter le taux de dopamine au niveau synaptique et de corriger le déficit induit dans cette maladie par la perte des neurones dopaminergiques (fig.24).

Ce résultat peut être obtenu soit en administrant un précurseur, la lévodopa, qui sera transformée au niveau cérébral en dopamine, soit en administrant des substances qui miment l'action de la dopamine (agonistes dopaminergiques), soit via des substances qui bloquent la dégradation de la dopamine (inhibiteurs de la COMT ou de la MAO-B).

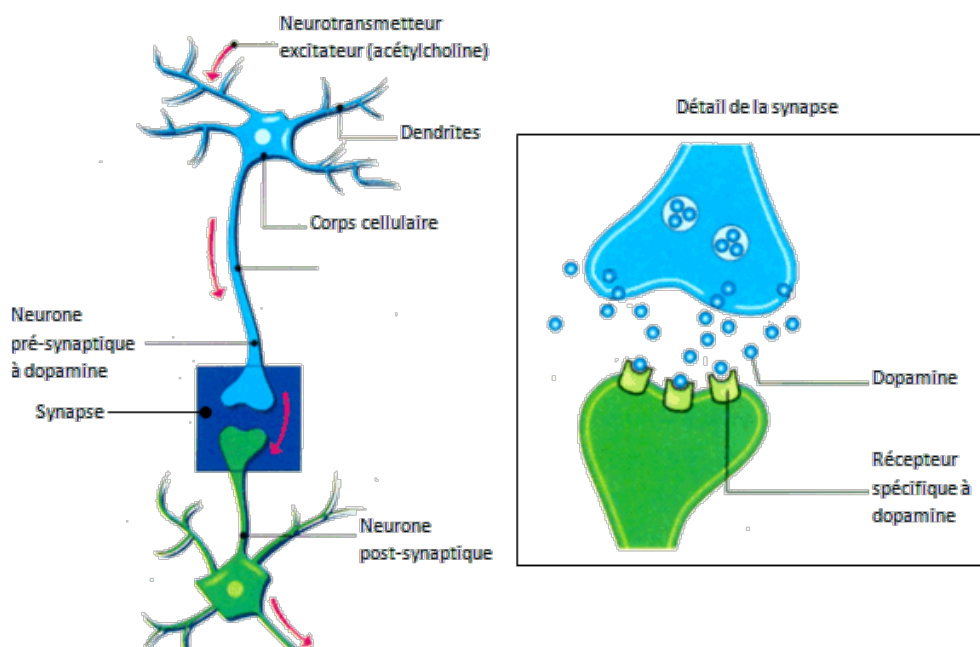


Figure 24 Schéma d'une synapse à dopamine chez une personne saine

B. Traitements médicamenteux

1. Précurseurs de la dopamine

La lévodopa (L-DOPA) (fig. 25) est un acide aminé qui est transformée au niveau du système nerveux central en dopamine via la L-amino acide décarboxylase aromatique (AADC). Administrée aux patients souffrant de maladie de parkinson, elle augmente les taux de dopamine au niveau des structures nerveuses centrales impliquées dans la MP.

La lévodopa est dans la grande majorité des cas administrée par voie orale en association avec des inhibiteurs périphériques de la décarboxylase (ex : Carbidopa : fig. 26) pour réduire sa dégradation périphérique et augmenter l'exposition centrale permettant ainsi de recourir à des doses plus faibles tout en réduisant les effets secondaires tels que les nausées.

Depuis son introduction en 1967, la lévodopa demeure la référence pour le traitement des symptômes de la MP et fait partie intégrante des thérapies combinées.

Un des problèmes que pose le traitement par la lévodopa est sa perte d'efficacité au court du temps : Après une période dite « lune de miel » pendant laquelle les médicaments sont très efficaces (de quelques mois à une trentaine d'années selon les patients, le plus souvent de six à huit ans), le traitement perd de son efficacité avec apparition de mouvements involontaires (dyskinésies). Ceux-ci ne sont cependant pas permanents.

En effet, des périodes de bien-être (périodes « on ») alternent avec des périodes de blocage ou de mouvements involontaires (périodes « off ») : ce phénomène porte le nom de « fluctuations motrices » ou « effet on/off » (également appelées « fluctuations symptomatiques » ou « fluctuations de fin de dose »). Les fluctuations motrices sont le signe que la maladie de Parkinson a atteint un stade où il devient plus difficile d'équilibrer le traitement⁽⁵³⁾.

En cas de perte d'efficacité du traitement par lévodopa, plusieurs stratégies sont possibles :

- potentialisation de l'effet de la dopamine par inhibition de sa dégradation (ICOMT et IMAO-B)
- association avec des agonistes dopaminergiques
- utilisation de formes de L-Dopa à libération prolongée ou fractionnement des doses dans la journée dans le but de limiter les variations de concentrations plasmatiques de lévodopa qui sont en partie responsables des effets « on/off ».

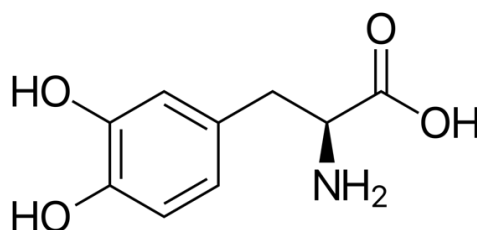


Figure 25 Lévodopa

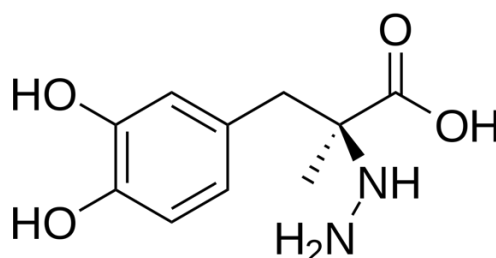


Figure 26 Carbidopa

○ Gel intestinal de carbidopa /lévodopa (Duopa®)

Une nouvelle modalité d'utilisation de la L-Dopa a été introduite récemment sous la forme d'une perfusion continue duodénale d'un gel de carbidopa et de lévodopa. Il s'agit du Duopa®, commercialisé par laboratoire américain AbbVie.

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et hyperkinésie ou dyskinésie sévères, répondant à la lévodopa, lorsque les associations disponibles d'antiparkinsoniens n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

Le gel aqueux de carbidopa (5 mg / ml) et de lévodopa (20 mg / ml) à base de carboxyméthylcellulose est administrée par une sonde duodénale / jéjunale via une pompe extérieure portable (fig.27).

La perfusion duodénale de Duopa® a été mise au point pour permettre l'administration continue de lévodopa. Ce type d'administration continue directement dans le tube digestif permet d'accroître la stabilité des concentrations plasmatiques de lévodopa et de réduire les fluctuations motrices et les dyskinésies, en partie liées aux variations des concentrations plasmatiques de lévodopa.

Duopa® a été approuvé pour la première fois en Europe en 2004, mais AbbVie n'a pu obtenir l'approbation de la FDA que plus d'une décennie plus tard, en janvier 2015. L'approbation au Japon a suivi peu après, en août 2016.



Figure 27 Duopa® (AbbVie)

Sur le plan clinique, Duopa® est une option efficace pour réduire les fluctuations motrices et la dyskinésie chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson avancée ne pouvant être traités avec des traitements oraux optimisés. L'administration continue de médicaments par Duopa® assure une stimulation dopaminergique constante, ce qui est essentiel dans le traitement des fluctuations sévères des symptômes moteurs.

Une étude portant sur les effets à long terme de Duopa® dans la maladie de Parkinson a montré que le traitement entraînait une amélioration des complications motrices et de la qualité de vie. A la fin de la période de traitement, la dyskinésie s'était améliorée dans 42% des cas, la durée des fluctuations motrices avaient été réduites de 50% et la qualité de vie s'était améliorée de 27% (54).

Les options de traitement pour les patients souffrant d'une MA à un stade avancé, présentant des fluctuations motrices et une dyskinésie résistant aux traitements oraux optimisés, restent limitées. Duopa® offre une option de traitement supplémentaire, de dernière ligne, pour les patients à un stade avancé de la MP et constitue une alternative à la stimulation cérébrale profonde (SCP).

Bien que la SCP soit assez largement utilisée, la chirurgie n'est recommandée que chez des patients relativement jeunes, sans démence ni autre problème psychiatrique. Duopa® peut être préféré chez les patients ou la MA est associée à une déficience cognitivo-comportementale légère ou ayant un âge avancé.

2. Agonistes dopaminergiques

Il existe cinq types de récepteurs dopaminergiques postsynaptiques : D1 à D5.

-D1 et D5 (type D1) sont des Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG) dont l'activation conduit à une augmentation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire.

-D2, D3 et D4 (type D2) sont également des RCPG couplés à la protéine Gi, une adénylate cyclase inhibitrice dont l'activation induit une réduction de la formation d'AMPc.

Les agonistes dopaminergiques agissent directement sur les récepteurs de la dopamine et ne nécessitent pas de transformation métabolique pour être actifs.

Il existe deux classes d'agonistes dopaminergiques :

1) les dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)

2) les non dérivés de l'ergot de seigle (apomorphine, ropinirole, pramipexole, piribédil, rotigotine).

Les principes actifs approuvés dans le traitement de la MP sont l'apomorphine, la bromocriptine, le ropinirole, le pramipexole et la rotigotine.

○ Apomorphine (Apokinin®)

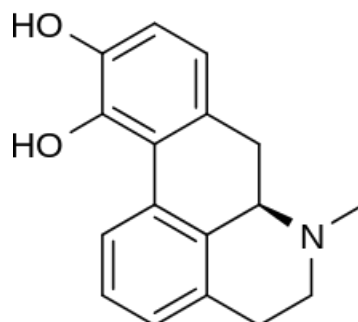


Figure 28 Apomorphine (Apokinin®)

Apokinin® (fig.28) est un agoniste dopaminergique des récepteurs D1 et D2, non dérivé de l'ergot de seigle, à action rapide et courte. Apokinin® s'administre par voie sous-cutanée au moyen d'un stylo.

Apokinin® se positionne comme un traitement de dernière ligne des fluctuations motrices (phénomène « on-off ») chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson insuffisamment contrôlée par un traitement antiparkinsonien par voie orale. Les injections d'Apokinin® sont donc utilisées pour prévenir ou atténuer les épisodes « ON-OFF » survenant fréquemment chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, malgré leur traitement.

Les principaux leaders d'opinion soulignent l'importance de ce traitement dans la maladie de Parkinson avancée, accompagnée de complications motrices graves.

Apokinin® a été approuvé en France en 1995, en Europe en 2002 et aux États-Unis en 2004 où ce médicament a obtenu un statut de médicament orphelin pour une durée de 7 ans (exclusivité jusqu'en 2011)

En février 2006, Kyowa Hakko Kirin a signé un contrat de licence avec Britannia Pharmaceuticals, pour la mise au point et la commercialisation d'une formulation auto-injectable d'apomorphine au Japon et dans d'autres pays asiatiques.

Apokinin® a été approuvé au Japon en 2012(19) avec un statut de médicament orphelin avec une exclusivité qui devrait s'étendre jusqu'en 2022.

En novembre 2011, Ipsen a annoncé la vente de ses droits de développement et de commercialisation d'Apokinin® aux États-Unis, au Canada, à Porto Rico, au Brésil et au Mexique à Britannia Pharmaceuticals. Enfin aux US, Britannia Pharmaceuticals s'est associée à US WorldMeds qui est depuis le 1er décembre 2011 responsable du marketing d'Apokinin dans ce pays(19).

3. Inhibiteurs de la MAO-B

Les IMAO-B réduisent la dégradation périphérique de la L-Dopa en bloquant sélectivement et de manière irréversible la monoamine-oxydase-B (MAO-B) intra- et extraneuronale. Les IMAO-B possèderaient aussi une action inhibitrice sur la MAO-B cérébrale permettant de corriger une partie de la déficience dopaminergique par l'augmentation du taux de dopamine striatale.

Les inhibiteurs de la MAO-B s'utilisent essentiellement associés à la lévodopa dans le traitement de la MP afin de réduire le métabolisme de la dopamine et ainsi augmenter les concentrations de dopamine dans le cerveau. L'objectif de cette association est donc de potentialiser l'action de la lévodopa.

Les inhibiteurs approuvés de la MAO-B sont la sélégiline et la rasagiline, qui sont tous deux des inhibiteurs irréversibles.

○ Rasagiline (Azilect®)

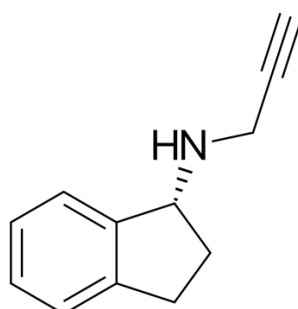


Figure 29 Rasagiline (Azilect®)

Azilect® (fig.29) est un isomère pur de la rasagiline qui est le dernier inhibiteur sélectif irréversible de la monoamine-oxydase (MAO) à être commercialisé. Ce traitement prolonge l'activité de la dopamine dans le cerveau et donc ses effets correcteurs sur les troubles de la locomotion, de la démarche et de la coordination.

La rasagiline est un inhibiteur de l'enzyme MAO-B qui serait cinq à dix fois plus puissant que la sélégiline, le premier IMAO indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson(55). Elle possède un profil d'effets secondaires plus intéressant que la sélégiline car elle ne se métabolise pas en dérivés amphétaminiques.

Azilect®, commercialisé par Teva, a été approuvé en Europe en février 2005 et aux États-Unis en mai 2006 pour le traitement de la maladie de Parkinson soit en monothérapie chez les patients à un stade précoce, soit en tant que traitement adjuvant à la lévodopa pour les stades modérés à avancés de la maladie(19). Cette double indication la différencie de la sélégiline, qui n'est pas obtenue d'indication dans la MP en monothérapie.

En juin 2014, la FDA a approuvé une extension d'indication d'Azilect® dans la MP en association aux agonistes dopaminergiques, renforçant ainsi la position de ce médicaments face aux concurrents dans la prise en charge de la MP. En 2017, Teva a annoncé son intention de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour le Japon(19).

4. Inhibiteurs de la COMT

La catéchol-O-méthyl transférase (COMT) est une enzyme qui catalyse la transformation métabolique de la dopamine en 3-méthoxytyramine (3-MT), qui est ensuite oxydée par la MAO-B pour produire de l'acide homovanillique.

L'inhibition de la COMT entraîne une augmentation du taux de dopamine dans les structures cérébrales ce qui conduit dans le cas de la MA à une amélioration des symptômes moteurs. Les inhibiteurs de la COMT ont été intégrés à la stratégie de prise en charge de la MP au cours des deux dernières décennies en tant que traitements associés. L'entacapone, le tolcapone et l'opicapone sont les inhibiteurs de la COMT approuvés pour le traitement de la MP.

○ Opicapone (Ongentys®)

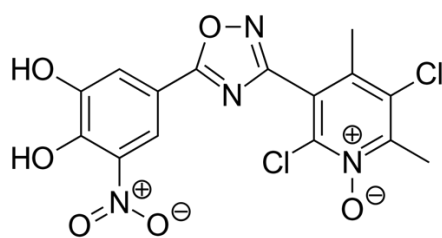


Figure 30 Opicapone (Ongentys®)

L'Ongentys® (fig.30) est un nouvel inhibiteur de la COMT, approuvé en association avec la lévodopa pour le traitement des patients atteints de maladie de Parkinson présentant des fluctuations motrices.

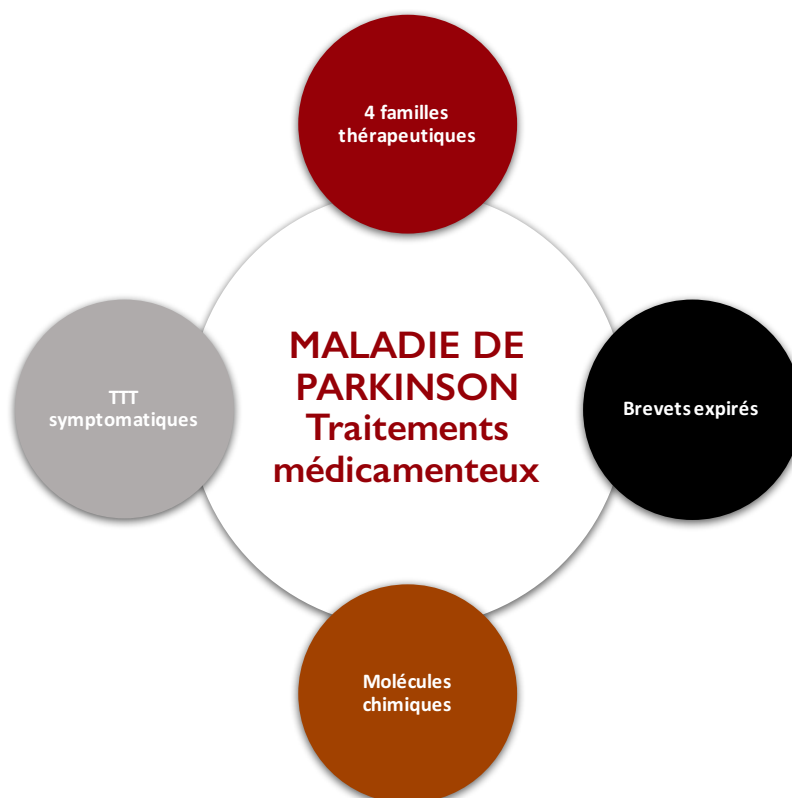
Ongentys® a été approuvé en Europe en juin 2016, où il est commercialisé par Bial. En février 2017, Bial et Neurocrine ont conclu un accord de licence pour le développement et la commercialisation d'Ongentys® en Amérique du Nord(19). Ce médicament n'est à ce jour pas encore disponible en France.

En tant qu'inhibiteur de la COMT, Ongentys® limite le métabolisme périphérique de la lévodopa et augmente ainsi la disponibilité de cette dernière au niveau des structures cérébrales.

Les données issues des deux essais pivots d'Ongentys®, BIPARK I et BIPARK II sont en faveur d'une certaine supériorité de ce médicament par rapport aux inhibiteurs de la COMT déjà disponibles. Dans les deux études, la prise d'Ongentys® 50 mg, une fois par jour, en association avec un traitement par lévodopa a entraîné une réduction du délai d'inactivité de 54 à 60 minutes par rapport au placebo ce qui correspond pour les patients à environ une heure supplémentaire de contrôle moteur par jour(19). Ce résultat a été obtenu avec une seule administration alors que le tolcapone nécessite trois prises par jour et l'entacapone jusqu'à huit administrations par jour.

Ongentys® semble également être plus sûr que les autres inhibiteurs de la COMT disponibles. Dans le programme pivot de phase III d'Ongentys®, les effets indésirables les plus fréquents étaient la dyskinésie, l'insomnie et la constipation. Ce profil de tolérance est avantageux, en particulier par rapport au tolcapone, dont le potentiel d'hépatotoxicité est connu.

5. Vision globale des traitements médicamenteux de la MP



Les représentants des 4 principales familles de médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson ont des profils sensiblement similaires :

- Il s'agit, pour tous, de traitements symptomatiques de la MP.
- Ils n'ont pas d'effet démontré sur l'évolution de la maladie
- Ils ne permettent pas une prise en charge totalement optimisée des symptômes associés dans les formes évoluées de la maladie avec apparition de dyskinésie et effets « on/off »,
- Ils ont à quelques exceptions près (Ongentys®, Duodopa®) leurs brevets expirés et sont donc concurrencés par l'arrivée de génériques.

C. Traitements non médicamenteux

1. Dispositifs médicaux

Le marché des dispositifs médicaux pour la maladie de Parkinson est aujourd'hui principalement dominé par la stimulation cérébrale profonde.

Ces dispositifs médicaux sont généralement utilisés en deuxième ligne lorsque les traitements médicamenteux ont échoué ou se sont avérés très insuffisants. Même s'ils ont prouvé leur efficacité, certains de ces dispositifs peuvent nécessiter des interventions chirurgicales très lourdes, ce qui les rend difficiles à appréhender en première ligne de traitement.

Ces dispositifs médicaux agissent uniquement sur les symptômes et n'ont pas d'effet sur l'évolution de la maladie.

○ Stimulation cérébrale profonde

Bien que la L-DOPA et les médicaments associés soient extrêmement utiles pour traiter les patients atteints de MP, ces médicaments ont leurs limites. Ils ne sont que symptomatiques et ne modifient pas l'évolution de la maladie. La réponse des patients aux traitements médicamenteux tend à diminuer avec le temps, avec l'apparition de périodes de fluctuations motrices prolongées et une dyskinésie accrue.

Une alternative pour la prise en charge de ces patients est le recours à la stimulation cérébrale profonde (SCP), technique approuvée aux US depuis 1997 et en Europe depuis 2015(49).

La SCP, avec plus de 150 000 patients opérés à ce jour dans le monde entier, est de loin la procédure chirurgicale la plus populaire pour la MP en particulier la stimulation du noyau subthalamique (56).

La technique consiste à implanter des électrodes dans le noyau subthalamique, reliées à un boîtier implanté sous la peau, capable d'émettre des impulsions électriques (fig. 31). C'est une procédure chirurgicale lourde, d'une durée de 6 à 8 heures, impliquant une équipe interdisciplinaire de neurochirurgiens, de neurologues et de techniciens(57).

Ces appareils qui délivrent des impulsions électriques fonctionnent avec des batteries, rechargeables ou non, contenues dans le boîtier implanté sous la peau. La durée de vie des batteries (de 2 à 5 ans pour les non rechargeables à 9 ans pour les rechargeables) impose des ré interventions.

Bien que les mécanismes d'action de la SCP restent mal connus, cette technique a démontré son efficacité dans le traitement de la MP évoluée. La SCP fonctionne généralement assez bien pour atténuer les symptômes moteurs tels que la rigidité, la lenteur et les tremblements et permet de maintenir un bénéfice moteur constant au cours de la journée.

Cette technique n'exclue pas le traitement par Lévodopa, toujours nécessaire, mais permet d'en réduire les doses et donc de limiter les effets secondaires. Son effet reste toutefois à hauteur de l'amélioration observée sous traitement médicamenteux (58) (59).

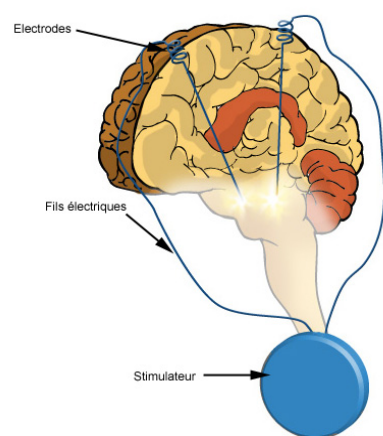


Figure 31 Stimulation Cérébrale Profonde

À l'instar de tous les médicaments actuellement disponibles contre la maladie de Parkinson, les options chirurgicales n'offrent que des bienfaits symptomatiques. Ils peuvent soulager les symptômes mais ils ne modifient pas le cours évolutif de la maladie.

Cette approche thérapeutique concerne entre 400 et 500 personnes par an en France. Compte tenu de son caractère invasif, elle est réservée aux patients présentant un handicap important lié aux fluctuations motrices ou aux dyskinésies, et capables de supporter l'intervention (moins de 70 ans)(60).

Trois sociétés américaines dominent le marché de la SCP : Medtronic, St. Jude Medical (désormais Abbott) et Boston Scientific.

Le marché global de la SCP était estimé à 1,79 milliard de dollars en 2013. Il devrait augmenter à un taux de croissance de 8,4% entre 2014 et 2020 pour atteindre une valeur estimée de 3,21 milliard de dollars en 2020(61).

Le leader actuel dans ce domaine est Medtronic avec son dispositif médical : Activa Neurostimulator® qui a obtenu un agrément FDA en 1997 (fig.32) et qui détient 30% du marché(49).



Figure 32 Activa Neurostimulator® (Medtronic)

○ Stimulation magnétique transcrânienne

Le DM de Stimulation Magnétique Transcrânienne (SMT) proposé par la société israélienne Brainsway (Deep TMS®, fig. 22) est également indiqué pour le traitement la MP en Europe. L'avantage de ce dernier dispositif réside dans son caractère non invasif puisqu'il ne nécessite aucune intervention chirurgicale.

Son bénéfice clinique a été étudié sur une cohorte de 45 patients. La SMT a induit des améliorations significatives des symptômes moteurs, posturaux et motivationnels des patients atteints de MP et s'est avérée capable de potentialiser le traitement concomitant par la lévodopa(62).

○ Autres dispositifs médicaux

Les autres DMs indiqués dans le traitement de la MP sont principalement des systèmes d'administration de médicaments qui facilitent la prise des médicaments antiparkinsoniens.

Ce sont : le stylo APO-go pour l'administration d'Apokinin® du laboratoire STADA Arzneimittel AG et le dispositif CAD Legacy® 1400 du groupe Smiths pour l'administration du Duopa®.

2. Méthodes alternatives

Outre la prise en charge médicamenteuse, différentes méthodes de rééducation non médicamenteuses peuvent être proposées aux patients souffrant de la MP telles que certaines activités physiques, l'orthophonie et l'ergothérapie.

Malgré une gestion médicale optimale, la plupart des patients atteints de la maladie de Parkinson continuent de connaître une large gamme de symptômes moteurs et non moteurs qui ont des conséquences sur la vie quotidienne et la qualité de vie des patients(63).

Les prises en charge de rééducation visent à soulager les symptômes insuffisamment traités par la prise de médicaments.

Selon les recommandations de l'HAS, ces méthodes alternatives doivent être basées sur l'activité physique, la diversité des pratiques et leur régularité. Elles visent à optimiser la capacité physique, l'équilibre, la marche et les mouvements fonctionnels(64).

○ Exercices physiques

Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson ont de plus en plus de difficultés à se mouvoir et se déplacent de plus en plus lentement, au fur et à mesure que la maladie évolue. Ces patients peuvent présenter également des problèmes d'équilibre et de coordination et peuvent en conséquence se retrouver, à un stade avancé de la maladie, incapables de marcher ce qui entraîne secondairement un affaiblissement musculaire progressif. Les exercices physiques et le sport visent à ralentir ce processus.

Ces exercices peuvent consister entre autres en des étirements, en des exercices d'endurance, en des exercices de relaxation musculaire, en des entraînements à l'équilibre, et en des activités comme la danse, la marche et la course à pied.

Les exercices proposés dépendent des préférences personnelles et de la condition physique générale du patient. Si la maladie n'est pas très avancée, des exercices plus pénibles peuvent être effectués. Il est possible de faire appel à des physiothérapeutes.

Des études ont montré les effets positifs de ces exercices qui peuvent améliorer la flexibilité, la vitesse de mouvement, la coordination et l'équilibre, au moins à court terme(65).

De manière générale, l'activité physique régulière chez les personnes atteintes de la MP est associée à une meilleure qualité de vie, une meilleure forme physique et un allègement du fardeau des aidants.

Aucune recherche n'a été menée sur l'influence à long terme d'exercices réguliers de mobilisation et de coordination. On ne sait pas s'ils peuvent retarder l'évolution de la maladie.

○ **Orthophonie et Ergothérapie**

La maladie de Parkinson est associée dans la majorité des cas, à des problèmes de mobilité. Néanmoins, des difficultés à s'exprimer se manifestent chez certains malades, de manière croissante avec l'évolution de la maladie. La parole devient de plus en plus trouble, monotone et de tonalité basse en raison d'une perte de souplesse des muscles impliqués dans la phonation. Ces difficultés sont souvent particulièrement difficiles à gérer.

Les exercices d'orthophonie ont pour but d'apprendre les patients à parler plus fort, plus clairement et plus distinctement. Certains exercices visant à entraîner les muscles faciaux, et à contrôler la respiration reposent sur des techniques de relaxation, d'élocution ou sur le chant. Les techniques d'orthophonie utilisées dépendent des symptômes individuels et des préférences personnelles.

L'ergothérapie a pour objectif d'aider les patients atteints de MP à mieux gérer leurs problèmes au quotidien, à améliorer leur participation à la vie sociale et à maintenir le plus longtemps possible leur indépendance.

L'un des objectifs principaux de l'ergothérapie est de développer ou au pire de conserver la motricité globale du patient, en particulier afin de maintenir ses capacités à répondre à ses besoins de base tels que s'habiller et préparer ses repas.

L'artisanat et les activités créatives telles que la peinture peuvent faire partie de la démarche. Les objectifs et les exercices appropriés sont définis avec le thérapeute.

L'ergothérapie et l'orthophonie sont souvent utilisées dans la prise en charge de la maladie de Parkinson et beaucoup de patients les trouvent très utiles. Mais, à ce jour, il n'existe pratiquement aucune étude scientifique concluante et de bonne qualité évaluant leur efficacité.

Il est actuellement difficile de conclure sur l'efficacité réelle de l'ergothérapie sur les symptômes et le développement de la maladie de Parkinson.

Il est également difficile d'évaluer dans quelle mesure l'orthophonie remplit les objectifs qui lui sont assignés. Les études, à ce jour, ne sont pas, non plus, en mesure de définir les méthodes d'orthophonie les plus efficaces.

QUATRIEME PARTIE : MALADIES
NEURODEGENERATIVES, **LES OPPORTUNITES
DE DEMAIN**

Chapitre I : Dans les pipelines

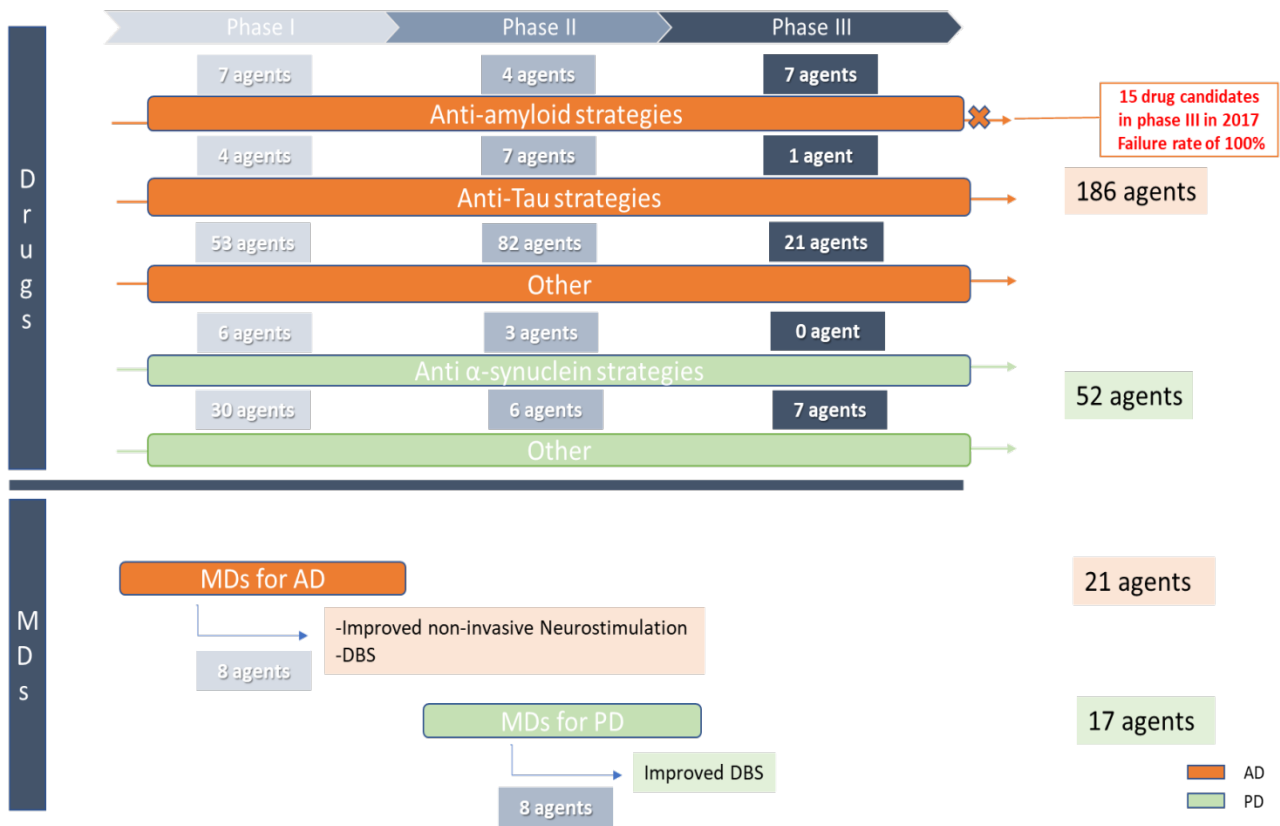


Figure 33 Schéma récapitulatif des pipelines pour la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (2018)

A. Pipeline⁴ de la Maladie d'Alzheimer

Le pipeline de la MA, comporte à ce jour 186 agents en développement pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (fig.33)(66).

- 73 % de ces agents sont des traitements de fond ou des agents modificateurs de la maladie et ont donc pour objectifs d'agir sur l'évolution de la maladie,
- 24 % sont des médicaments uniquement symptomatiques dont 11% sont de stimulants cognitifs et 13% des agents symptomatiques traitant les problèmes neuropsychiatriques et comportementaux(67).

Il existe donc un changement de paradigme dans la recherche-développement sur la MA. En 2018, la majorité des agents faisant l'objet d'essais cliniques pour la MA ne visent donc plus à traiter les symptômes de la maladie mais ont pour but de prévenir, de retarder l'apparition ou de ralentir sa progression. L'industrie pharmaceutique a donc désormais pris en considération le besoin urgent de trouver des remèdes efficaces pour le traitement des maladies neurodégénératives.

La majorité des médicaments en développement à ce jour, ont pour cibles thérapeutiques :
- soit la formation des plaques séniles c'est-à-dire les phénomènes d'agrégation de la protéine β -amyloïde,
- soit les dégénérescences neurofibrillaires c'est-à-dire les agrégats de protéines tau hyperphosphorylées.

❖ Les plaques séniles (agrégations de la protéine β -amyloïde)

Les propriétés thérapeutiques de ces médicaments sont basées sur « l'hypothèse amyloïde ». Cette théorie affirme que la maladie d'Alzheimer est causée par l'accumulation de protéine bêta-amyloïde, qui s'agrège pour former des plaques amyloïdes dans les neurones.

Sur la base de cette hypothèse, la plupart des traitements en développement ciblent la formation de ces plaques. Mais les résultats des essais cliniques semblent indiquer que la compréhension de la maladie d'Alzheimer aurait pu être incomplète depuis la formulation de l'hypothèse amyloïde dans les années 90. En effet certaines études ont montré que près de 40% des personnes âgées accumulent des plaques bêta-amyloïdes dans leur cerveau sans présenter aucun symptôme de la maladie d'Alzheimer. Dans l'un des essais infructueux menés par Merck, les données ont montré que les niveaux de plaques amyloïdes ont été réduits avec le traitement, mais que cela ne s'est pas traduit par une amélioration des symptômes de la maladie d'Alzheimer(68).

En 2017, 15 médicaments en phase III ciblant les plaques amyloïdes ont fait face à un taux d'échec de 100%.

⁴ Dans ce rapport, « pipeline » fait référence à des agents en phase I, II et III de développement clinique

❖ **Les dégénérescences neurofibrillaires** (agrégats de protéines tau hyperphosphorylées)

La littérature indique que le nombre d'enchevêtrements neurofibrillaires est étroitement lié au degré de démence, ce qui suggère que la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires est directement corrélée au dysfonctionnement neuronal(3).

La protéine tau reste une cible importante mais largement non testée en tant que traitement de fond dans la MA. Les premiers programmes anti-tau visent à réduire l'agrégation de la protéine tau. Les résultats préliminaires de ces études ont été pour le moment largement décevants et les agents anti-agrégation de la protéine tau sont en cours de réévaluation.

1. Stratégies anti-amyloïdes

La stratégie anti amyloïdes repose sur « l'hypothèse amyloïde » de la MA. Cette théorie affirme que la maladie d'Alzheimer est causée par l'accumulation de protéine bêta-amyloïde, qui s'agrège pour former des plaques amyloïdes dans les neurones. La stratégie thérapeutique vise donc à empêcher le développement de ces plaques ou à provoquer leur disparition.

Deux voies sont empruntées pour atteindre ce but : l'immunothérapie et la prévention de l'agrégation.

○ **Immunothérapie anti-amyloïde**

Dans cette stratégie, la destruction des amas de protéines amyloïdes repose sur la mise en jeu du système immunitaire. Jusqu'à présent, deux méthodes ont été utilisées : une méthode active visant à mettre au point un vaccin anti-A β 42, et une méthode passive, basée sur l'administration d'anticorps anti-A β 42.

➤ Approche par immunisation active :

Cette approche a d'abord été étudiée sur des modèles animaux. Elle s'est avérée, dans ces modèles, efficace non seulement pour empêcher la formation de nouvelles plaques amyloïdes, mais également pour contribuer à l'élimination des plaques existantes.

Une étude clinique d'immunisation active a fourni des résultats positifs(69). Les auteurs rapportent une amélioration significative des performances cognitives, une réduction notable du volume cérébral et une réduction des niveaux de la protéine Tau dans le LCR des participants ayant obtenu une réponse immunitaire après vaccination. La réduction du volume cérébral a été interprétée comme un marqueur de la destruction de la protéine A β 42 et la réduction des taux de protéine Tau dans le LCR comme un marqueur possible d'une réduction de la mort neuronale. Dans un petit nombre de cas où l'autopsie s'est avérée possible, les chercheurs ont prouvé la disparition des plaques amyloïdes mais pas celle des enchevêtrements neurofibrillaires(69).

Globalement un nombre significatif d'essais cliniques de phase II utilisant cette approche ont été mis en œuvre au cours de la dernière décennie.

Merck (2000-2012), Novartis (2010-2012) et Affiris (2010-2014) ne sont que quelques-unes des sociétés qui ont conduit de tels essais cliniques, mais beaucoup d'entre elles n'ont pas publié les résultats complets de leurs études respectives(70).

Cependant, si sur le plan de la tolérance cette approche n'a pas posé de problèmes, elle semble globalement décevante en termes de résultats cliniques. Dans l'un des essais infructueux menés par Merck, les résultats ont montré une réduction des plaques amyloïdes suite au traitement, mais cela ne s'est pas traduit par une amélioration des symptômes de la maladie d'Alzheimer(68).

Au final, en 2017, les 15 médicaments en développement en phase III ciblant les plaques amyloïdes ont tous été des échecs. Il se pourrait que l'hypothèse amyloïde formulée en 1990 soit totalement ou partiellement erronée ou tout du moins que le développement des plaques amyloïdes ne soit qu'un des aspects de la physiopathologie de la MA. Des études ont montré que près de 40% des personnes âgées ont des plaques bêta-amyloïdes dans leur cerveau sans présenter aucun symptôme de la maladie d'Alzheimer(70)(71)).

➤ Approche par immunisation passive :

Plusieurs méthodes d'immunisation passive sont actuellement à l'étude comme par exemple l'administration intraveineuse de préparations d'immunoglobulines (IgIV) contenant des taux élevés d'anticorps anti-A β 42 humains, ou encore l'administration intraveineuse d'anticorps monoclonaux anti-A β 42 (72).

Plusieurs méthodes d'immunisation passive sont actuellement à l'étude :

-Le **ganténérumab**, mis au point par Genentech (une société de biotechnologie devenue une filiale de Roche en 2009), est un anticorps monoclonal anti-A β 42. Bien qu'il semble pouvoir induire une réduction du nombre et du développement des dépôts amyloïdes chez les patients atteints de MA, son efficacité reste à prouver. De même que pour l'immunisation active, se pose le problème de l'absence de lien clair entre la réduction des dépôts amyloïdes dans les structures nerveuses et les effets cliniques (70).

-Le **solanezumab**, développé par Eli Lilly, est un autre anticorps monoclonal anti-A β 42. Cet anticorps est bien toléré mais une étude récente contrôlée versus placebo incluant 1000 patients atteints d'une forme légère à modérée de MA ayant reçu 400 mg de solanezumab par voie intraveineuse toutes les 4 semaines pendant 80 semaines, n'a pas réussi à démontrer d'efficacité clinique(70).

○ **Prévention de l'agrégation des plaques amyloïdes**

Des agents thérapeutiques, à priori prometteurs, bloquant l'agrégation des protéines A β 42 sont actuellement à l'étude.

Le **tramiprosate** (Alzheon) est une petite molécule organique qui se lie à l'A β 42, bloquant ainsi son agrégation. Elle aurait aussi des propriétés anti-inflammatoires.

Dans un essai clinique de phase II, d'une durée de 3 mois et dans une étude ouverte de 21 mois ayant inclus des patients atteints de la MA légère et modérée, le tramiprosate s'est avéré capable de limiter le déclin cognitif et d'augmenter de 70% le niveau d'A β 42 dans le LCR des patients traités.

Par ailleurs, un essai clinique plus large de phase III a montré que le tramiprosate pouvait induire une réduction de la perte de volume hippocampique ainsi qu'une diminution du déclin cognitif global des malades porteurs de l'allèle APOE4(73). Depuis, Alzheon a apporté quelques modifications au tramiprosate, visant à améliorer sa pharmacocinétique et à réduire ses effets secondaires intestinaux.

L'entreprise a donc proposé un dérivé l'ALZ-801 et souhaite désormais tester ce principe actif en phase III afin de déterminer son efficacité potentielle chez les patients porteurs de l'APOE4(74).

En conclusion :

Plusieurs essais thérapeutiques ont cherché à diminuer et à éliminer les plaques bêta-amyloïdes dans le cerveau pour traiter les patients atteints de MA en fondant cette stratégie sur l'hypothèse amyloïde de la MA.

Malgré quelques succès réels en termes d'élimination des plaques amyloïdes, aucun essai clinique n'a réussi, dans les essais de phase III, à entraîner une amélioration notable de la fonction cognitive. En 2017, aucun des 15 médicaments en phase III n'a répondu aux attentes cliniques. La voie de développement fondée sur l'élimination des plaques bêta-amyloïdes semble à ce jour dans une impasse.

2. Stratégies anti-tau

La phosphorylation et l'agrégation excessive de la protéine tau sont des processus clés dans la formation des dégénérescences neurofibrillaires, qui mènent finalement à la mort neuronale. Ainsi, de nombreux chercheurs pensent que la formation des dégénérescences neurofibrillaires est la principale cause de la MA. Par conséquent, les stratégies anti-tau sont considérées, par beaucoup, comme la principale opportunité de traitement de la maladie d'Alzheimer(70).

Seules des études sur des animaux ont actuellement fourni des preuves de l'efficacité d'une immunothérapie anti-Tau.

Néanmoins, un vaccin **AAD-vac1** (Axon Neuroscience), ciblant les déterminants structurels de la protéine tau désordonnée, est en cours de développement.

En mai 2013, Axon Neuroscience a lancé une première étude de phase I, chez l'homme, sur trois sites en Autriche afin d'évaluer l'AADvac-1 chez 30 patients atteints de la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Les patients ont reçu six injections sous-cutanées d'une seule dose à un mois d'intervalle. L'évaluation du vaccin a porté sur la tolérance au traitement et sur sa capacité à induire une réponse immunitaire (immunogénicité). Une évaluation exploratoire de la cognition a également été réalisée en parallèle. L'essai a comporté une phase randomisée en double insu de trois mois, suivie de trois mois supplémentaires d'observation en ouvert pour un total de six injections(75).

En juillet 2015, lors de la conférence AAIC, la société Axon Neuroscience a présenté les résultats de cette étude. Vingt-quatre patients ont été choisis de manière randomisée pour recevoir le vaccin AADvac-1 et six ont reçu un placebo. Deux patients se sont retirés de l'étude en raison d'effets indésirables. Un de ces effets indésirables, une infection virale suivie d'une crise d'épilepsie a été considéré comme pouvant être lié au médicament étudié. Dans l'ensemble, AADvac-1 a été considéré comme sécuritaire et bien toléré. Chez la majorité des participants, le vaccin a entraîné une augmentation des taux d'anticorps à l'issue des injections répétées. Les scores ADAS-cog moyens sont restés stables sur six mois dans le groupe de patients traités

Un essai clinique du vaccin AADvac-1, de phase II, a débuté pour une durée de 24 mois. Cet essai a pour but de tester l'innocuité et l'efficacité du vaccin dans la MA légère à modérée. Cet essai, qui inclura 185 patients, a été lancé et devrait se dérouler jusqu'en février 2019 en Autriche, en République tchèque, en Slovaquie et en Suède (70).

Réflexions sur le pipeline de la MA :

Plus de 400 essais cliniques ont été menés au cours de la dernière décennie pour tenter d'identifier des thérapeutiques efficaces dans le traitement de la MA. Ce nombre peut paraître en première intention important et semble traduire une forte implication des laboratoires pharmaceutiques dans ce domaine. En fait il est relativement faible si on le compare à d'autres domaines thérapeutiques concernant des maladies à fort potentiel de morbi-mortalité, tel que le cancer. En 2014 par exemple, 108 essais étaient en cours pour la MA, alors qu'il y avait 1438 essais en cours pour les agents anti-cancéreux.

On peut imaginer que le taux de réussite élevé, estimé à 19%, lors du développement des médicaments en oncologie encourage les sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques à investir du temps, des efforts et des fonds dans le développement de médicaments anticancéreux.

Inversement, le faible taux de réussite des essais cliniques sur la maladie d'Alzheimer est sans doute une des raisons pour lesquelles le nombre d'essais est inférieur et l'investissement des sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques, moindre.

Il paraît intéressant de s'interroger sur les raisons de ce faible taux de succès lors du développement de médicaments pour la MA.

Une première hypothèse susceptible de l'expliquer est la compréhension insuffisante que nous avons de la pathogénèse de la maladie. En effet, ne pas comprendre les étapes clés menant à la maladie signifie que les cibles thérapeutiques appropriées n'ont pas encore été correctement identifiées.

Une deuxième explication que l'on peut avancer pour expliquer ces échecs tient au caractère tardif de la prise en charge des patients inclus dans les essais cliniques et plus largement des patients pris en charge en clinique. La mise en place d'un traitement chez les patients présentant déjà des symptômes avancés de la maladie est peut-être trop tardive pour espérer être actif sur l'évolution de la maladie.

Des essais devraient être menés de manière plus intensive chez les personnes présentant des symptômes plus légers et plus précoces(68).

Il existe donc un véritable challenge en termes de recherches pour identifier de manière beaucoup plus précise les mécanismes physiopathologiques de la MA. Un autre challenge réside dans l'identification de méthodes diagnostiques plus efficaces qui permettraient d'identifier et de prendre en charge plus précocement la maladie avant que ne se manifestent des signes cliniques majeurs.

B. Dispositifs médicaux en développement pour la MA

Il existe 21 dispositifs médicaux (DMs) en cours de développement pour le traitement de la maladie d'Alzheimer(66) :

- 8 sont des dispositifs de neurostimulation et de neuromodulation
- 5 sont des diagnostics compagnons
- 5 sont des systèmes d'administration de médicaments.

Les 2 DMs restants sont un appareil chirurgical et un jeu vidéo d'évaluation cognitive.

Les dispositifs médicaux en cours de développement ne présentent pas de profil particulièrement innovant.

En effet, l'industrie pharmaceutique :

- se limite à une approche symptomatique du traitement
- essaie principalement d'élargir le champ d'application de technologies existantes à de nouvelles indications telles que la maladie d'Alzheimer

C'est le cas par de la SCP, pour laquelle Medtronic essaye d'étendre l'indication de son dispositif Activa Neurostimulator à la MA.



D'autres systèmes de neurostimulation sont à également à l'étude. C'est le cas, du dispositif portable (fig.34), non invasif mis au point par une société sud-coréenne, Ybrain. Il s'agit d'une nouvelle génération de neuromodulateur portable utilisant la stimulation électrique transcrânienne. Ce DM module l'activité cérébrale en appliquant une petite quantité de courant continu sur le cuir chevelu.

Figure 34 Dispositif portable Ybrain (Société Ybrain) Carthera, se démarque de la catégorie des SCP / neurostimulateurs, par l'utilisation des ultrasons pour le traitement des symptômes de la MA. L'appareil, introduit dans le crâne, émet des ultrasons non focalisés. Il s'agit donc d'une méthode invasive.

Ces DMs sont en fait en phase initiale de développement. Les plus avancés dans la MA sont en phase I / II c'est-à-dire au stade de l'évaluation de l'innocuité et d'une éventuelle efficacité, (ex : Activa Neurostimulator). Certains en sont même à un stade plus précoce puisque les sociétés qui les développent viennent juste d'annoncer leurs partenariats et de signer des contrats de licence (ex : Ybrain).

Il n'existe donc pas à l'heure actuelle de dispositif médical, en cours de développement, qui vise à modifier le cours de la maladie et qui pourrait, dans les prochaines années, apporter un réel gain en termes de traitement non médicamenteux pour les personnes souffrant de la MA.

C. Pipelines de la Maladie de Parkinson

L'indisponibilité actuelle de traitements étiologiques a incité de nombreux groupes de recherche à se pencher sur de nouvelles cibles, susceptibles de modifier l'évolution de la MP. Même si le domaine le plus actif de la recherche clinique reste la modulation directe et indirecte de la dopamine, un certain nombre de stratégies nouvelles sont en cours d'exploration pour évaluer leur potentiel thérapeutique sur l'évolution de la maladie.

Ces stratégies visent principalement à réduire la toxicité de l' α -synucléine⁵ via des approches immuno thérapeutiques ou via l'utilisation de principes actifs chimiques.

A ce jour, aucun des traitements de fond en développement n'a pu démontrer d'effets positifs, bien qu'il s'agisse d'un domaine où les efforts de recherche sont importants que ce soit aux stades préclinique ou clinique.

Les pipelines actuels de la MP comportent 52 agents en développement(52).

12 agents, en développement clinique, sont évalués pour leur potentiel en tant que traitement de fond de la maladie.

Ces traitements de fond en développement ont tous pour objectif de réduire la toxicité de l' α -synucléine :

- soit en limitant la formation d'agrégats d' α -synucléine,
- soit en augmentant la clairance de l' α -synucléine,
- soit en empêchant la dissémination cellulaire de l' α -synucléine.

1. Traitements de fonds basés sur l'utilisation de principes actifs chimiques.

○ **NPT 200-11** (Neuropore Therapies)

Le **NPT 200-11** est une nouvelle molécule chimique dont la structure n'a pas encore été divulguée. Ce principe actif cible l' α -synucléine pathogène et agit en stabilisant cette protéine et en l'empêchant de s'assembler en oligomères toxiques (sous formes de pores).

Neuropore Therapies, en collaboration avec UCB, a terminé, en 2016, une étude de phase I évaluant l'innocuité, la tolérance et la pharmacocinétique du NPT 200-11 chez des volontaires sains. Bien que les résultats n'aient pas encore été rendus publics, Neuropore a confirmé qu'UCB poursuit le développement de ce nouveau candidat médicament (52).

○ **LTI-291** (Lysosomal Therapeutics)

Une dégradation accrue de l' α -synucléine est un autre mécanisme exploré pour modifier l'évolution de la MP. Les agents en développement utilisant cette approche se concentrent sur la modulation de l'activité de la voie glucocérébrosidase⁶ (GBA).

Les mutations de la GBA constituent, en effet, le principal facteur de risque génétique de la maladie de Parkinson sporadique ; la réduction de l'activité de la GBA étant à l'origine d'une accumulation d' α -synucléine.

⁵L' α -synucléine est une protéine dont la fonction dans le cerveau sain est actuellement inconnue. Les chercheurs sur la maladie de Parkinson y portent un grand intérêt car il s'agit d'un constituant majeur des corps de Lewy (amas de protéines qui sont la marque pathologique de la maladie de Parkinson).

⁶C'est une hydrolase qui catalyse le clivage de la liaison entre l'unité céramide et le résidu de glucose d'un glucocérébroside.

Lysosomal Therapeutics développe actuellement un agoniste de la GBA, appelé LTI-291 (structure non rapportée), qui devait entrer en phase I en 2017(52).

- **Ibiglustat** (Sanofi Genzyme)

Toujours dans la voie de la GBA, l'inhibition de la synthèse du glucosylcéramide permettrait d'augmenter la dégradation de l' α -synucléine. Le glucosylcéramide (GCS) est un substrat glycolipidique de la GBA supposé stabiliser les oligomères de l' α -synucléine.

Dans des modèles précliniques associés à une mutation de la GBA, Sanofi Genzyme a précédemment montré qu'un inhibiteur de la glucosylcéramide synthase; le **GZ667161** ralentissait, dans l'hippocampe, l'accumulation d'agrégats de l' α -synucléine, de l'ubiquitine, de la protéine tau et réduisait les déficits de mémoire associés(76).

En décembre 2016, Sanofi Genzyme a lancé une étude de phase II visant à évaluer l'efficacité, la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'ibiglustat, un inhibiteur de la GCS dans le traitement de la MP. L'étude randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, est en cours et doit inclure environ 230 patients atteints de MP à un stade précoce porteurs d'une mutation de la GBA.

2. Approches immunothérapeutiques

D'intenses efforts de recherche ont été faits pour étudier le rôle que pourrait jouer le système immunitaire dans la pathogenèse et le traitement de la maladie de Parkinson avec un focus particulier sur l' α -synucléine. Les résultats de stratégies similaires ciblant la protéine β -amyloïde dans la maladie d'Alzheimer ont suscité un intérêt accru pour la mise au point dans la MP de stratégies basées sur des approches immuno thérapeutiques

Cela s'est traduit concrètement puisque les premiers essais cliniques utilisant des stratégies de vaccination contre l' α -synucléine ont débuté.

- **AFFITOPE PD01A** (Affiris AG)

L'affitope est un vaccin à base d' α -synucléine développé par Affiris AG. L'objectif est de mettre en jeu un processus de réponse immunitaire par production d'anticorps dirigés contre l'alpha-synucléine.

Ce vaccin utilise la technologie Affitome développée par Affiris. Cette technique repose sur l'utilisation de courts peptides synthétiques à base d'acides aminés modifiés visant à inciter le système immunitaire à produire des anticorps spécifiques(77).

Un essai d'innocuité de phase I a montré qu'une dose sous-cutanée mensuelle de PD01A (15 et 75 μ g) pendant 4 mois était bien tolérée et qu' environ 50% des patients avaient développé des anticorps α -synucléine dans leur sérum(52).

Des observations préliminaires ont également montré que parmi les répondeurs, huit sujets (42%) n'avaient pas eu besoin d'augmenter la dose de L-dopa pendant la période d'étude et que cinq de ces huit sujets avaient des scores UPDRS⁷ stables en fin d'étude.

⁷ Unified Parkinson's Disease Rating Scale ou UPDRS est une grille d'évaluation exhaustive de 50 questions pour évaluer les symptômes moteurs et non moteurs associés à la maladie de Parkinson.

○ **PRX002** (Prothena Biosciences Inc)

Le PRX002 est un anticorps anti- α -synucléine humanisé mis au point par Prothena Biosciences Inc., en collaboration avec Roche.

Dans une étude de phase I, portant sur 40 sujets sains, l'anticorps PRX002 s'est avéré sûr, bien toléré. En termes d'effets, son administration a permis de réduire les taux sériques totaux d' α -synucléine libres jusqu'à 96% de leur valeur initiale.

Sur la base des données positives de phase I, Prothena et Roche ont annoncé le lancement de l'essai clinique PASADENA, de phase II visant à évaluer l'efficacité de l'anticorps PRX002 sur environ 300 patients atteints d'une MP à un stade précoce.

D. Dispositifs médicaux en développement pour la MP

Il existe, en 2018, 17 dispositifs médicaux en cours de développement pour le traitement de la maladie de Parkinson⁽⁶⁶⁾(49).

- 8 de ces 17 dispositifs sont des systèmes DBS et de neurostimulation.

- 9 autres sont des systèmes d'administration de médicaments et des dispositifs de surveillance.

La plupart des laboratoires travaillant sur les dispositifs médicaux dans le cadre de la MP ont pour objectif l'amélioration des technologies et/ou l'amélioration des DMs déjà existants.

Certaines entreprises cherchent en priorité à rendre la SCP moins contraignante en prolongeant par exemple la durée de vie de la pile de l'appareil, de telle sorte qu'il ne soit plus nécessaire de ré-intervenir après 3 à 4 ans d'utilisation.

C'est le cas de Beijing Medical Equipment Co., un laboratoire chinois, qui développe actuellement un système de SCP rechargeable grâce à son PINS Stimulation System (fig. 35). Celui-ci est actuellement en phase I d'étude clinique.



Figure 35 PINS Stimulation System (Beijing Medical Equipment Co.)

Aujourd'hui, le nouveau DM de SCP le plus avancé en termes de développement clinique est le directSTIM. Ce DM devrait obtenir le marquage CE en 2018. Il est développé par Aleva Neurotherapeutics SA et Nuvectra Corporation, deux sociétés Suisse et Américaine.

L'avantage principal du directSTIM sur ses concurrents existant, tient au fait qu'il élimine l'étalonnage mécanique, souvent lent à réaliser, et permet donc la réduction du temps opératoire⁽⁴⁹⁾.

Chapitre II : Les axes de recherche pour le traitement des maladies neurodégénératives

A. Nano-médecine

La nano-médecine concerne essentiellement l'utilisation de nano-vecteurs pour le traitement et le diagnostic de maladies. Elle peut être définie comme l'utilisation en médecine de matériaux nanométriques ayant des effets uniques de par leur structure et leurs propriétés telles que la capacité de franchir les barrières biologiques ou le ciblage des tissus. Les applications des nanotechnologies à la santé sont prometteuses et devraient permettre d'impacter très significativement le monde médical dans des domaines tels que l'imagerie, le diagnostic et la mise au point de traitements médicamenteux innovants.

Les NPs ont la capacité de transporter divers agents thérapeutiques, notamment de l'ADN, de l'ARN, des protéines, des peptides ainsi que des composés de faible poids moléculaire. Elles pourraient être utilisées pour administrer simultanément deux médicaments ou plus en association.

Un des rôles principaux des nanoparticules (NPs) est d'améliorer la biodisponibilité et la pharmacocinétique des médicaments.

Les NPs peuvent protéger les principes actifs de leur dégradation par métabolisme, permettre un meilleur contrôle de leur libération dans l'organisme et un ciblage plus précis de ceux-ci vers leurs sites d'actions. Ces NPs peuvent donc potentialiser l'action des principes actifs et/ou réduire leurs effets indésirables.

Au cours des dernières décennies, la recherche en nano-médecine s'est concentrée sur la conception de nouvelles thérapeutiques anticancéreuses ou anti-infectieuses. Les premiers nano-vecteurs disponibles ont débouchés sur la mise au point de traitements permettant d'augmenter les doses de médicaments et donc l'efficacité, grâce à une distribution dans l'organisme plus ciblée et une diminution de certains effets secondaires.

Les maladies du système nerveux central (SNC) constituent depuis quelques années un nouveau domaine de recherche de la nano-médecine.

Le traitement des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson n'est pas optimal. Les médicaments actuellement disponibles ont pour certains une efficacité limitée (ex dans la MA) et pour d'autres voient leur efficacité diminuer dans le temps. Il est donc particulièrement important de disposer de techniques permettant d'améliorer les traitements existant et dans le futur les traitements à venir.

De nouvelles approches basées sur les nanotechnologies et en particulier l'usage de nanoparticules à base de polymères biodégradables sont en cours de développement (78).

2. Nanoparticules et MA

Pour concevoir une nouvelle thérapeutique issue de la nano-médecine pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, il est nécessaire d'adapter le nano-vecteur aux besoins thérapeutiques et il est nécessaire, en particulier, de prendre en compte la physiopathologie de la maladie (qui reste cependant mal connue).

Deux approches ont été rapportées concernant de développement de NPs pour le traitement de la maladie d'Alzheimer :

-Une première approche vise à **augmenter la mise à disposition du principe actif** au niveau de son site d'action dans les structures nerveuses.

Un groupe de recherche indien(79) a cherché à optimiser le traitement par la Rivastigmine, un inhibiteur de l'acetyl cholinestérase, en ayant recours à des nanoparticules.

Ils ont proposé d'encapsuler la Rivastigmine dans des NPs polymériques de polybutylcyanoacrylate (PBCA) enrobés de polysorbate 80 (contenant du PEG), dans le but d'augmenter la pénétration du principe actif au niveau cérébral et de réduire de manière significative les effets secondaires (en particuliers périphériques)(80).

Sur un modèle animal de rat, ces auteurs ont démontré une augmentation significative de la pénétration de la Rivastigmine dans le tissu cérébral. Les concentrations intracérébrales de Rivastigmine se sont en effet révélées, dans ce modèle, à dose équivalente, être 3,8 fois plus importante après administration des NPs probablement en lien avec une aptitude de ces NPs à traverser la barrière hémato encéphalique. Ces résultats, même s'ils ne sont observés que sur un modèle animal, démontrent l'intérêt que peut avoir ce type de NPs.

-Une deuxième approche, probablement encore plus prometteuse à ce jour, vise à **cibler les agrégats de protéine β -amyloïde**.

La synthèse de nanoparticules fonctionnalisées (quelque-soit leur nature) pour atteindre un ciblage spécifique par reconnaissance moléculaire, constitue un défi, mais aussi une approche pleine de promesses pour optimiser le ciblage des médicaments vers leur site d'action.

La recherche s'est concentrée sur le marquage de la surface des nanoparticules avec des ligands plus affines et plus spécifiques de marqueurs de la MA comme la protéine β -amyloïde.

Ces travaux ont ainsi permis de greffer de manière covalente à la surface de NPs poly hexadecylcyanoacrylate (PEG-PHDCA), des ligands spécifiques tels que des anticorps anti-peptide.

Des tests in vitro sont venus confirmer la très grande affinité de ces nano-vecteurs fonctionnalisés pour leur cible et le potentiel des nanoparticules pour cibler le processus d'agrégation de l'A β in vivo(78). Des expériences sur modèle animal de MA sont maintenant nécessaires pour confirmer l'intérêt de cette approche.

3. Nanoparticules et MP

La nano-médecine peut également avoir un intérêt dans la prise en charge de la maladie de Parkinson notamment pour optimiser la mise à disposition, dans les structures nerveuses, de médicaments, d'agents antioxydants, de facteurs de protection, ainsi que de facteurs anti-apoptotiques.

Bien que plusieurs médicaments antiparkinsoniens soient utilisés pour traiter la MP, la L-dopa reste l'agent thérapeutique actuel le plus efficace et le plus utile. Malheureusement, après quelques années de traitement, l'effet de la L-dopa tend à diminuer et les effets secondaires deviennent plus intenses, ce qui en limite son utilisation. Cette perte d'efficacité est liée en partie à l'action brève du médicament, en lien avec une instabilité de la stimulation des récepteurs de la dopamine et un caractère pulsatile de l'effet.

Des approches basées sur l'utilisation des NPs ont été décrites pour optimiser l'administration d'agents dopaminergiques et leur libération dans le cerveau.

Une équipe de recherche a développé des microsphères de polybutylènesuccinate pour la délivrance de L-dopa et obtenu des résultats prometteurs(81).

Dans cette approche, la L dopa a été combinée avec les microsphères de polybutylènesuccinate en utilisant une technique d'évaporation de solvant en double émulsion. Les résultats de cette étude ont permis de confirmer une libération prolongée et contrôlée du médicament, après un effet initial, pendant une période de 32 à 159 h. De plus les produits de la dégradation de ces nanoparticules ont été considérés comme non toxiques.

Dans une autre étude(82) des NPs de chitosan ont été préparées avec de la dopamine adsorbé sur la surface externe. Des expériences in vivo, réalisées sur des rats, ont montré que ces NPs chargées en dopamine atteignent le cerveau entraînant une augmentation de la concentration en dopamine dans le striatum supérieur à celle obtenue après administration de dopamine classique.

Les NPs peuvent également être utilisées à la place des virus comme véhicules de transfection dans les approches de thérapie génique de la MP, afin de limiter le risque de réponse immunitaire excessive et de mutagenèse. En utilisant par exemple, le gène du facteur neurotrophique humain encapsulé, il a été mis en évidence, chez le rat, une amélioration significative de l'activité locomotrice, une réduction de la perte neuronale dopaminergique et une augmentation des niveaux de DA dans le cerveau de cet animal(83).

4. Limite de l'utilisation des NPs

Tous les médicaments ont des effets secondaires et les médicaments issus des nanotechnologies ne font pas exception. La toxicité des nanomatériaux dépend de leur taille, de leur forme, de leur charge et de leurs propriétés chimiques.

La toxicité potentielle des NP et donc leur sécurité d'emploi sont des considérations importantes qui doivent être abordées de manière approfondie, comprises et résolues avant toute utilisation clinique large de ces formulations.

Il reste un certain nombre de questions sans réponse sur le devenir des NPs dans le corps humain, en particulier pour les plus petites NPs de taille inférieure à 50 nm.

D'une manière générale, les nanoparticules de taille <100nm ont une forte potentialité pour s'aggraver ce qui peut conduire à une réduction voire une interruption du flux sanguin. Le

dépôt d'agrégats de NPs dans la circulation sanguine pourrait avoir des conséquences graves dans certains organes de type embolie pulmonaire, accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde ou autres micro-infarctus.

En raison de leurs propriétés physicochimiques particulières, de leur grande surface de contact, les NPs pourraient être à l'origine d'une neurotoxicité.

Celle-ci pourrait être, de plus, accrue par une accumulation dans le tissu nerveux de certaines NPs, difficilement éliminés ou détruits dans les structures cérébrales.

Il est donc clairement nécessaire d'approfondir les connaissances sur la toxicité des NPs et leur mécanismes ainsi que sur leurs voies d'élimination pour pouvoir garantir en clinique une utilisation sûre (84).

Par ailleurs, il sera nécessaire de mettre au point des protocoles sécuritaires de manipulation et d'administration par les patients et les professionnels de la santé avant toute utilisation en routine. Il est également possible que l'approbation des produits issus de nanotechnologies pour une utilisation en médecine humaine soulève d'importants problèmes réglementaires.

La manière dont les agences du médicament évaluent les nouveaux nano-thérapeutiques émergentes n'a toujours pas été clairement définie(84).

B. Thérapie génique

Dans diverses pathologies neurologiques, des mutations spécifiques ont été identifiées qui pourraient avoir un intérêt thérapeutique.

Même si en pratique clinique, ces mutations ne sont pas utilisées dans le cadre du diagnostic, leur découverte pourrait aider à la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie et pourrait déboucher sur de nouvelles pistes thérapeutiques.

Dans la maladie d'Alzheimer, des chercheurs de la société islandaise CODE ont montré qu'une mutation rare du gène codant pour la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) préviendrait l'apparition de la maladie d'Alzheimer et de façon plus générale, le déclin cognitif lié à l'âge(85).

Cette mutation de l'APP, qui ne concerne que 0,5 % des Islandais, semble avoir un impact déterminant dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Les personnes porteuses de ce gène muté auraient cinq fois plus de chance d'atteindre 85 ans sans développer la MA et vivraient plus longtemps.

Dès lors, on peut imaginer qu'un traitement basé sur une thérapie génique mimant l'effet de cette mutation rare de l'APP pourrait prévenir l'apparition de la MA.

Dans la maladie de Parkinson, un chercheur de l'INSERM a récemment découvert des gènes mutés qui favorisent l'accumulation de déchets cellulaires dans les neurones et contribueraient ainsi à la progression de la maladie(86).

Ce chercheur a montré :

- que l'altération des lysosomes peut contribuer à l'accumulations de débris et à la mort des neurones dans la maladie de Parkinson(87).

-que des mutations au sein de certains gènes entraînent un dysfonctionnement de ces lysosomes , favorisant ainsi l'accumulation des déchets cellulaires (88).

Dans le cas de la thérapie génique, l'utilisation de vecteurs spécifiques est nécessaire pour atteindre les cibles d'action.

Les vecteurs viraux adéno-associés (ou AAV, pour adeno-associated virus) sont des petits virus à ADN, non pathogènes chez l'homme. La relative simplicité de leur génome, leur caractère non pathogène et leur capacité à infecter une grande variété de types cellulaires et d'espèces animales ont grandement contribué à leur succès pour le transfert de gènes. Plusieurs études précliniques ont démontré leur intérêt en thérapie génique et plusieurs essais cliniques de phase I à III ont démontré leur fort potentiel thérapeutique.

L'utilisation de ces vecteurs viraux permet à la fois le remplacement de gènes pour agir contre un déficit fonctionnel ou au contraire l'inhibition de gènes dont l'expression ou la surexpression sont néfastes.

Ces virus ont la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique et de pénétrer dans les cellules du système nerveux central, en particulier dans les astrocytes, permettant ainsi une vectorisation vers les tissus nerveux après administration intraveineuse.

Dans les études précliniques, diverses voies d'administration des AAV : intra-parenchymateuse, intrathécale⁸, intracérébroventriculaire et intraveineuse ont été comparées à la recherche d'une voie optimale permettant d'atteindre des niveaux suffisants d'expression du gène ciblé dans le SNC.

⁸ Une injection **intrathécale** consiste à injecter un médicament au niveau lombaire, dans l'espace sous-arachnoïdien qui contient le liquide céphalo-rachidien.

Ces virus AAV permettraient d'induire dans le cerveau la production de protéines et donc de changer l'activité des cellules nerveuses débouchant ainsi sur de nouveaux traitements des maladies neurodégénératives.

L'administration d'AAV chez la souris et diverses espèces a permis de vectoriser avec succès vers le SNC, des transgènes codant pour des protéines thérapeutiques, des micro-ARNs et des anticorps permettant l'édition de gènes.

De plus, l'utilisation de capsides de types différents permet d'optimiser la vectorisation. Plusieurs types de capsides, testées chez différentes espèces ont permis de cibler avec succès, une variété de tissus et des types spécifiques de cellules du système nerveux central, comme les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes.

En 2016, de nouvelles capsides d'AAV modifiées ont montré une capacité sans précédent de transfert des gènes dans le SNC, chez la souris adulte après administration systémique (40 fois plus efficaces que les AAV standard).

Ce type d'avancée pourrait accroître très significativement le potentiel de la thérapie génique pour le traitement des maladies neurodégénératives(89).

1. Gène thérapie et MA

En 2016, sur un modèle de souris, des chercheurs ont empêché le développement de la maladie d'Alzheimer et en particulier de plaques amyloïdes en utilisant un gène spécifique vectorisé à l'aide d'un virus(90).

L'équipe a débuté ses recherches in vitro en montrant que le gène PGC1-alpha, un gène protecteur, était susceptible d'empêcher la formation de la protéine β -amyloïde. Depuis, l'équipe a injecté, chez des souris génétiquement modifiées pour développer des plaques amyloïdes, un lentivirus (couramment utilisé en thérapie génique) porteur du gène PGC-1-alpha directement dans deux zones du cerveau: l'hippocampe (mémoire à court terme) et le cortex (mémoire à long terme)(91).

Deux groupes de souris ont été constitués : un groupe témoin et un groupe traité par injection de lentivirus aux premiers stades de la MA, alors qu'elles n'avaient pas encore développé de plaques amyloïdes.

Au bout de quatre mois, l'équipe a découvert :

- que les souris traitées présentaient très peu de plaques amyloïdes en comparaison des souris témoins,
- que les souris traitées avaient des performances cognitives identiques à celles des souris saines. Par exemple, elles se comportaient de manière identique aux souris saines suite au remplacement dans la cage, d'un objet familier en explorant de manière prolongée le nouvel objet,
- qu'il n'y avait aucune perte de cellules cérébrales dans l'hippocampe des souris ayant reçu le traitement génique,
- que les souris traitées présentaient moins de cellules gliales, responsables dans la maladie d'Alzheimer de la libération de substances inflammatoires toxiques causant des dommages additionnels aux cellules nerveuses.

Evidemment, ces résultats sont à considérer avec précaution car ils ne sont basés que sur un petit nombre de souris et un seul modèle animal de MA. Des recherches plus poussées sont nécessaires et en cours.

Le laboratoire AbbVie a annoncé, début 2018, un partenariat avec la société Voyager Therapeutics, de Cambridge dans le Massachusetts, pour le développement de thérapies géniques destinées au traitement de la maladie d'Alzheimer(92).

L'approche reposera sur l'utilisation d'anticorps ciblant la protéine tau, l'une des deux principales protéines impliquées dans la maladie d'Alzheimer.

AbbVie dispose déjà d'un anticorps anti-tau testé dans le cadre d'un essai clinique de phase II. La société Voyager est en charge du codage de différentes versions d'anticorps dans l'ADN d'un virus adéno-associés (AAV).

2. Gène thérapie et MP

Une étude clinique a testé chez l'homme l'impact d'une injection dans le putamen d'un vecteur viral, AAV2, porteur du gène humain codant pour la DOPA-décarboxylase (AAV2.hAADC), enzyme qui convertit la lévodopa en dopamine(93).

Le transfert et l'expression de ce gène s'est produit principalement dans les neurones à épines moyennes du putamen, qui ne produisent normalement pas de dopamine donc au niveau de cellules qui ne sont pas affectées par une dégénérescence.

Une tomographie par émission de positons (PET), réalisée six mois après l'intervention, a mis en évidence une augmentation de l'absorption au niveau du putamen de 18F-1-m-tyrosine, démontant ainsi l'augmentation, in situ, de l'activité de décarboxylation.

Sur le plan clinique, ont été constatés une amélioration des scores totaux et moteurs de l'UPDRS ainsi qu'un allongement des périodes « on » sans dyskinésie

Le vecteur AAV2 a été, par lui-même, bien toléré et aucun événement indésirable local ou systémique n'a pu lui être imputé. Après administration intracrânienne la distribution d'AAV2 reste limitée (93). Néanmoins, plusieurs patients de cette étude ont présenté des hémorragies intracrâniennes qui sont restées cependant cliniquement mineures voire asymptomatiques. La procédure d'injection, probablement incriminée, a donc été modifiée pour déplacer le point d'injection latéralement, loin des veines centrales.

La réalisation à distance de tomographie par émission de positons (PET) utilisant le traceur [18F] 6-fluoro-1-méta-tyrosine a permis de confirmer qu'une augmentation de l'activité enzymatique de la DOPA-décarboxylase existait encore dans le putamen des patients, 5 ans après l'injection. Cette observation démontre que le transfert de gène AAV2.hAADC est susceptible d'entraîner une restauration au moins partielle et durable de l'activité enzymatique dopa décarboxylase.

Un essai clinique plus récent (NCT03065192) a encore optimisé l'injection des vecteurs(94). La perfusion des vecteurs a été guidée, en temps réel, à l'aide d'une IRM pour améliorer la sécurité de l'injection et minimiser la distribution dans des zones non souhaitées du cerveau.

Pour cela, le vecteur a été mélangé avec du gadolinate, un agent de contraste IRM, permettant ainsi de visualiser en direct la distribution dans le tissu nerveux. Cette méthode a permis de multiplier par plus de dix le volume et la dose totale de vecteur administrés, ce qui s'est traduit par une couverture moyenne supérieure à 50% du putamen.

Il en a résulté une augmentation accrue de l'activité enzymatique et une amélioration des résultats cliniques.

En conclusion :

Les progrès récents de la thérapie génique et son potentiel prévisible pour le traitement des maladies neurodégénératives ont conduit à un accroissement considérable de l'intérêt porté à cette approche et des efforts de recherche consentis dans ce domaine. Le champ des applications et des cibles va sans aucun doute s'élargir dans un futur proche à mesure que les progrès se poursuivent dans l'optimisation des capsides d'AAV, de l'administration des vecteurs et de la conception des transgènes.

C. Thérapie « anti-insulinorésistance »

Une équipe de l'Université Lancaster, au Royaume-Uni, a découvert qu'un médicament conçu pour traiter le diabète de type 2, pouvait avoir un effet sur la perte de mémoire accompagnant la maladie d'Alzheimer(95), ouvrant ainsi une nouvelle possibilité pour le traitement de cette maladie.

1. Maladies neurodégénératives et diabète de type II

Différentes preuves récentes indiquent qu'il existe un lien entre MA et diabète sucré de type II (DT2). Ce lien, à priori un peu étonnant, a été initialement identifié dans une étude effectuée à Rotterdam, qui a révélé que le diabète augmente le risque de démence(96).

Des études cliniques et épidémiologiques ultérieures ont confirmé cette association et ont montré qu'une altération de certains paramètres métaboliques comme une hyperglycémie et une hyperinsulinémie, étaient positivement corrélées au développement de la MA chez l'homme(97).

Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent ce lien entre le DT2 et la MA restent à ce jour mal connus.

Il existe plusieurs hypothèses qui ne s'excluent pas mutuellement et qui n'en excluent pas d'autres(98):

-Premièrement, les troubles neurodégénératifs et le DT2 ont en commun certains mécanismes physiopathologies comme l'agrégation de protéines et le stress oxydatif dû à un dysfonctionnement mitochondrial. De plus, l'expression des gènes liés au diabète est altérée dans les cerveaux des patients atteints de MA.

-Deuxièmement, un certain nombre d'études ont montré que les vasculopathies liées au diabète, en particulier l'athérosclérose, pouvaient être à l'origine de la progression de la neurodégénérescence et de la démence clinique. En effet, le dépôt vasculaire de l'A β conduit à une angiopathie sénile appelée encore angiopathie amyloïde cérébrale qui est constamment présente chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.

-Troisièmement, les produits terminaux de la glycation, (PTG) impliqués dans la physiopathologie du DT2, pourraient être aussi impliqués dans d'autres troubles liés à l'âge, dont les maladies neurodégénératives.

Une modification des PTG a été caractérisée dans diverses lésions, telles que dans les plaques séniles de la MA et dans les corps de Lewy dans la MP. De plus, il a été montré que la modification des PTG affectait négativement les propriétés de repliement et de liaison à l'ADN de la protéine amyloïdogène.

-Quatrièmement, une altération de la signalisation de l'insuline existerait dans les troubles neurodégénératifs comme dans le DT2. Au niveau moléculaire, la signalisation du récepteur de l'insuline est altérée principalement au niveau du substrat du récepteur de l'insuline (IRS). Une signalisation insulinique efficace étant essentielle à la survie neuronale, on peut imaginer que la perte de cette voie critique conduise à une neurodégénérescence.

De plus, une anomalie de la signalisation du récepteur de l'insuline pourrait conduire à stimuler l'agrégation de certaines protéines. En particulier, une activité dérégulée de la voie de signalisation du récepteur de l'insuline pourrait entraîner une augmentation de l'accumulation de l'A β . L'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE) dégrade également l'A β . Sa production étant régulée positivement par le signal de signalisation des insulines, une anomalie de la signalisation entraînerait une diminution de la dégradation de l'A β .

2. Thérapie « anti-insulinorésistance »

De fait, le développement de thérapies « anti-insulinorésistance » est devenue un nouveau paradigme dans le traitement des maladies neurodégénératives.

Les régions du cerveau où les récepteurs d'insuline sont les plus concentrés sont le bulbe olfactif, l'hippocampe et l'hypothalamus qui est impliqué dans la formation de la mémoire à court terme, la cognition spatiale et le traitement des conflits

L'hypothalamus possède des récepteurs à l'insuline localisés préférentiellement au niveau des synapses.

Les effets neuroprotecteurs de l'insuline seraient médiés par plusieurs voies.

L'insuline en se liant aux récepteurs du cerveau et les activant :

- augmenterait la transcription de protéines anti-amyloïdogènes, enzymes dégradant l'insuline et l' α -sécrétase,

- diminuerait la transcription des protéines pro-amyloïdogènes (A β PP), de la β -sécrétase et de la glycogène synthase kinase 3 α (Gsk3 α),

- atténuerait la liaison des oligomères β -amyloïdes aux neurones, protégeant ainsi les synapses contre leurs effets toxiques,

- augmenterait la clairance des protéines β -amyloïdes du cerveau vers le liquide céphalorachidien (LCR), réduisant ainsi l'accumulation intracellulaire de ces dernières.

Chez des patients atteints de MA et chez les patients présentant un déficit cognitif léger, un traitement par insuline a amélioré la mémoire et la fonction cognitive après une dose unique et sur une période de traitement chronique de quatre mois(99).

Cependant, ces effets positifs de l'insulinothérapie ne se maintiennent pas et l'effet diminue avec la progression de la MA lorsque l'augmentation des niveaux de protéines β -amyloïdes favorise la résistance à l'insuline cérébrale(100).

Chez des patients atteints de maladie de Parkinson (MP), les agonistes des incrétones, qui stimulent la sécrétion d'insuline pancréatique se sont avérés capables dans des essais cliniques de réduire la perte neuronale dopaminergique et de limiter ainsi la progression de la maladie(98).

CONCLUSION

Ce travail de recherche bibliographique a eu pour objectif de faire un état des lieux synthétique, actuel et prospectif, sur les maladies neurodégénératives d'Alzheimer et de Parkinson et leur prise en charge.

La première partie du document qui a abordé les aspects cliniques, diagnostiques et physiopathologiques de ces maladies permet de faire deux constats importants.

Le premier constat concerne la connaissance très partielle des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent ces maladies. Bien que ces maladies soient connues depuis des dizaines d'années, les mécanismes conduisant à la dégénérescence cellulaire restent insuffisamment identifiés, limitant ainsi le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Le deuxième constat porte sur les difficultés de diagnostic. Celui-ci repose actuellement sur de critères cliniques et est le plus souvent trop tardif. De nouvelles méthodes de diagnostic plus performantes sont requises pour un diagnostic et une prise en charge plus précoce des malades.

La deuxième partie de ce travail s'est intéressée à l'épidémiologie de la MA et la MP. Les données présentées confirment le fait que ces deux maladies représentent actuellement et représenteront dans l'avenir un fardeau important pour la société. Ces maladies neurodégénératives sont, en effet, une des causes majeures d'invalidité et de décès dans le monde et leur impact a considérablement augmenté au cours des 25 dernières années en raison de l'augmentation et du vieillissement de la population. De fait, ces maladies constituent aujourd'hui un réel problème de santé publique qui ne fera que s'amplifier à l'avenir.

La troisième partie de ce travail s'est intéressée aux moyens thérapeutiques actuellement disponibles pour la prise en charge de la MA et de la MP. La prise en charge thérapeutique présente au moins deux défaillances majeures :

- 1) il n'existe pas à ce jour de traitement curatif des maladies neurodégénératives
- 2) les traitements symptomatiques disponibles sont peu efficaces ou ont des effets limités dans le temps.

Les besoins médicaux pour la prise en charge de ces maladies sont donc insuffisamment couverts et la mise à disposition de nouvelles thérapeutiques est une nécessité face aux enjeux posés par ces maladies.

La quatrième partie de ce document a été consacrée aux nouveaux traitements en développement et aux axes actuels de recherche sur ces maladies. Globalement, les données font apparaître un taux d'échec considérable dans le développement de nouveaux traitements pour ces maladies. Pour la maladie d'Alzheimer par exemple, un seul nouveau médicament été approuvé depuis 2004 et plus de 99% des essais cliniques ont échoués au cours de la dernière décennie.

Des pistes de recherche intéressantes sont actuellement explorées et de nouvelles approches thérapeutiques sont évaluées utilisant notamment des technologies de pointes telles que la nano-médecine et la thérapie génique.

Là encore, les résultats tardent à se manifester. Une meilleure identification, dans les prochaines années, des mécanismes physiopathologiques sous-tendant ces maladies apparaît essentielle pour le développement de traitements modifiant l'évolution ou prévenant l'apparition de ces maladies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dahm R. Alzheimer's discovery. *Current Biology*. nov 2006;16(21):R906-10.
2. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 16 mai 1984;120(3):885-90.
3. Brion JP. Neurofibrillary tangles and Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. oct 1998;40(3):130-40.
4. Castellani RJ, Moreira PI, Zhu X, Perry G. Alzheimer's Disease: Pathology and Pathogenesis. In: Reference Module in Biomedical Sciences [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 13 août 2018]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383001604>
5. Ankri J. Prévalence, incidence et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, PREVALENCE, INCIDENCE AND RISK FACTORS IN ALZHEIMER'S DISEASE. *Gérontologie et société*. 1 sept 2009;32 / n° 128-129(1):129-41.
6. Goetz CG. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. sept 2011 [cité 18 juin 2018];1(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234454/>
7. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet*. 29 août 2015;386(9996):896-912.
8. Bonnet AM, Jutras MF, Czernecki V, Corvol JC, Vidailhet M. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in 2012: Relevant Clinical Aspects. *Parkinsons Dis* [Internet]. 2012 [cité 14 août 2018];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410355/>
9. Hoehn M, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. [Internet]. undefined. 1967 [cité 14 août 2018]. Disponible sur: </paper/Parkinsonism%3A-onset%2C-progression-and-mortality.-Hoehn-Yahr/31581bdf9aa3afc974a4624ab9faaf7aeb1e4e99>
10. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 1 janv 2018;46:S30-3.
11. Bousset L, Pieri L, Ruiz-Arlandis G, Gath J, Jensen PH, Habenstein B, et al. Structural and functional characterization of two alpha-synuclein strains. *Nature Communications*. 10 oct 2013;4:2575.
12. Clarke CE, Patel S, Ives N, Rick CE, Woolley R, Wheatley K, et al. UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria [Internet]. NIHR Journals Library; 2016 [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379754/>
13. Maladie de Parkinson [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 20 août 2018]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/maladie-parkinson>
14. Massano J, Bhatia K. Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 1 juin 2012;2:a008870.
15. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 1 janv 2006;5(1):75-86.
16. Haute Autorité de Santé - Guide parcours de soins maladie de Parkinson [Internet]. [cité 17 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242645/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-de-parkinson
17. What are Common Risk Factors for Parkinson's? [Internet]. *ParkinsonsDisease.net*. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: <https://parkinsonsdisease.net/basics/risk-factors-causes/>

18. Kleinman M, Frank S. Epidemiology and Clinical Diagnosis of Parkinson Disease. *PET Clinics*. 1 oct 2013;8(4):447-58.
19. Pharma industry research and analysis, patient forecasts, epidemiology and key event insights | Datamonitor Healthcare [Internet]. [cité 25 juill 2018]. Disponible sur: <https://service.datamonitorhealthcare.com/hkc/>
20. Dementia [Internet]. World Health Organization. [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
21. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*. 1 nov 2017;16(11):877-97.
22. Kenigsberg P-A, Ersek K, Gulácsi L, Karpati K, Jacques A, Gustavsson A, et al. Impact socio-économique de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées en Europe, socio-economic impact of alzheimer type diseases in europe. *Gérontologie et société*. 1 sept 2009;32 / n° 128-129(1):297-318.
23. La maladie d'Alzheimer en chiffres [Internet]. France Alzheimer. [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/maladie-dalzheimer-vos-questions-nos-reponses/maladie-dalzheimer-chiffres/>
24. Définition et chiffres de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: <http://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
25. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology*. mars 1993;43(3 Pt 1):515-9.
26. Les 10 principales causes de mortalité [Internet]. World Health Organization. [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
27. Carcaillon-Bentata L. Épidémiologie de la maladie de Parkinson, données nationales / Epidemiology of Parkinson's disease, French national data. :43.
28. Santé publique France - Maladie de Parkinson : 2 fois plus de cas en 25 ans [Internet]. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Maladie-de-Parkinson-2-fois-plus-de-cas-en-25-ans>
29. Fréquence de la maladie de Parkinson [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: <https://dataviz.santepubliquefrance.fr/parkinson/>
30. OMS | Charge mondiale de morbidité [Internet]. WHO. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/fr/
31. Prince MJ. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia [Internet]. 2015 [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>
32. Bérard A, Gervès C, Aquino J-P. Combien coûte la maladie d'Alzheimer ? 2015;100.
33. Durand A-A. Alzheimer : 900 000 malades, 2 millions d'aidants, 19 milliards d'euros de coûts... et 0 traitement. *Le Monde.fr* [Internet]. 21 sept 2016 [cité 17 sept 2018]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2016/09/21/alzheimer-900-000-malades-2-millions-d-aidants-19-milliards-d-euros-de-couts-et-0-traitement_5001325_4355770.html
34. Economic Burden Associated With Parkinson Disease | Patient Care [Internet]. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.patientcareonline.com/cerebrovascular-diseases/economic-burden-associated-parkinson-disease>
35. The Cost of Parkinson's disease [Internet]. Parkure. 2014 [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <http://parkure.co.uk/cost-parkinsons-disease/>

36. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. oct 2011;21(10):718-79.
37. Brewer GJ. Chapter Thirteen - Treatment of Alzheimer's Disease. In: Brewer GJ, éditeur. *Environmental Causes and Prevention Measures for Alzheimer's Disease* [Internet]. Academic Press; 2018 [cité 20 juill 2018]. p. 119-26. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128111628000135>
38. Capsule outil : Alzheimer : perspectives de traitements [Internet]. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/outil_rouge10.html
39. Wentrup A, Oertel WH, Dodel R. Once-daily transdermal rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther*. 6 févr 2009;2:245-54.
40. Villarroya M, García AG, Marco-Contelles J, López MG. An update on the pharmacology of galantamine. *Expert Opin Investig Drugs*. déc 2007;16(12):1987-98.
41. REMINYL et génériques (bromhydrate de galantamine): risque de réactions cutanées graves [Internet]. VIDAL. [cité 27 sept 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/18446/reminyl_et_generiques_bromhydrate_de_galantamine_risque_de_reactions_cutanees_graves/
42. Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, Pulte I. Memantine and Cholinesterase Inhibitors: Complementary Mechanisms in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Neurotox Res*. 2013;24(3):358-69.
43. pmhdev. Non-drug interventions for Alzheimer's disease. *PubMed Health* [Internet]. 29 juin 2017 [cité 24 sept 2018]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072539/>
44. Buschert V, Bokde ALW, Hampel H. Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. sept 2010;6(9):508-17.
45. Kavirajan HC. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. 5 nov 2018 [cité 5 nov 2018]; Disponible sur: <http://n.neurology.org/content/benefits-cognitive-motor-intervention-mci-and-mild-moderate-alzheimer-disease>
46. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical Exercise as a Preventive or Disease-Modifying Treatment of Dementia and Brain Aging. *Mayo Clinic Proceedings*. 1 sept 2011;86(9):876-84.
47. Pollack NJ, Namazi KH. The Effect of Music Participation on the Social Behavior of Alzheimer's Disease Patients. *J Music Ther*. 1 mars 1992;29(1):54-67.
48. Hansen N. Brain Stimulation for Combating Alzheimer's Disease. *Front Neurol* [Internet]. 2014 [cité 29 sept 2018];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2014.00080/full>
49. Meddevicetracker [Internet]. [cité 30 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.meddevicetracker.com/>
50. Sperling RA, Dickerson BC, Pihlajamaki M, Vannini P, LaViolette PS, Vitolo OV, et al. Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*. mars 2010;12(1):27-43.
51. Avirame K, Stehberg J, Todder D. Benefits of Deep Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer Disease: Case Series. *J ECT*. juin 2016;32(2):127-33.
52. Ellis JM, Fell MJ. Current approaches to the treatment of Parkinson's Disease. *Bioorg Med Chem Lett*. 15 2017;27(18):4247-55.
53. Comment évolue le traitement de la maladie de Parkinson? - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson.html>
54. Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year

experience. *Eur J Neurol.* févr 2014;21(2):312-8.

55. Chen JJ, Swope DM. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease. *J Clin Pharmacol.* août 2005;45(8):878-94.

56. Hariz M. My 25 Stimulating Years with DBS in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 7(Suppl 1):S35-43.

57. Edwards CA, Kouzani A, Lee KH, Ross EK. Neurostimulation Devices for the Treatment of Neurologic Disorders. *Mayo Clinic Proceedings.* 1 sept 2017;92(9):1427-44.

58. Maladie de Parkinson | Fédération Française de Neurologie [Internet]. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/maladie-de-parkinson>

59. Cookson MR. Chapter 6 - Parkinson's disease. In: Baekelandt V, Lobbestael E, éditeurs. *Disease-Modifying Targets in Neurodegenerative Disorders* [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 25 juill 2018]. p. 157-74. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128051207000075>

60. Parkinson (maladie de) [Internet]. Inserm. [cité 8 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/parkinson-maladie>

61. Market Research Reports, Industry Research Firm, Consulting Services - Transparency Market Research [Internet]. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.transparencymarketresearch.com/>

62. Torres F, Villalon E, Pobleto P, Moraga-Amaro R, Linsambarth S, Riquelme R, et al. Retrospective Evaluation of Deep Transcranial Magnetic Stimulation as Add-On Treatment for Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2015;6:210.

63. Bloem BR, Vries NM de, Ebersbach G. Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 15 sept 2015;30(11):1504-20.

64. Haute Autorité de Santé - Parkinson – Prise en charge non médicamenteuse des troubles moteurs [Internet]. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2646977/fr/parkinson-prise-en-charge-non-medicamenteuse-des-troubles-moteurs

65. Oguh O, Eisenstein A, Kwasny M, Simuni T. Back to the basics: regular exercise matters in parkinson's disease: results from the National Parkinson Foundation QII registry study. *Parkinsonism Relat Disord.* nov 2014;20(11):1221-5.

66. Pharma | Citeline [Internet]. [cité 10 août 2018]. Disponible sur: <https://pharma.id.informa.com/>

67. Cummings J, Lee G, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions.* 1 janv 2018;4:195-214.

68. Clinical Trials in Alzheimer's Disease Are Failing: What Can Be Done? [Internet]. Labiotech.eu. 2018 [cité 25 juill 2018]. Disponible sur: <https://labiotech.eu/alzheimers-disease-clinical-trials/>

69. Delrieu J, Ousset PJ, Vellas B. Gantenerumab for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther.* août 2012;12(8):1077-86.

70. Coman H, Nemeş B. New Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease. *International Journal of Gerontology.* 1 mars 2017;11(1):2-6.

71. Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science.* 19 juill 2002;297(5580):353-6.

72. Steinitz M. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Immunotherapy.* mai 2009;1(3):461-9.

73. Caltagirone C, Ferrannini L, Marchionni N, Nappi G, Scapagnini G, Trabucchi M. The potential protective effect of tramiprosate (homotaurine) against Alzheimer's disease: a review. *Aging Clin Exp Res.* déc 2012;24(6):580-7.

74. Xconomy: Alzheon Files for IPO to Fund Studies of Amyloid Alzheimer's Drug [Internet]. Xconomy. 2018 [cité 9 août 2018]. Disponible sur: <https://www.xconomy.com/boston/2018/03/16/alzheon-files-for-ipo-to-fund-studies-of-amyloid-alzheimers-drug/>
75. AADvac-1 | ALZFORUM [Internet]. [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.alzforum.org/therapeutics/aadvac-1>
76. Sardi SP, Viel C, Clarke J, Treleaven CM, Richards AM, Park H, et al. Glucosylceramide synthase inhibition alleviates aberrations in synucleinopathy models. *Proc Natl Acad Sci USA*. 07 2017;114(10):2699-704.
77. Parkinson's Therapy Affitope Works by Triggering Immune Response to a Protein [Internet]. Parkinson's News Today. [cité 5 oct 2018]. Disponible sur: <https://parkinsonsnewstoday.com/experimental-treatments/affitope-pd01a/>
78. Andrieux K, Couvreur P. Nanomedicine as a promising approach for the treatment and diagnosis of brain diseases: The example of Alzheimer's disease. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 juill 2013;71(4):225-33.
79. Kabanov AV, Gendelman HE. Nanomedicine in the diagnosis and therapy of neurodegenerative disorders. *Progress in Polymer Science*. 1 août 2007;32(8):1054-82.
80. Wilson B, Samanta MK, Santhi K, Kumar KPS, Paramakrishnan N, Suresh B. Poly(n-butylcyanoacrylate) nanoparticles coated with polysorbate 80 for the targeted delivery of rivastigmine into the brain to treat Alzheimer's disease. *Brain Research*. mars 2008;1200:159-68.
81. Mohanraj K, Sethuraman S, Krishnan UM. Development of poly(butylene succinate) microspheres for delivery of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. juill 2013;101(5):840-7.
82. Trapani A, De Giglio E, Cafagna D, Denora N, Agrimi G, Cassano T, et al. Characterization and evaluation of chitosan nanoparticles for dopamine brain delivery. *Int J Pharm*. 31 oct 2011;419(1-2):296-307.
83. Re F, Gregori M, Masserini M. Nanotechnology for neurodegenerative disorders. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 1 sept 2012;8:S51-8.
84. Sahni JK, Doggui S, Ali J, Baboota S, Dao L, Ramassamy C. Neurotherapeutic applications of nanoparticles in Alzheimer's disease. *Journal of Controlled Release*. 10 juin 2011;152(2):208-31.
85. Callaway E. Gene mutation defends against Alzheimer's disease. *Nature News*. 12 juill 2012;487(7406):153.
86. Maladie neurodégénérative : mise en évidence de mutations génétiques impliquées dans la mort des neurones [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.frm.org/urgence/maladie-parkinson-symptomes.html>
87. Pathogenic Lysosomal Depletion in Parkinson's Disease | Journal of Neuroscience [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.jneurosci.org/content/30/37/12535/tab-article-info>
88. Loss of P-type ATPase ATP13A2/PARK9 function induces general lysosomal deficiency and leads to Parkinson disease neurodegeneration | PNAS [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.pnas.org/content/109/24/9611.short>
89. Deverman BE, Pravdo PL, Simpson BP, Kumar SR, Chan KY, Banerjee A, et al. Cre-dependent selection yields AAV variants for widespread gene transfer to the adult brain. *Nat Biotechnol*. févr 2016;34(2):204-9.
90. Katsouri L, Lim YM, Blondrath K, Eleftheriadou I, Lombardero L, Birch AM, et al. PPAR γ -coactivator-1 α gene transfer reduces neuronal loss and amyloid- β generation by reducing β -secretase in an Alzheimer's disease model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 25 oct 2016;113(43):12292-7.
91. Alzheimer's disease could be treated with gene therapy, suggests animal study |

- Imperial News | Imperial College London [Internet]. Imperial News. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.imperial.ac.uk/news/175121/alzheimers-disease-could-treated-with-gene/>
92. AbbVie and Voyager Therapeutics team up for Alzheimer's gene therapy | February 26, 2018 Issue - Vol. 96 Issue 9 | Chemical & Engineering News [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <https://cen.acs.org/articles/96/i9/AbbVie-Voyager-Therapeutics-team-Alzheimers.html>
93. Deverman BE, Ravina BM, Bankiewicz KS, Paul SM, Sah DWY. Gene therapy for neurological disorders: progress and prospects. *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. 10 août 2018 [cité 14 août 2018]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrd.2018.110>
94. Mittermeyer G, Christine CW, Rosenbluth KH, Baker SL, Starr P, Larson P, et al. Long-Term Evaluation of a Phase 1 Study of AADC Gene Therapy for Parkinson's Disease. *Hum Gene Ther.* avr 2012;23(4):377-81.
95. Tai J, Liu W, Li Y, Li L, Hölscher C. Neuroprotective effects of a triple GLP-1/GIP/glucagon receptor agonist in the APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Research.* 1 janv 2018;1678:64-74.
96. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 10 déc 1999;53(9):1937-42.
97. De Felice FG, Lourenco MV, Ferreira ST. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimer's & Dementia.* 1 févr 2014;10(1, Supplement):S26-32.
98. Takamatsu Y, Ho G, Koike W, Sugama S, Takenouchi T, Waragai M, et al. Combined immunotherapy with "anti-insulin resistance" therapy as a novel therapeutic strategy against neurodegenerative diseases. *npj Parkinson's Disease.* 23 janv 2017;3(1):4.
99. Claxton A, Baker LD, Hanson A, Trittschuh EH, Cholerton B, Morgan A, et al. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(3):897-906.
100. Ribarič S. Peptides as Potential Therapeutics for Alzheimer's Disease. *Molecules.* 30 janv 2018;23(2).

SERMENT DE GALIEN

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 instruite 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

RÉSUMÉ en français :

Les maladies neurodégénératives et en particulier les maladies d'Alzheimer et de Parkinson constituent un problème de santé publique majeur. Le vieillissement de la population a entraîné ces dernières années une augmentation sans précédent de la prévalence de ces maladies. Leur charge de morbidité est élevée et leur impact est important sur les aidants. Les coûts directs et indirects pour la société augmentent chaque année de façon considérable. Cette situation est aggravée par l'efficacité limitée des traitements disponibles et l'absence à ce jour de traitements curatifs. La mise à disposition de nouvelles thérapeutiques est une nécessité face aux enjeux humains et économiques posés par ces maladies. Une revue des molécules et des dispositifs médicaux en développement et des axes de recherches concernant ces maladies a été réalisée. Elle met en évidence une volonté de l'industrie pharmaceutique de répondre aux besoins médicaux non satisfaits dans ce domaine avec une réorientation de la stratégie thérapeutique vers des traitements susceptibles de ralentir ou de modifier l'évolution de ces maladies. Les résultats des essais cliniques récents ne sont cependant pas à la hauteur des attentes. En 2017, le taux d'échec des essais cliniques dans la MA a été proche de 100%. Ces échecs ne doivent pas cependant décourager la recherche. Bien au contraire, ce n'est probablement qu'au travers d'une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de ces maladies que pourront de se faire des avancées majeures dans la prise en charge de ces maladies.

TITRE et RÉSUMÉ en anglais :

“Neurodegenerative diseases: How is the pharmaceutical industry dealing with the aging of the world population? Solutions of the past and opportunities of the future”

Neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer and Parkinson's diseases, are a major health problem. These diseases concern more and more patients every year, primarily due to an aging population. The medical and economic burden for the patients, families and the society are greater than ever and raise concerns on a public health level. Available treatments are only symptomatic and have a limited intensity and/or duration of action. This report gives an overview on drugs or medical devices under development and a review of research areas on these neurodegenerative diseases. This review highlights the implication of pharmaceutical industry to answer the unmet medical needs and points out new therapeutic approaches focusing on diseases evolutions. The results of recent clinical trials don't meet the expectations. The failure rate of new drugs candidates in Alzheimer clinical trials approximates 100% in 2017. The challenges for Alzheimer and Parkinson's diseases are still high and so, the failures of recent clinical trials should not stop researches and developments. A better understanding of the diseases physiopathology is required as a basis of new therapies development.

DISCIPLINE :

U.F.R des Sciences Pharmaceutiques

MOTS-CLÉS :

Maladies neurodégénératives, Maladie de Parkinson, Maladie d'Alzheimer, Démence, Industrie pharmaceutique, antiparkinsoniens, anti-Alzheimer

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R :

U.F.R des sciences pharmaceutiques

146 rue Léo Saignat

Case 9 - Bâtiment Pharmacie 1ère tranche rez-de-chaussée

33076 BORDEAUX cedex
