



HAL
open science

La maladie d'Alzheimer : suite au déremboursement des traitements symptomatiques, la prise en charge actuelle et les perspectives d'avenir

Cédric Barone

► To cite this version:

Cédric Barone. La maladie d'Alzheimer : suite au déremboursement des traitements symptomatiques, la prise en charge actuelle et les perspectives d'avenir. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03283117

HAL Id: dumas-03283117

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03283117>

Submitted on 9 Jul 2021

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.

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Cédric Barone**

Né le 15 novembre 1994 à Dax

Le 29 juin 2021

**La maladie d'Alzheimer :
Suite au déremboursement des traitements
symptomatiques, la prise en charge actuelle et les
perspectives d'avenir**

Sous la direction de :

Pr. Véronique Michel

Membres du jury :

Pr. Véronique Michel	Professeur	Président de thèse
Pr. Jean-François Quignard	Professeur	Juge
Dr. Séverine Tocaven	Pharmacien en officine	Juge

Remerciements :

Aux membres du jury,

A ma directrice de thèse le Pr. Véronique Michel, je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce projet. Merci pour vos conseils, votre lecture attentive et pour la pertinence de vos commentaires au cours de la rédaction de ce manuscrit. Je vous remercie aussi pour vos enseignements en pharmacologie que j'ai eu la chance de suivre durant mes études.

Au Pr. Jean-François Quignard, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de faire partie de mon jury de soutenance. Merci également pour les cours de physiologie intéressants et instructifs dont j'ai eu la chance de profiter pendant ma scolarité.

A Séverine Tocaven, merci de m'avoir donné l'opportunité de travailler à vos côtés. Merci pour votre soutien, votre aide et votre gentillesse. Je suis très heureux que vous fassiez aujourd'hui partie de mon jury de thèse et très heureux de pouvoir terminer ma formation en votre présence.

A mes collègues,

Je remercie tous les pharmaciens et préparateurs qui m'ont transmis la passion de ce métier. Merci à Mr Dufrenne et Mme Varache de m'avoir guidé lors de mon stage de 6ème année à la pharmacie Marbotin. Merci à leur équipe de m'avoir si bien accueilli et de m'avoir tant appris.

Merci à Julien d'avoir été à mes côtés durant cette année à la pharmacie Tocaven. Ton soutien et ta compétence m'ont été précieux. Je te souhaite toute la réussite que tu mérites. Merci à Mr Bréhant d'avoir été le premier à me faire confiance et de m'avoir ouvert les portes de sa pharmacie. Merci à toute l'équipe de la pharmacie du Golfe pour les bons moments passés et à venir.

A mes amis,

Merci à tous mes amis d'enfance et surtout à Léa et Jean pour nos rigolades et ces moments de bonheur. Merci de m'avoir permis de recharger les batteries chaque été avant de reprendre la prochaine année d'études. Merci à mes amis du lycée de Borda, Guillaume et Pierre, c'est avec grand plaisir que je vous retrouve dès que je rentre dans les Landes.

A ma famille,

A mes parents, qui ont toujours cru en moi. Merci de m'avoir toujours aidé, c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Merci pour votre présence, vos encouragements constants et pour tout ce que vous faites pour moi depuis toujours. Merci pour votre amour. Aucun mot ne saurait rendre compte de tout ce que vous m'avez donné.

A Marina, merci d'avoir pu partager ces années de fac avec toi ça a été un vrai bonheur. Merci de m'avoir toujours montré le chemin, tu es pour moi un exemple. Je te souhaite tous mes vœux de réussite dans ta pharmacie.

A Léna, merci d'avoir été à mes côtés et de m'avoir supporté pendant cette colocation. Merci pour ton affection et ton énergie.

A mon papi, merci pour ton soutien et tes encouragements. Merci de m'avoir toujours dit « les cinq lettres » avant mes examens.

A ma mamie qui est partie il y a peu, merci pour la joie de vivre et le bonheur que tu m'as apporté. Je pense fort à toi.

Sommaire :

Liste des Figures	6
Liste des Tableaux	6
Table des Annexes	6
Lexique	7
Introduction.....	9
I. La maladie d'Alzheimer	11
A. Epidémiologie.....	11
B. Facteurs de risques.....	11
1) Facteurs de risques non modifiables.....	11
2) Facteurs de risques modifiables.....	12
C. Pathogenèse de la maladie d'Alzheimer	13
1) Hypothèse de la cascade amyloïde	14
2) Hypothèse cholinergique	16
3) Hypothèse glutamatergique.....	18
D. Tableau clinique	20
1) Symptômes.....	20
2) Complications	22
a) Dénutrition	22
b) Incontinence urinaire	22
c) Troubles de la marche	22
3) Diagnostic	22
a) Recommandations.....	22
b) Evolution des critères diagnostiques	23
c) Utilisation de biomarqueurs.....	24
d) Utilisation de la génétique	24
II. Quels traitements aujourd'hui ?	26
A. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	27
1) Présentation	27
2) Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'ACHé	28
3) Effets indésirables imputables aux inhibiteurs de l'ACHé	31
4) Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses.....	32

B.	Bloqueur du canal des récepteurs NMDA : la mémantine.....	33
1)	Présentation	33
2)	Mécanisme d'action de la mémantine.....	34
3)	Effets indésirables imputables à la mémantine	37
C.	Traitements médicamenteux non spécifiques.....	38
1)	Anxiolytiques.....	38
2)	Hypnotiques	39
3)	Antidépresseurs.....	39
4)	Antipsychotiques.....	39
D.	Déremboursement des médicaments anti-Alzheimer.....	40
1)	Généralités	40
2)	Evolution de la position de la commission de la Transparence de la HAS	41
a)	Avis de la commission de la transparence sur les inhibiteurs de l'ACHé.....	41
b)	Avis de la commission de la transparence sur la mémantine	42
3)	Mise en application du déremboursement.....	43
4)	Impact du déremboursement des médicaments anti-Alzheimer	44
E.	Prise en charge non médicamenteuse	45
1)	La stimulation cognitive	45
2)	L'Art-thérapie	46
3)	La musicothérapie	46
4)	L'aromathérapie.....	46
5)	La luminothérapie	46
6)	Le jardin thérapeutique.....	47
III.	Quelles sont les perspectives pour demain ?	48
A.	Les essais thérapeutiques dans la MA.....	48
1)	Généralités	48
a)	Essais précliniques.....	48
b)	Essais cliniques	49
2)	Spécificités du protocole des essais cliniques dans la MA	49
a)	Critères d'inclusion des patients	50
b)	Critères de jugement de l'étude clinique	51
B.	Les immunothérapies dans le traitement de la MA.....	55
1)	Généralités	55
a)	Immunothérapie active	55
b)	Immunothérapie passive.....	56
2)	Les immunothérapies anti-A β	57

a)	Pourquoi cibler le peptide A β ?	57
b)	Mécanisme d'action des anticorps anti-A β	58
c)	Les immunothérapies anti-A β en développement clinique	60
d)	Manque d'efficacité des immunothérapies anti-A β	75
e)	Explications sur le manque d'efficacité des immunothérapies anti-A β	75
3)	Les immunothérapies anti-Tau	76
a)	Pourquoi cibler la protéine Tau ?	76
b)	Mécanisme d'action des anticorps anti-Tau	79
c)	Les immunothérapies anti-Tau en développement clinique	80
d)	Conclusion sur les immunothérapies anti-Tau	88
4)	Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV)	88
a)	Propriétés des IgIV	88
b)	Résultats d'études cliniques sur les IgIV	89
5)	Les immunothérapies ciblant la neuroinflammation	89
a)	Pourquoi cibler la neuroinflammation ?	89
b)	Immunothérapies anti-neuroinflammation en développement clinique	90
c)	Conclusion sur les immunothérapies ciblant la neuroinflammation	92
C.	Autres thérapies en développement clinique avancé dans la MA	92
	Conclusion	101
	Annexes	103
	Bibliographie	107
	Serment de Galien	119

Liste des Figures :

Figure 1 : Principales lésions retrouvées dans la MA.....	14
Figure 2 : Schéma représentant une synapse cholinergique	17
Figure 3 : Schéma représentant une synapse glutamatergique	19
Figure 4 : Gènes impliqués dans la maladie d'Alzheimer.....	26
Figure 5 : Potentialisation de la transmission cholinergique par les inhibiteurs de l'AChE.....	29
Figure 6 : Récepteurs NMDA au repos.....	35
Figure 7 : Activation des Récepteurs NMDA.....	36
Figure 8 : Hyperactivation pathologique des Récepteurs NMDA	36
Figure 9 : Mécanisme d'action de la mémantine.....	37
Figure 10 : Evolution des biomarqueurs du LCR au cours de la MA	52
Figure 11 : Mécanismes d'action supposés des anticorps anti-A β	59
Figure 12 : ARIA-E et ARIA-H à l'IRM après administration d'une immunothérapie anti-A β	67

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Récapitulatif des vaccins thérapeutiques anti-A β	64
Tableau 2 : Récapitulatif des anticorps monoclonaux anti-A β	73
Tableau 3 : Récapitulatif des vaccins thérapeutiques anti-Tau	82
Tableau 4 : Récapitulatif des anticorps monoclonaux anti-Tau.....	86
Tableau 5 : Récapitulatif d'études cliniques de phase III dans le traitement de la MA	98

Liste des Annexes :

Annexe 1 : MMSE (Mini Mental Score Examination)	103
Annexe 2 : Echelle ADL (Activities of Daily Living).....	105
Annexe 3 : IADL (Instrumental Activities of Daily Living).....	106

Lexique :

A β : β -amyloïde
ACh : Acétylcholine
AChE : Acétylcholine Estérase
ADAS : Alzheimer Disease Assessment Scale
ADAS-Cog : Alzheimer Disease Assessment Scale - Cognitive subscale
ADCS-ADL : Alzheimer Disease Cooperative study - Activities of Daily Living Severe scale
ADCOMS : Alzheimer Disease Composite Score
ADL : Activities of Daily Living
ADRDA : Alzheimer Disease and Related Disorders Association
AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
APOE : Apolipoprotéine E
APP : Précurseur de la Protéine Amyloïde
ARIA : Amyloid-related imaging abnormalities
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
BHE : Barrière Hématoencéphalique
BuChE : ButyrylCholinEstérase
CAA : Angiopathie Amyloïde Cérébrale
CDR : Clinical Dementia Rating
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
CGIC : Clinical Global Impression of Change
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
DNFs : Dégénérescences neurofibrillaires
DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
ECG : Electrocardiogramme
EEG : Electroencéphalogramme
EI : Effets Indésirables
FDA : Food and Drug Administration
GDS : Global Deterioration Scale
HAS : Haute Autorité de Santé
IADL : Instrumental Activities of Daily Living
IgIV : Immunoglobines intraveineuses
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
MA : maladie d'Alzheimer
MAI : Maladie Auto-Immune
MMSE : Mini Mental Score Examination
MoCA : Montreal Cognitive Assessment
NIA-AA : National Institute of Aging-Alzheimer's Association
NINCDS : National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NPI : Inventaire neuropsychiatrique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PET : Tomographie par Emission de Positons
PIB : Produit Intérieur Brut
QOL-AD : Quality of Life – Alzheimer Disease
RAGE : Receptor for advanced glycation end-products
SMR : Service Médical Rendu
SNC : Système Nerveux Central
Tau : Tubulin Associated Unit
TCL : Trouble Cognitif Léger
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TVA : Taxe sur la Valeur Ajoutée
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Introduction :

Avec l'augmentation de l'espérance de vie et l'accélération du vieillissement de la population dans les pays industrialisés, nous assistons à un essor des maladies liées à l'âge. Parmi elles, nous pouvons observer une augmentation des maladies cognitives et notamment de la maladie d'Alzheimer (MA). Elle est la principale cause de démence chez les personnes âgées. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative (atteinte cérébrale progressive conduisant à la mort neuronale) caractérisée par une perte progressive de la mémoire et de certaines fonctions intellectuelles conduisant à des répercussions dans les activités de la vie quotidienne et notamment une perte d'autonomie.

Près d'un siècle après sa découverte par un médecin allemand dont elle porte le nom, la maladie d'Alzheimer atteint aujourd'hui près de 35 millions de personnes à travers le monde (1), dont 1,3 millions de cas recensés en France en 2020 (2). Mais cette pathologie touche en réalité bien plus largement la population si l'on prend en compte les aidants.

Les troubles de la mémoire forment le symptôme le plus fréquent de la MA. Ils doivent être associés à un autre trouble des fonctions cognitives pour que le diagnostic de maladie d'Alzheimer puisse être évoqué. Il peut s'agir :

- de troubles du langage (aphasie) ;
- de difficultés à effectuer certains gestes (apraxie) ;
- de la perte de la reconnaissance des objets ou des personnes (agnosie) ;
- de la perte des fonctions exécutives, c'est-à-dire de la capacité à adapter son comportement à un contexte donné.

La symptomatologie s'aggrave dans le temps mais la vitesse d'évolution de la maladie est variable d'un individu à l'autre.

Les causes précises de la maladie ne sont pas identifiées, mais les travaux de recherche permettent de mieux en connaître les mécanismes biologiques. Sur le plan physiopathologique, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par l'association de deux lésions cérébrales : les dépôts extracellulaires de protéine bêta-amyloïde (A β) et les dépôts intracellulaires de protéine Tau (Tubulin Associated Unit). Ces lésions vont progresser au fil du temps dans l'ensemble du cortex cérébral, expliquant la progression des troubles et la perte d'autonomie progressive.

En dépit des recherches menées depuis plus d'un siècle la MA demeure encore aujourd'hui une maladie incurable. L'arsenal thérapeutique actuel comprend deux classes pharmacologiques, d'une part les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, rivastigmine et galantamine) et d'autre part un bloqueur du canal des récepteurs NMDA (mémantine). Ces molécules ne constituent pas un traitement curatif car si elles peuvent ralentir la progression de la pathologie, elles ne permettent pas aux patients de recouvrer les fonctions cognitives perdues. De plus elles peuvent provoquer des effets indésirables graves chez certains d'entre eux. C'est en grande partie ce qui a entraîné le déremboursement de ces quatre molécules à l'été 2018. Aujourd'hui les prises en charge non pharmacologiques sont encouragées par les autorités de santé. Elles visent à stimuler les capacités cognitives et motrices du malade ainsi qu'à atténuer l'anxiété, le stress et les changements d'humeur.

La fréquence et la gravité de cette pathologie, ainsi que les projections pour les prochaines années, justifient pleinement les investissements majeurs de l'industrie pharmaceutique et de la recherche académique afin de découvrir un traitement efficace.

La piste la plus explorée ces dernières années est l'immunothérapie. Cette technique s'appuie sur des anticorps, administrés ou alors produits par le patient, afin d'éliminer les formes pathologiques de la protéine Tau et la protéine A β . Jusqu'à maintenant l'immunothérapie peine à démontrer une efficacité dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Pour autant des études cliniques sont toujours en cours et d'autres cibles impliquées dans la maladie d'Alzheimer sont visées comme la neuroinflammation. A côté des immunothérapies d'autres traitements prometteurs sont en cours de développement et certains ont atteint la phase la plus avancée d'études cliniques.

I. La maladie d'Alzheimer

A. Epidémiologie

En France, près de 900000 personnes étaient atteintes de la maladie d'Alzheimer en janvier 2015 (3), et on estime à 1,3 millions le nombre de malades en 2020, un chiffre qui pourrait atteindre 1,75 millions en 2030 avec l'augmentation de l'espérance de vie, selon l'Inserm. Les personnes touchées par la maladie sont en réalité bien plus nombreuses car, si l'on prend en compte les aidants, près de 3 millions de personnes sont concernés par la maladie. Chaque année près de 225 000 nouveaux cas sont diagnostiqués en France, mais ce chiffre est sous-évalué (3).

Les femmes semblent plus exposées que les hommes, elles représentent 60% des cas contre 40% pour les hommes (2). Ce décalage s'explique notamment par la différence d'espérance de vie. En France, une femme née en 2019 vivrait en moyenne 85,6 ans et un homme 79,7 ans, selon l'Insee. Or la prévalence de la maladie croît de façon exponentielle avec l'âge. Ainsi après 65 ans, la fréquence de la maladie est de 2 à 4 % mais ce chiffre s'élève rapidement à 15% de la population après 80 ans (2).

Les estimations de l'OMS présentent 50 millions de personnes atteintes par une forme de démence à travers le monde, et parmi elles la maladie d'Alzheimer est la forme la plus répandue (70%). Ce chiffre devrait tripler en 2050 du fait du vieillissement de la population, et ainsi atteindre 131,5 millions de personnes (1). Dans les prochaines années, une importante augmentation de la prévalence des démences est attendue dans les pays en voie de développement, qui vont être confrontés à leur tour à l'accroissement de l'espérance de vie de leur population avec les comorbidités qui y sont associés (hypertension artérielle, diabète ...)

Le rapport mondial 2018 de l'organisation Alzheimer's Disease International estime à 850 milliards d'euros le coût annuel de la maladie dans le monde, soit plus de 1 % du PIB mondial. Cette somme devrait doubler à l'horizon 2030 au vu des prévisions du nombre de cas.

En France, seule la moitié des malades est diagnostiquée, et à peine plus d'un tiers bénéficie d'une prise en charge pour affection de longue durée, selon le ministère de la santé. Une étude de la Fondation Médéric Alzheimer évaluait en 2015 à 5,3 milliards d'euros par an les coûts médicaux et paramédicaux de la maladie (4). Cette somme recouvre le diagnostic, les soins annexes et surtout les hospitalisations liées aux complications (chutes, malnutrition, dépression).

B. Facteurs de risques

Les facteurs de risques de développer une maladie d'Alzheimer peuvent être séparés en deux catégories : les facteurs de risques non modifiables et les facteurs de risques modifiables.

1) Facteurs de risques non modifiables

Le principal facteur de risque de la maladie est l'âge. En effet plus l'âge augmente, plus la probabilité de développer une maladie d'Alzheimer augmente. Ceci est vrai pour la majorité des démences cognitives qui sont des atteintes du sujet âgé. Chez la plupart des patients, les symptômes commencent à se manifester à partir de 65 ans. L'incidence de la maladie ne fait qu'augmenter après 65 ans et atteint un pic autour de 80 ans.

Dans certains cas, les symptômes peuvent apparaître plus tôt, autour de 45 ans. Il s'agit alors de formes familiales héréditaires qui sont des formes rares de la maladie.

Le sexe fait également partie de ces facteurs non modifiables. Ainsi la maladie d'Alzheimer touche plus les femmes que les hommes, avec deux fois plus de femmes que d'hommes atteintes de la maladie. Ce constat s'explique car l'espérance de vie des femmes est plus importante que celle des hommes. Ainsi il y a davantage de femmes qui développent des pathologies liées à l'âge telle que la MA. Il pourrait y avoir une autre explication qui est qu'au 20e siècle, les femmes faisaient moins d'études que les hommes. Cette plus faible stimulation intellectuelle est un facteur de risque modifiable de MA qui sera détaillé par la suite.

Le dernier facteur de risque non modifiable est la génétique. Le risque de développer la maladie est multiplié par 1,5 si un parent du premier degré est touché, et même par 2 si au moins deux le sont. L'apparition tardive et habituelle de la maladie est due à l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux, et dans la majorité des cas l'étiologie n'est pas connue. Mais il existe également des formes familiales rares de la maladie. Ces formes représentent entre 1,2 et 2% des cas et les symptômes apparaissent plus précocement que dans la maladie idiopathique, souvent vers 30-50 ans. Trois gènes porteurs de mutations ont été identifiés comme responsables de ces formes à transmission autosomique dominante de la maladie. Il s'agit du gène précurseur de la protéine amyloïde (APP) et des gènes codant pour la préséniline 1 (PSEN1) et la préséniline 2 (PSEN2) :

-Le gène PSEN1 est situé sur le chromosome 14 et il est responsable de la production de la préséniline 1. Ce gène est le plus souvent retrouvé muté dans les formes familiales d'Alzheimer. La mutation E280A est la plus courante sur ce gène. La maladie se déclare la plupart du temps avant 40 ans chez les patients porteurs de cette anomalie génétique.

-Le gène APP sur le chromosome 21 est responsable de la production de la protéine A β . Il est le deuxième gène incriminé en termes de fréquence dans le développement de formes familiales. Des duplications du gène APP ont été identifiées, et elles entraînent alors une augmentation de la production de la protéine A β .

-Le gène PSEN2 est localisé sur le chromosome 1 et il code pour la préséniline 2. Une mutation sur ce gène entraîne une forme de la maladie où la survenue des symptômes est plus tardive, souvent entre 45 et 65 ans.

Il existe également des mutations sur d'autres gènes qui peuvent représenter des facteurs de risque de développer la maladie, sans pour autant être un facteur de causalité de la maladie. C'est le cas par exemple pour le gène APOE qui code pour l'apolipoprotéine E, dont le rôle dans la maladie sera détaillé par la suite.

2) Facteurs de risques modifiables

Parmi les facteurs de risques modifiables, sont retrouvés les facteurs de risques cardiovasculaires comme le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité, le tabagisme, la sédentarité qui, s'ils ne sont pas correctement pris en charge, sont associés à une survenue plus fréquente de la maladie, bien que les mécanismes en cause ne soient pas connus à ce jour.

Le risque de développer une démence est plus important chez les patients souffrant de diabète de type 2 (5). Le diabète est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires via l'impact négatif de l'hyperglycémie chronique au niveau micro- et macro-vasculaire. C'est un facteur de risque d'AVC que l'on retrouve fréquemment à l'origine des démences vasculaires. Or les symptômes de démence correspondent souvent à des formes mixtes de démence d'origine cognitive et vasculaire.

D'autres facteurs de risques modifiables existent, comme par exemple la dépression, l'isolement social, et un faible niveau d'instruction. En effet, le fait d'avoir réalisé des études, d'avoir eu une activité professionnelle stimulante ainsi qu'une vie sociale active semblent être des facteurs protecteurs contre l'apparition de la maladie. Ces facteurs semblent retarder l'apparition des premiers symptômes ainsi que leur sévérité. Le cerveau bénéficierait alors d'une réserve cognitive qui permettrait de compenser, au début de la maladie, la fonction des neurones perdus (2).

C. Pathogenèse de la maladie d'Alzheimer

La MA est une maladie neurodégénérative complexe qui se traduit par une destruction progressive et irréversible des cellules nerveuses dans certaines régions du cerveau. Les causes de l'apparition de la maladie restent à ce jour insuffisamment connues, et les mécanismes d'apparition des lésions ne sont pas totalement élucidés. Examiné après leur décès, le cerveau des patients atteints de MA porte deux types de lésions : les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Chacune de ces lésions est associée à une protéine : le peptide β -amyloïde pour les dépôts amyloïdes, et la protéine tau phosphorylée pour les dégénérescences neurofibrillaires (Figure1) (6). L'hypothèse selon laquelle l'accumulation de la protéine $A\beta$ est l'événement central de la pathogenèse de la MA a été initialement proposée en 1991 par plusieurs groupes de chercheurs.

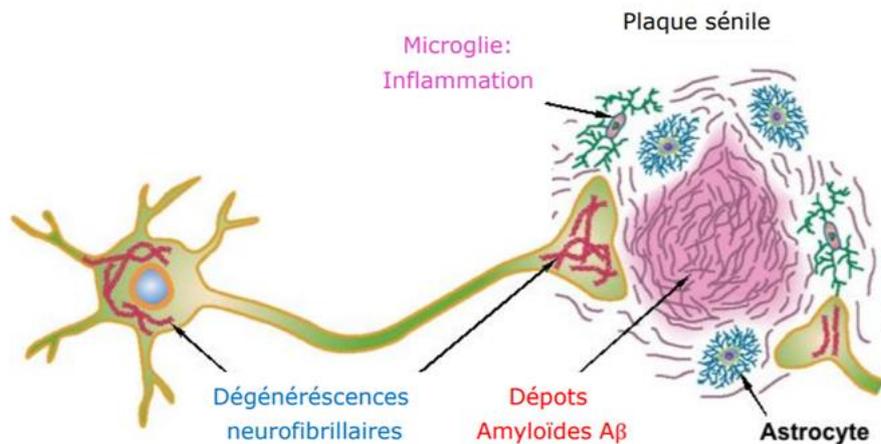


Figure 1 : Principales lésions retrouvées dans la maladie d'Alzheimer (6)

Le cerveau d'un patient atteint de maladie d'Alzheimer (MA) présente des plaques séniles extracellulaires composées de protéines amyloïdes β et des dégénérescences neurofibrillaires (DNFs) composées de protéines Tau. Le microenvironnement des neurones comprend des cellules microgliales et des astrocytes qui compose la microglie.

1) Hypothèse de la cascade amyloïde

L'hypothèse de la « cascade amyloïde » est la théorie la plus répandue de la pathogénèse de la MA. La protéine β -amyloïde est naturellement présente dans le cerveau mais elle peut s'accumuler au cours des années suite à différents facteurs génétiques et environnementaux. La production de la protéine β -amyloïde est due au clivage séquentiel de l'APP (Précurseur de la Protéine Amyloïde) par les enzymes β - et γ -sécrétases dans le cerveau. L'accumulation des formes pathologiques de la protéine β -amyloïde s'explique par un déséquilibre entre sa production et son élimination.

La génétique soutient fortement le rôle central de la protéine A β car la plupart des mutations génétiques impliquées dans l'apparition de la MA touchent le métabolisme de la protéine A β et entraînent une surproduction relative de la protéine β -amyloïde. Inversement, une mutation APP faux-sens (A673T) entraîne une diminution à vie du clivage de l'APP par la β -sécrétase conférant un risque réduit d'apparition de la MA (7).

Cette accumulation de protéines β -amyloïde aboutit à la formation de dépôts amyloïdes. Aussi appelés plaques séniles, ce sont des agrégations extracellulaires de protéines β -amyloïde de 40 (Ab40) ou 42 acides aminés (Ab42), qui sont donc les sous-produits du métabolisme de l'APP. La protéine Ab42 est plus abondante que l'Ab40 dans ces plaques car elle est moins soluble et va donc plus facilement s'accumuler (8).

Les dépôts amyloïdes ne suivent pas toujours un même schéma de progression, mais globalement ils se développent d'abord dans l'isocortex et ce n'est qu'après qu'ils affectent les structures subcorticales. Des études d'imagerie moléculaire utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) montrent que l'accumulation de protéine A β atteint un plateau avant que l'atrophie cérébrale ne puisse être identifiée à l'IRM et avant l'apparition de symptômes cognitifs (9).

Selon l'hypothèse de la "cascade amyloïde" l'accumulation de ce peptide amyloïde, et donc la formation des dépôts amyloïdes, induit une toxicité pour les cellules nerveuses via différents mécanismes.

Tout d'abord la protéine A β est capable d'inhiber la glutamine synthétase. Cette enzyme dégrade le glutamate en glutamine à l'intérieur des cellules gliales (cellules formant l'environnement des neurones). Ainsi devant l'accumulation de la protéine A β , les concentrations cérébrales de glutamate augmentent entraînant une hyperstimulation des récepteurs glutamatergiques NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Physiologiquement la stimulation de ces récepteurs NMDA par le glutamate est impliquée dans les processus de mémoire et d'apprentissage. En revanche la stimulation prolongée de ces récepteurs peut se révéler toxique, pouvant même entraîner la mort du neurone. De plus le glutamate potentialise la neurotoxicité du peptide A β puisque la stimulation des récepteurs NMDA provoque aussi une surexpression d'APP et donc une augmentation de la synthèse de peptide A β (10).

L'accumulation de la protéine A β entraîne la phosphorylation d'une protéine de structure des neurones, la protéine Tau. Celle-ci est d'origine axonale et joue un rôle important dans la stabilisation des microtubules. Ces filaments permettent la communication des neurones entre eux. Une fois phosphorylée, la protéine Tau se polymérise à l'intérieur du neurone formant des amas appelés dégénérescences neurofibrillaires (11). Sous cette forme, la protéine Tau ne peut plus interagir avec les microtubules, perturbant ainsi les différents influx nerveux. A terme, cette dégénérescence neurofibrillaire (ou « maladie tau ») se traduit par un dysfonctionnement synaptique et aboutit à la mort du neurone (11).

Ce processus est très lent et prend plusieurs dizaines d'années à s'établir avant que des symptômes de la maladie n'apparaissent. Des études par PET scan ont montré que les modèles spatiaux de liaison au traceur Tau sont étroitement liés aux modèles de neurodégénérescence à l'IRM et à la présentation clinique chez les patients atteints de MA (12).

La maladie Tau commence typiquement dans l'allocortex du lobe temporal médian (cortex entorhinal et hippocampe) avant de se propager dans l'iso cortex. Cette évolution a son importance dans la symptomatologie de la maladie, car dans un premier temps, les aires sensorielles, motrices, et visuelles sont épargnées. Les pertes neuronales et synaptiques se font en parallèle de la formation des dépôts neurofibrillaires. Par conséquent les symptômes et la sévérité de la maladie d'Alzheimer sont d'avantage corrélés aux dépôts neurofibrillaires plutôt qu'au plaques séniles amyloïdes (13).

Formulée au début des années 1990, l'hypothèse de la « cascade amyloïde » reste valide mais elle s'est peu à peu étoffée et complexifiée avec les résultats de la recherche. La protéine A β dans les plaques séniles était initialement considérée comme essentielle au développement de la MA, mais il semble désormais que les oligomères A β solubles soient les formes les plus pathologiques. En effet des oligomères A β purifiés et appliqués sur des neurones *in vitro* provoquent un dysfonctionnement synaptique, endommagent les épines dendritiques et provoquent la mort neuronale (14). Les oligomères induisent également une hyperphosphorylation de la protéine Tau et provoquent une dystrophie neuritique dans les neurones en culture (15). Les plaques peuvent donc agir comme un « réservoir » à partir duquel les oligomères amyloïdes diffusent, ou peuvent même agir comme un mécanisme protecteur séquestrant les A β toxiques jusqu'à ce qu'elles atteignent un point de saturation physiologique (16). De plus, une proportion importante de personnes âgées meurt en présentant un dépôt significatif de protéine A β sans pour autant avoir présenté de symptômes. Cela montre que ce dépôt amyloïde seul n'est pas suffisant pour induire une démence à MA.

Enfin, chez des patients présentant une amylose asymptomatique, le rapport « oligomère soluble A β / A β sous forme de plaque » peut être plus faible que chez des patients atteints de démence à MA. Cela vient soutenir le concept selon lequel les plaques peuvent agir comme un réservoir protecteur (16).

De nombreux éléments suggèrent également que le système immunitaire joue un rôle essentiel dans la pathogénèse de la MA. L'autopsie du cerveau d'un patient atteint par la MA présente des signes d'inflammation soutenue. De plus, la microglie inflammée est localisée de façon conjointe avec les plaques amyloïdes. Dans la phase précoce de la MA, l'activation microgliale peut jouer un rôle protecteur en essayant d'éliminer la protéine A β . Cependant lorsque celle-ci s'accumule de manière excessive, les signaux pro-inflammatoires sont activés, ce qui endommage encore d'avantage les neurones et peut aggraver la maladie (17).

2) Hypothèse cholinergique

La pathogénèse de la MA fait intervenir deux principaux phénomènes : d'une part l'accumulation de protéine A β au sein du liquide céphalo-rachidien (LCR) à l'extérieur des neurones : ce peptide neurotoxique entraîne une diminution de la libération et de la synthèse de l'acétylcholine (ACh) à l'intérieur de la fente synaptique ; et d'autre part la formation de protéines tau hyperphosphorylées à l'intérieur du neurone qui perturbe la plasticité neuronale. Ces deux processus ont pour conséquence un dysfonctionnement de la transmission cholinergique, provoquant notamment des troubles cognitifs.

L'ACh est un neurotransmetteur qui permet le passage d'un influx nerveux d'un neurone à l'autre au niveau des synapses. Il s'agit d'un neuromédiateur excitateur très répandu dans l'ensemble du système nerveux central (SNC), il joue un rôle important dans les fonctions cognitives mais aussi dans l'activité musculaire et les fonctions végétatives comme la digestion.

L'ACh est un ester produit par l'enzyme choline acétyltransférase (CAT), celle-ci déplace un groupement acétyl de l'acétyl-coenzyme A (Acétyl CoA) vers une molécule de choline, issue de l'alimentation et d'une synthèse hépatique permanente. L'ACh ainsi synthétisée est stockée dans des vésicules à l'intérieur des terminaisons nerveuses présynaptiques, de façon à ce qu'elle soit libérée dans la fente synaptique lorsque le neurone présynaptique reçoit un influx (ou potentiel d'action PA). Dans la fente synaptique, la plupart des molécules d'ACh se lie à des récepteurs (R) présents sur la membrane du neurone post-synaptique afin de transmettre l'influx et donc l'information nerveuse. Les récepteurs post-synaptiques sensibles à l'action de l'ACh, ou récepteurs cholinergiques, sont classés en deux types : les récepteurs muscariniques d'un côté, et les récepteurs nicotiques de l'autre.

Une fois que l'ACh a transmis l'influx nerveux au neurone post-synaptique, elle se dissocie spontanément de son récepteur, puis elle est dégradée par l'acétylcholine estérase (AChE) présente dans la fente synaptique. Cette enzyme hydrolyse alors l'ACh pour libérer une molécule de choline et former de l'acide acétique à partir du groupement acétyl, qui seront ensuite recyclés à l'intérieur du neurone présynaptique afin de reformer à nouveau de l'ACh. Tout ceci est schématisé sur la Figure 2 (18)

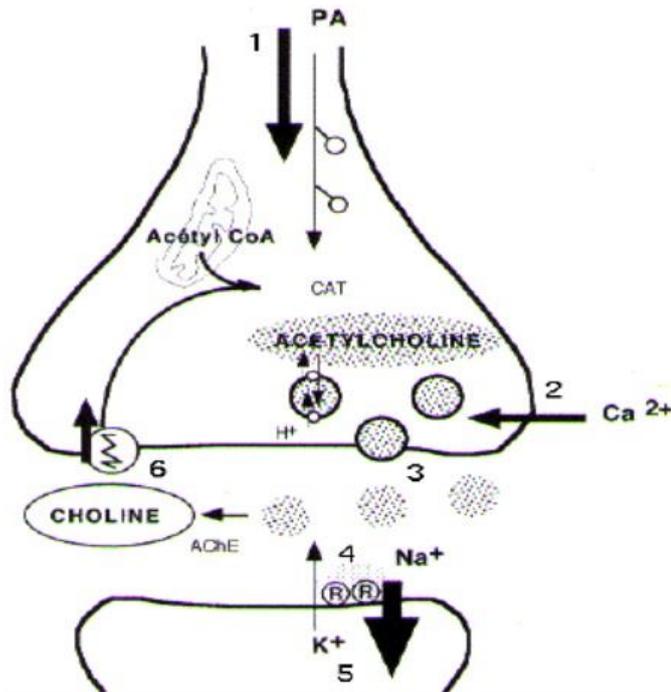


Figure 2 : Schéma représentant une synapse cholinergique (18)

L'acétylcholine (ACh) est synthétisée par une enzyme, la choline acétyltransférase (CAT) à partir d'un groupement acétyl et d'un résidu de choline. Elle est ensuite stockée dans des vésicules dans la terminaison nerveuse présynaptique. La transmission de l'influx nerveux au sein d'une synapse cholinergique s'effectue en suivant différentes étapes :

- 1 Le neurone présynaptique reçoit un potentiel d'action (PA)
- 2 Influx d'ions Calcium (Ca²⁺) dans le neurone présynaptique
- 3 Les vésicules libèrent l'ACh dans la fente synaptique
- 4 L'ACh se lie à un récepteur nicotinique sur le neurone postsynaptique
- 5 Influx d'ions sodium (Na⁺) dans le neurone postsynaptique ce qui constitue la transmission du message nerveux
- 6 L'ACh se dissocie de son récepteur puis est dégradée par l'acétylcholinestérase (AChE), présente dans la fente synaptique, en choline et en acide acétique qui seront captés et recyclés dans le neurone présynaptique.

L'hypothèse cholinergique » de la MA s'appuie sur le postulat que la symptomatologie de la MA est due à un dysfonctionnement de la voie cholinergique. La région du cerveau où l'on retrouve le plus de neurones cholinergiques est le noyau basal cholinergique (ou noyau basal de Meynert), or des études neuropathologiques ont démontré que cette région cérébrale subissait une grande perte neuronale dans les cas de MA. Grâce à la neuroimagerie, les chercheurs ont mis en évidence une atrophie cérébrale du noyau basal de Meynert avec plus de 75% de neurones cholinergiques perdus chez les patients atteints de la MA, mais aussi chez les sujets souffrant de troubles cognitifs légers (19). Ceci conforte « l'hypothèse cholinergique » en soulignant l'implication précoce du système cholinergique dans la physiopathologie de la MA.

Afin de mettre en évidence le rôle fondamental de l'ACh dans la pathogénèse de la MA, des études précliniques chez l'animal ont montré que l'utilisation d'antagonistes cholinergiques, bloquant des récepteurs cholinergiques, provoquaient chez le sujet des troubles de la mémoire, premiers symptômes de la MA (20).

De la même manière, les médicaments ayant des effets indésirables anticholinergiques sont bien connus pour leur potentiel à induire des troubles neuropsychiatriques, tels que des hallucinations, et plus particulièrement chez la personne âgée plus sensible à ce genre d'évènement indésirable.

Le déclin des concentrations cérébrales d'ACh retrouvé chez les patients atteint par la MA s'explique par la dégénérescence des neurones cholinergiques et la diminution de l'activité de l'enzyme synthétisant l'ACh. Nous pouvons alors observer chez ces patients une réduction significative du nombre de récepteurs cholinergiques nicotiniques (jusqu'à 50%), d'où une altération de la neurotransmission cholinergique dans la MA (21). Les concentrations cérébrales en ACh se réduisent continuellement au fur et à mesure de l'évolution de la MA, et les déficits cholinergiques deviennent alors importants dans les stades modérés de la maladie.

Cependant les principaux troubles de la pathologie n'apparaissent pas dès les premières lésions cérébrales. L'histoire naturelle de la MA passe par une phase préclinique asymptomatique où les différentes lésions cérébrales sont déjà apparues, mais où le patient ne souffre d'aucun symptôme. Ceci s'explique par une régulation compensatoire endogène, qui passe notamment par la surstimulation de l'enzyme choline acétyltransferase, synthétisant alors davantage d'ACh afin de compenser l'augmentation des dommages que subit le système cholinergique. Malheureusement, ce système compensatoire s'épuise avec la progression de la maladie (environ 10 à 15 ans), et c'est à ce moment que les premiers troubles de la mémoire apparaissent. Les chercheurs se sont alors concentrés sur des molécules capables de rétablir la neurotransmission cholinergique en visant la dégradation de l'ACh, et c'est ainsi que les inhibiteurs de l'AChE ont été développés. Néanmoins la voie cholinergique n'est pas l'unique voie de communication altérée car la voie glutamatergique est aussi impliquée dans la pathogénèse de la MA.

3) Hypothèse glutamatergique

Comme décrit précédemment, la physiopathologie de la MA repose sur l'accumulation de peptide A β au sein du LCR soit sous forme insoluble (plaques séniles), soit sous forme d'oligomères solubles. Ce sont principalement les oligomères A β solubles qui sont à l'origine des dysfonctionnements synaptiques retrouvés dans la MA, et notamment de l'altération de la signalisation glutamatergique. Ceci représente le fondement de « l'hypothèse glutamatergique » qui propose qu'une altération de la voie de transmission glutamatergique serait responsable de troubles cognitifs voire à long terme de mort neuronale.

Le glutamate est un neurotransmetteur exciteur, il est présent dans 70% des synapses excitatrices du SNC, en particulier au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral (10). Celui-ci permet la transmission de messages d'un neurone à l'autre via des synapses, comme l'ACh. Le glutamate est un acide aminé, il est synthétisé dans les mitochondries des neurones suivant deux voies : soit par une transamination de l'alpha-cétoglutarate (un métabolite du cycle de Krebs mitochondrial), soit par une désamination de la glutamine par l'enzyme glutaminase. Il est ensuite stocké dans des vésicules à l'intérieur de neurones glutaminergiques. Les récepteurs post-synaptiques sensibles à l'action du glutamate sont les récepteurs glutamatergiques. Parmi eux, il existe des récepteurs métabotropes (de type récepteurs couplés aux protéines G, dont on ne parlera pas ici), et des récepteurs ionotropes (qui sont des récepteurs-canaux) : les récepteurs AMPA, NMDA et kaïnate. A l'arrivée d'un influx nerveux au neurone présynaptique, le glutamate stocké à l'intérieur des vésicules est libéré au sein de la fente synaptique et va se lier aux récepteurs glutamatergiques présents sur la membrane du neurone post-synaptique, ce qui constitue la transmission d'un message.

Les molécules de glutamate qui ne se fixent pas aux récepteurs sont alors métabolisées dans les cellules gliales voisines (cellules formant l'environnement des neurones). A l'intérieur de ces cellules, c'est l'enzyme glutamine synthétase qui dégrade le neurotransmetteur grâce à l'ajout d'un groupement amine transformant alors le glutamate en glutamine. Tout ceci est schématisé sur la Figure 3 (22) ci-dessous.

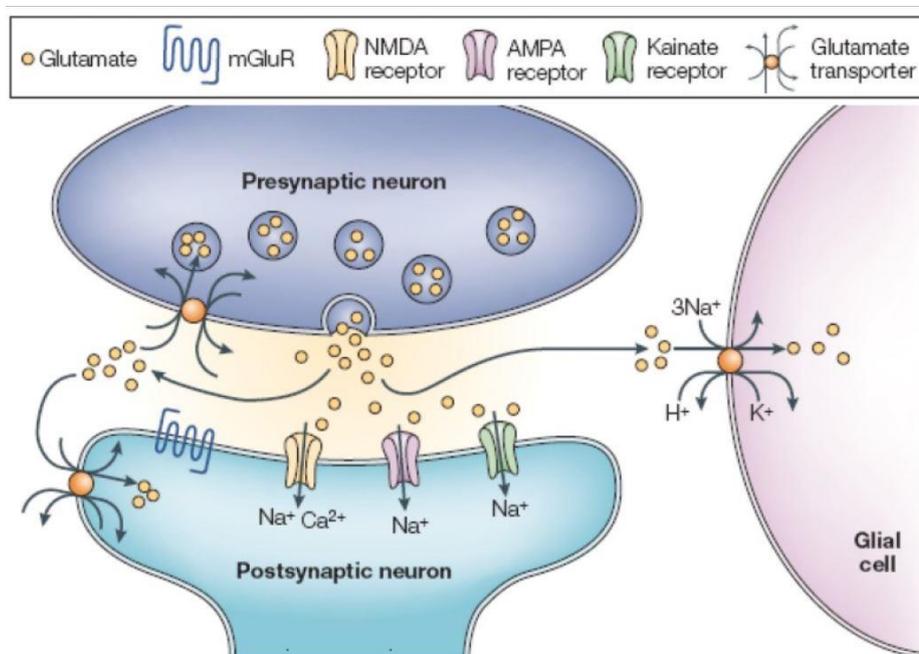


Figure 3 : Schéma représentant une synapse glutamatergique (22)

Lorsqu'un influx nerveux se propage dans le neurone présynaptique, le glutamate contenu dans des vésicules au sein des terminaisons nerveuses présynaptiques est libéré dans la fente synaptique.

Il va alors se lier à ses différents récepteurs sur le neurone postsynaptique dont le récepteur NMDA. Cela provoque un influx d'ions Na^+ et Ca^{2+} dans le neurone postsynaptique ce qui constitue la transmission du message nerveux. Le glutamate est ensuite internalisé dans les cellules microgliales grâce à des transporteurs puis dégradé.

Afin de comprendre la notion « d'hypothèse glutamatergique », il faut connaître les conditions physiologiques de cette voie de transmission. Lorsqu'une molécule de glutamate se fixe sur son récepteur NMDA présent à la surface d'un neurone, ce dernier est activé. Des ions calcium pénètrent alors à l'intérieur du neurone, ceci déclenche une cascade de signalisation produisant une plasticité synaptique capable ensuite de faciliter les processus d'apprentissage et de mémoire par le biais de divers phénomènes complexes. Le glutamate est donc un neuromédiateur important dans les capacités d'apprentissage et de mémoire, qui sont altérées lorsqu'un patient souffre de démence de type MA.

Selon « l'hypothèse glutamatergique », les peptides $A\beta$ solubles sont capables d'augmenter les concentrations de glutamate dans la fente synaptique en inhibant d'une part l'action de la glutamine synthétase (enzyme qui dégrade le glutamate, comme vu précédemment), et aussi d'autre part en rendant un transporteur du glutamate inefficace. En effet le principal transporteur du glutamate, le GLT-1, se retrouve modifié et lié à un produit issu de la peroxydation des lipides, le 4-hydroxynonenal (4-HNE). Les peptides $A\beta$ possèdent la propriété de favoriser la peroxydation des lipides, mais aussi de stimuler la liaison entre le transporteur GLT-1 et 4-HNE, rendant alors impossible le transport du glutamate par le biais de GLT-1 (10).

De plus, les peptides A β solubles ont la capacité d'amplifier la sensibilité des récepteurs NMDA au glutamate. Donc, dans la MA, les récepteurs NMDA sont continuellement stimulés, et cette hyperactivation altère les possibilités de plasticité synaptique. Les stimuli physiologiques normaux (messages d'apprentissage et de mémoire) ne sont plus enregistrés par le neurone post-synaptique, et ce mécanisme contribue à l'apparition de troubles cognitifs. En outre, cette hyperstimulation provoque un influx de calcium permanent à l'intérieur du neurone post-synaptique, or une surcharge prolongée d'ions calcium dans un neurone peut être à l'origine de sa mort, via un mécanisme d'excitotoxicité conduisant au déclenchement de mécanismes d'apoptose. Il paraît évident qu'un médicament capable d'agir sur cette neurotransmission glutamatergique pourrait représenter une option dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du patient atteint de MA, et c'est ainsi qu'a été développée la mémantine, bloqueur du canal des récepteurs NMDA.

D. Tableau clinique

La MA est caractérisée par une phase préclinique asymptomatique qui s'étend sur une dizaine d'années. Durant cette période, des lésions neuropathologiques commencent à apparaître mais les symptômes sont absents. Le SNC est en mesure de compenser les lésions créées par la maladie : c'est ce qui est appelé la réserve cognitive. Celle-ci dépend de plusieurs facteurs tels que le niveau d'instruction, l'état de santé du patient, et l'alimentation (23). Ce n'est que lorsque cette réserve est dépassée que la maladie rentre dans sa phase clinique.

1) Symptômes

La présentation la plus courante de la MA est celle d'une personne âgée souffrant de problèmes insidieux et progressifs centrés sur la mémoire épisodique. Ceci désigne le processus via lequel l'humain se souvient des événements vécus et de leur contexte. Cela peut se manifester par des oublis de rendez-vous, de conversations... En début de maladie, la mémoire des faits anciens est souvent conservée.

Il existe un retard du diagnostic de la MA, car les premiers symptômes sont souvent mis sur le compte de l'âge. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les difficultés cognitives deviennent plus profondes et plus répandues et interfèrent avec les activités de la vie quotidienne.

Le patient peut alors souffrir :

-d'une désorientation spatiotemporelle : c'est une incapacité à se situer dans le temps ou dans l'espace qui s'aggrave avec l'évolution de la maladie. En début de maladie le patient ne saura pas se situer dans son quartier puis dans sa maison et enfin dans sa chambre

-de troubles du langage (aphasie) : le patient va avoir du mal à retrouver ses mots ou à terminer ses phrases. Cela peut se traduire par une perte partielle ou totale de la capacité à communiquer.

-de difficultés à effectuer certains gestes (apraxie) : cela peut se manifester par une maladresse ou des difficultés à faire des gestes du quotidien (toilette, habillage...). Cela touche aussi les actions complexifiées comme écrire ou composer un numéro de téléphone par exemple.

-de la perte de la reconnaissance des objets ou des personnes (agnosie) : l'agnosie visuelle est la plus fréquente. Le patient peut à terme ne plus se souvenir du visage d'un proche.

-de la perte des fonctions exécutives : c'est-à-dire de la capacité à adapter son comportement à un contexte donné. Le patient va avoir du mal à se concentrer et va abandonner des tâches avant la fin de leur réalisation.

Le patient présente souvent des troubles comportementaux qui ne nécessitent pas toujours une prise en charge médicamenteuse tels que :

-des **troubles de l'humeur** :

Anxiété : le patient va être nerveux voire effrayé sans raison apparente. Cette anxiété peut s'expliquer par la prise de conscience à certains moments du patient de sa maladie.

Irritabilité : le patient peut présenter des sautes d'humeur ou se mettre en colère sans réel motif.

Dépression : il y a fréquemment une perte l'élan vital chez le patient qui va être triste et pessimiste. Cela s'explique par le sentiment de perte d'autonomie éprouvé par le patient.

Apathie : cela va de pair avec l'état dépressif. Le patient présente une perte de motivation, une perte d'initiative et d'intérêt et un émoussement affectif.

-des **troubles du comportement** :

Agitation : elle survient souvent brutalement et se manifeste souvent la nuit, ce qui alourdit le fardeau pour l'aidant.

Troubles du sommeil : le patient peut présenter des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes ou une inversion du cycle jour-nuit.

Trouble de l'alimentation : il y a souvent une perte d'appétit chez le patient qui peut entraîner une perte de poids voire une dénutrition.

Avec le temps d'autres symptômes plus graves de la maladie peuvent apparaître tels qu'une mobilité réduite, des hallucinations et des convulsions, d'où une dépendance croissante des patients atteints de MA. L'espérance de vie du patient est réduite et le décès intervient en moyenne 8,5 ans après le diagnostic (24).

2) Complications

a) Dénutrition

La perte de poids est la complication la plus fréquente chez les patients atteints de MA, elle touche près de 40% des patients. Elle peut apparaître à tous les stades de la maladie et s'aggrave avec le temps. Cette perte de poids peut avoir des conséquences graves sur l'état de santé du patient. En effet une perte de poids importante (4% poids initial) est un facteur de risque de mortalité. Cela aggrave encore la fragilité du patient, et sa perte d'autonomie. Afin d'éviter cet état de dénutrition, il est nécessaire d'adapter le régime avec de aliments faciles à mâcher et à avaler, une nourriture appréciée par le patient, un accompagnement lors des repas afin d'encourager le patient à se nourrir. La prescription de compléments nutritionnels en addition des repas peut être proposée.

b) Incontinence urinaire

Les personnes atteintes par la MA peuvent souffrir de problèmes d'incontinence urinaire et/ou fécale. Elle apparaît généralement à un stade avancé de la maladie après plusieurs années d'évolution. Les anticholinergiques sont des traitements normalement efficaces afin de traiter l'incontinence. Cependant ils sont incompatibles avec la MA puisqu'ils peuvent aggraver les symptômes de la maladie ou antagoniser le traitement du patient si celui-ci est un inhibiteur de l'AChE. Il est donc difficile de traiter pharmacologiquement un patient souffrant de MA pour son incontinence urinaire. On lui proposera alors des protections de jour et de nuit comme des protections anatomiques ou des slips absorbants.

c) Troubles de la marche

Les patients avec une MA présentent souvent des troubles de l'équilibre ou de la marche. Ceux-ci s'accompagnent des troubles habituels liés au vieillissement comme l'arthrose, la fonte musculaire, la baisse de la vue, la prise de médicaments pouvant entraîner des vertiges. Cela entraîne un risque pour le patient avec la survenue de chute et de fractures. Afin de prévenir le risque de chute, certaines mesures peuvent être prises comme :

- l'éviction de médicaments pouvant entraîner des vertiges, des hypotensions
- la prescription d'aide à la marche : par exemple une canne ou un déambulateur
- l'installation de barres d'appuis et de tapis antidérapants dans les WC et la douche

3) Diagnostic

a) Recommandations

Afin d'établir un diagnostic probable de MA, il faut que le praticien mette en évidence, grâce à des examens, l'existence d'une altération progressive de la mémoire et au moins d'une autre fonction cognitive chez le patient. Ces troubles doivent altérer la vie quotidienne du patient, et ce depuis au moins six mois.

Le diagnostic est essentiellement clinique, l'évaluation neuropsychologique représentant un instrument clé dans le diagnostic de la démence mais aussi dans le suivi du déclin cognitif.

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) définissent la marche à suivre lorsqu'un patient présente des troubles cognitifs typiques de la MA (25) :

- Entretien avec le patient et son accompagnant afin de reconstituer l'histoire de la maladie et l'évolution des troubles cognitifs.

- Evaluation cognitive globale : il existe de nombreux tests qui évaluent les capacités cognitives des patients, mais le plus utilisé est le Mini Mental Score Examination (MMSE) (Annexe 1). Il se compose de 30 items mesurant les capacités cognitives du patient telles que l'orientation spatiale et temporelle, la mémoire, l'attention, le langage, le calcul et les fonctions exécutives du malade. A chaque bonne réponse, un point est ajouté au score MMSE du patient alors qu'en cas de mauvaise réponse aucun point n'est attribué. Ceci permet de déterminer le score global du malade rapporté sur 30 points. Le MMSE est utilisé pour définir le stade d'évolution de la MA et ainsi suivre sa progression dans le temps.

- Evaluation fonctionnelle du retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne, grâce à l'échelle IADL (Instrumental Activities of Daily Living) (Annexe 3), pour les activités instrumentales telles que par exemple l'utilisation du téléphone ou la gestion des finances... L'échelle ADL (Activities of Daily Living) (Annexe 2) est également utilisée pour évaluer les activités basiques telles que par exemple l'hygiène corporelle, l'habillement ou bien encore la locomotion. Ces tests permettent aussi d'estimer la perte d'autonomie afin de définir les aides dont le patient peut avoir besoin dans sa vie de tous les jours.

- Evaluation psychique et comportementale du patient dans laquelle il est recherché d'éventuels troubles du comportement comme de la dépression, de l'anxiété, de l'irritabilité ou des hallucinations. Comme indiqué précédemment, ces pathologies peuvent être associées à la MA.

- Examen clinique de l'état général et cardiovasculaire du patient, évaluation de ses antécédents ainsi que de ses éventuels déficits moteurs et sensoriels

- Examens paracliniques :

L'imagerie cérébrale par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est systématique, elle permet de visualiser l'atrophie cérébrale mais aussi de pouvoir faire le diagnostic différentiel avec d'autres étiologies à l'origine d'un syndrome démentiel (maladie vasculaire, hydrocéphalie qui est une accumulation de liquide dans le cerveau, hématome sous-dural, ...).

Des examens biologiques sont aussi recommandés, comme le dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire, un hémogramme, le dosage de la CRP, une natrémie, une calcémie, une glycémie et un bilan rénal.

b) Evolution des critères diagnostiques

Depuis la première publication de critères cliniques en 1984, le diagnostic de la MA a toujours requis la présence de symptômes assez sévères pour nuire au fonctionnement quotidien. Classiquement, l'atteinte cognitive est progressive et inclut une amnésie typique : la MA est alors l'étiologie la plus fréquente.

Les progrès en neuro-imagerie ont par la suite permis de d'observer les changements neuropathologiques reconnus pour définir la MA : les plaques amyloïdes, les dépôts neurofibrillaires ainsi que l'atrophie cérébrale qui en découle. Ces changements peuvent apparaître plusieurs années avant les manifestations cliniques de la maladie. Le diagnostic de MA était alors posé chez les patients avec un score élevé de plaques amyloïdes et de dépôts neurofibrillaires, en conjonction avec un diagnostic de démence.

Une limite de ce système est qu'il ne comprend pas les personnes décédant avec des signes biologiques élevés mais sans symptômes cliniques. La mise à jour des critères du National Institute of Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) tente de résoudre ce problème en reconnaissant la possible déconnexion entre le tableau clinique et les changements neuropathologiques. Ainsi en 2011, les groupes de travail du NIA-AA ont publié de nouveaux critères pour le diagnostic de la MA qui est divisé en trois stades : phase préclinique, trouble cognitif léger (TCL) et démence. Le NIA-AA suggère que la MA soit maintenant considérée comme un continuum et puisse être diagnostiquée à ses phases précoces, incluant les sujets asymptomatiques (stade préclinique) et ceux avec un TCL (26).

c) Utilisation de biomarqueurs

De manière à diagnostiquer la MA chez les sujets asymptomatiques, le NIA-AA compte sur l'utilisation de biomarqueurs. Ainsi les marqueurs de la protéine β -amyloïde (diminution du taux d'Ab42 dans le LCR, augmentation du traceur PET amyloïde), les marqueurs de lésions neuronales (augmentation de la concentration en protéine Tau dans le LCR, atrophie typique de la MA à l'IRM cérébrale) sont utilisés pour définir la maladie Alzheimer. Ces recommandations, destinées initialement à des fins de recherche, ouvrent donc la porte au diagnostic de la MA avant l'apparition de symptômes.

Ces avancées pourraient se révéler cruciales dans l'optique d'un traitement médicamenteux précoce de la maladie. Le NIA-AA précise toutefois qu'à l'heure actuelle, le recours aux biomarqueurs n'est pas recommandé en routine chez les patients. La précision des critères cliniques est suffisante dans la plupart des cas. De plus, les nouveaux critères demandent encore à être validés et le recours aux biomarqueurs est pour l'instant limité (26).

d) Utilisation de la génétique

Il existe une forme héréditaire rare de la maladie qui touche moins de 1 % des malades. Cette forme atypique de la maladie débute précocement, souvent avant 60 ans. La maladie est alors due à une mutation touchant l'un des gènes suivants : le gène PSEN1 qui est présent sur le chromosome 14 (cas le plus fréquent), le gène APP (Amyloid Precursor Protein) situé sur le gène 21 (second incriminé en fréquence) et exceptionnellement, le gène PSEN2 localisé sur le chromosome 1. La conséquence commune de ces mutations génétiques est une augmentation de la production du peptide amyloïde. La transmission de cette maladie est autosomique dominante (27). Ainsi quand un membre de la famille est atteint, il transmet le gène muté à 50 % de ses descendants. C'est pourquoi, lorsqu'une maladie d'Alzheimer est diagnostiquée chez un sujet jeune, le médecin peut proposer de réaliser un arbre généalogique, afin de mieux repérer les éventuels membres de la famille également touchés. Si cela révèle une possible transmission héréditaire, se pose alors la question de faire un test génétique à la recherche d'un gène muté.

Une recherche de cause génétique de la maladie d'Alzheimer peut être proposée lorsqu'au moins deux apparentés du premier degré (frère/sœur, parent) présentent (ou ont présenté) une maladie d'Alzheimer dont l'âge de début des premiers symptômes est inférieur ou égal à 65 ans pour chacun. Ou encore, lorsqu'un membre isolé de la famille présente une maladie d'Alzheimer dont l'âge de début des premiers symptômes est inférieur ou égal à 50 ans (28).

Dans les formes sporadiques de la MA, des gènes de prédisposition ont été identifiés. Parmi eux le gène APOE sur le chromosome 19 et qui intervient dans les mécanismes de réparation neuronale. Ce gène a 3 versions différentes : $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$. Par rapport aux non porteurs d' $\epsilon 4$, les hétérozygotes $\epsilon 4$ ont un rapport de cotes (ou ODDS RATIO) pour la maladie d'Alzheimer de 3 et il passe à 12 chez les homozygotes $\epsilon 4$. Pour autant, si la présence de l'APOE $\epsilon 4$ augmente bien le risque de survenue de la maladie, elle ne se déclare pas à coup sûr et à l'échelle d'une population, de nombreuses personnes porteuses de l'ApoE $\epsilon 4$ ne déclareront jamais la maladie (29).

En 2013, la plus grande étude internationale jamais réalisée sur la MA (International genomics of Alzheimer project), utilisant plusieurs milliers d'échantillons, a permis d'identifier plus de 20 gènes de prédisposition, impliquant des voies inflammatoires, du métabolisme du cholestérol et des voies de recyclage des vésicules endosomales. Ces gènes ne confèrent chacun qu'un très faible risque accru de développement de la maladie mais lorsqu'ils sont combinés dans un score de risque polygénique, ils peuvent presque doubler ce risque. Des approches génétiques ciblées et des études utilisant le séquençage de nouvelle génération ont également révélé un certain nombre d'autres gènes à basse fréquence conférant un risque accru de survenue de MA et qui apportent des informations sur la pathogénicité de la maladie (Figure 4) (30).

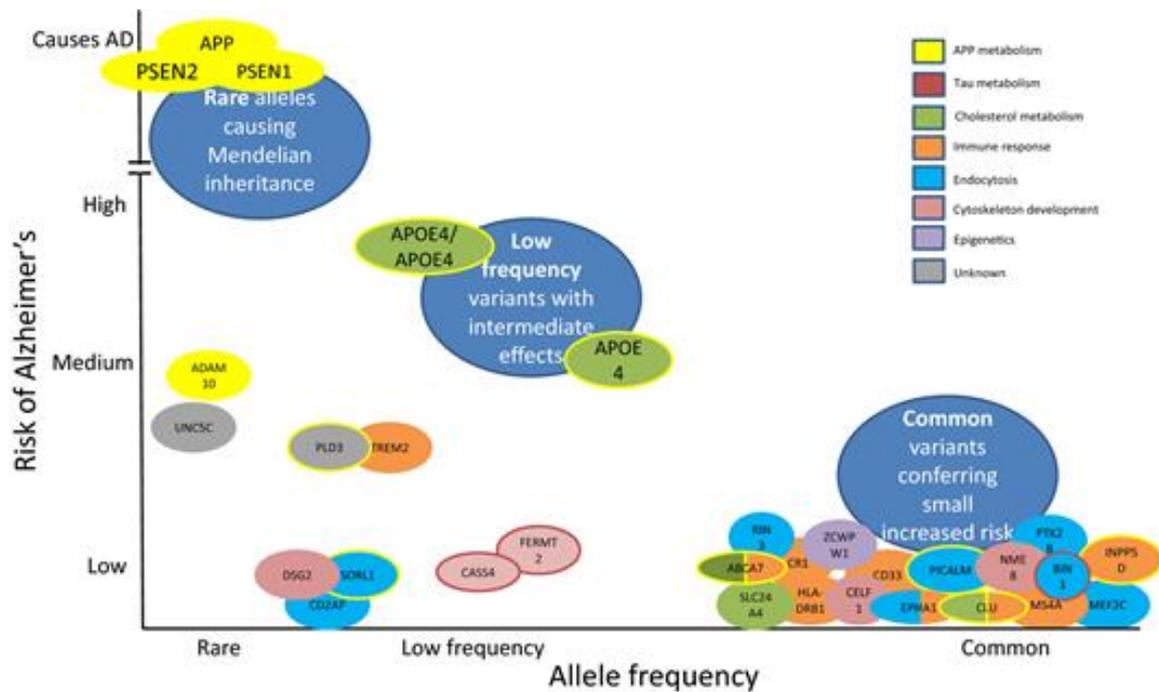


Figure 4 : Gènes impliqués dans la maladie d'Alzheimer (30)

Des mutations sur certains gènes sont responsables de formes familiales rares de la maladie : gènes APP, PSEN1 et PSEN2. La présence de l'allèle APOE ε4 constitue un facteur de prédisposition pour développer une maladie d'Alzheimer sporadique. Des mutations sur d'autres gènes impliqués dans de nombreuses voies de signalisation (protéine Tau, inflammation, endocytose, cholestérol, ...) confèrent chacune un faible risque de développer une MA.

La part de la génétique n'est pas prépondérante dans la survenue des formes sporadiques de la maladie. D'autres facteurs environnementaux entrent en ligne de compte et cette forme de la maladie d'Alzheimer, de loin la plus fréquente, doit être considérée comme une maladie multifactorielle. Ainsi la génétique est le plus souvent utilisée à des fins de recherche afin de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie mais encore peu à des fins diagnostiques.

II. Quels traitements aujourd'hui ?

Quatre spécialités sont aujourd'hui disponibles pour traiter les symptômes de la MA. Trois d'entre elles, le donépézil (Aricept®), la rivastigmine (Exelon®) et la galantamine (Reminyl®) visent à augmenter la disponibilité cérébrale d'acétylcholine, un neurotransmetteur qui facilite la communication entre les neurones, laquelle est amoindrie par la maladie. Ces médicaments bloquent l'action de l'acétylcholinestérase (AChE), l'enzyme qui dégrade le neurotransmetteur. La mémantine (Ebixa®), pour sa part, va bloquer l'activité du récepteur NMDA au glutamate, qui lorsqu'il est constamment activé, endommage les neurones.

Ces médicaments souffrent d'un handicap à l'origine de leur récent déremboursement : leur bénéfice n'est pas flagrant pour le patient et son entourage. Ils ne peuvent pas améliorer l'état du malade : en général, ils ralentissent sa dégradation ou, au mieux, ils le stabilisent. En contrepartie, la survenue d'effets indésirables, ou le simple fait de prescrire une pilule supplémentaire à des personnes âgées souvent déjà sous traitement pour d'autres pathologies, peut faire renoncer les proches et certains soignants.

A. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

La première classe de médicaments à avoir obtenu une AMM dans le traitement des démences dues à la MA sont les inhibiteurs de l'ACHé comptant trois représentants : le donépézil, la rivastigmine et la galantamine. Tout d'abord, nous allons étudier l'historique de ces médicaments ainsi que leur mécanisme d'action. Puis nous ferons une analyse des principales propriétés de cette famille de médicaments, leurs éventuels effets indésirables (EI), les interactions médicamenteuses à prendre en compte et le suivi nécessaire lors de l'utilisation de cette thérapeutique.

1) Présentation

Comme vu précédemment, certains troubles cognitifs retrouvés dans la MA sont dus à un déficit de la transmission cholinergique. Afin de corriger ce déficit, des chercheurs ont d'abord tenté de stimuler de façon directe les neurones post-synaptiques cholinergiques en développant des molécules agonistes des récepteurs cholinergiques, telle que la pilocarpine. Les résultats se sont montrés décevants, avec peu d'efficacité et surtout de nombreux EI entraînés par un manque de sélectivité de cette molécule et donc la stimulation des récepteurs cholinergiques périphériques également.

Les EI observés ont été : myosis (diminution du diamètre pupillaire), bradycardie, diarrhées, bronchoconstriction, stimulation des glandes lacrymales, salivaires et sudoripares. Pour pallier à ces effets indésirables, les recherches se sont orientées vers des agonistes cholinergiques sélectifs des récepteurs centraux, mais là aussi il y a eu peu de bénéfice dans le traitement des démences de la MA (31).

Les seules molécules visant à corriger la transmission cholinergique qui ont montré une certaine efficacité dans le traitement de la MA sont les inhibiteurs de l'ACHé. Ces médicaments stimulent la transmission cholinergique de façon indirecte en inhibant la dégradation de l'ACh. Ainsi les concentrations en ACh dans la fente synaptique augmentent et la transmission cholinergique est potentialisée. Les inhibiteurs de l'ACHé ne peuvent être efficaces que si les neurones pré-synaptiques sont encore capables de synthétiser l'ACh. Cette caractéristique explique pourquoi cette classe médicamenteuse est préférentiellement utilisée dans les cas précoces et/ou les stades léger et modéré de la MA.

La **tacrine** est considérée comme la « première génération » des inhibiteurs de l'ACHé. Elle a reçu une AMM de l'US Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement des stades légers à modérés de la MA en 1993. Un an plus tard en 1994, la tacrine reçoit une AMM en France dans la même indication. Cette molécule est capable d'inhiber l'ACHé de manière rapide mais non sélective d'où la survenue d'effets indésirables périphériques. La tacrine commercialisée aux US sous le nom de Cognex® présente une demi-vie courte de 2 à 3 heures, ce qui limite son utilisation. Les conditions d'administration de la tacrine s'avèrent alors contraignantes avec la nécessité de 4 prises par jour.

L'efficacité de la tacrine dans le traitement de la MA a été étudiée dans un essai clinique en double aveugle sur 30 semaines. Cette étude comportait un groupe contrôle placebo et 263 patients atteints de forme légère à modérée de la MA. Les patients ont été répartis en plusieurs groupes recevant des doses journalières différentes de tacrine : 80 ou 120 ou 160 mg/jour.

Les chercheurs ont évalué l'état clinique général des sujets ainsi que leurs fonctions cognitives grâce à l'Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS). Le score ADAS ainsi que l'état général des patients se sont révélés meilleurs dans le groupe qui recevait la dose la plus élevée de tacrine (160 mg/jour). Toutefois seuls 27 % des sujets de ce groupe sont allés jusqu'au bout de l'étude (30 semaines), donc peu de patients ont été en mesure de tolérer la dose efficace de 160 mg/jour(32)

Parmi les EI les plus fréquents rencontrés chez les patients de cette étude nous retrouvons : une augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques (> 50 %), des nausées et vomissements (35 %), anorexie (12 %) et diarrhées (18 %). L'EI de la tacrine rencontré le plus fréquemment est l'hépatotoxicité. Elle est due à un métabolite de la tacrine : la 1 OH tacrine. Elle se manifeste par une augmentation des concentrations sanguines en transaminases hépatiques. Ces enzymes sont retrouvées physiologiquement à l'intérieur des cellules hépatiques et leur présence dans le sang signe une affection du foie.

Dans plus de 25% des cas, les transaminases étaient augmentées 6 semaines après l'instauration du traitement par la tacrine. Les concentrations sanguines en alanine aminotransférase (ALAT) ont pu être multipliées par 2 voire par 10 chez certains patients, tandis que les concentrations en aspartate aminotransférase (ASAT) augmentaient mais dans une moindre mesure (33). L'élévation des transaminases était majoritairement asymptomatique et s'est normalisée à l'arrêt du traitement. La tacrine n'est plus utilisée aujourd'hui en France, après avoir été retirée du marché en 2000 (31).

Par la suite, trois anticholinestérasiques ont reçu leur AMM en France : le donépézil en 1996, la rivastigmine en 1998 et la galantamine en 2005. Ces 3 molécules font partie de la même classe de médicaments, mais présentent des différences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques qui ont un impact sur leur effet thérapeutique et leur tolérance.

2) Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'AChE

Les premiers médicaments anti-Alzheimer apparus sur le marché agissent en inhibant l'activité de l'AChE, une enzyme qui dégrade l'ACh dans le SNC. Cette inhibition est réversible contrairement à une autre classe de molécules ayant le même mécanisme d'action et utilisées en tant qu'insecticides : les organophosphorés. Les anticholinestérasiques agissent en inhibant l'AChE, ce qui ralentit la dégradation de l'ACh. Les concentrations en ACh dans la fente synaptique augmentent et l'ACh peut alors se fixer en plus grande quantité sur ses récepteurs post-synaptiques. La neurotransmission cholinergique altérée dans la MA est ainsi amplifiée (Figure 5) (34).

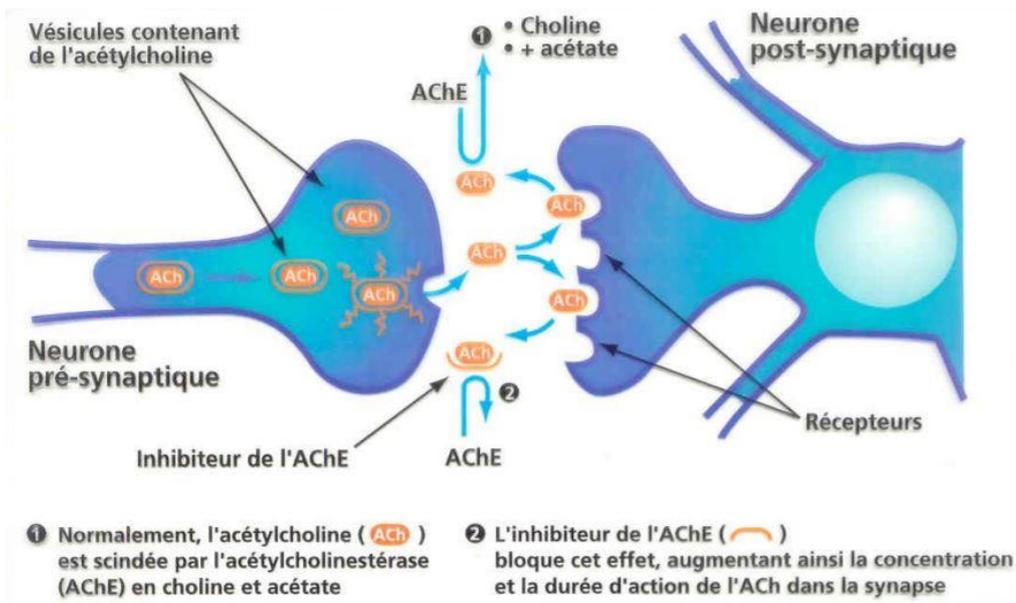


Figure 5 : Potentialisation de la transmission cholinergique par les inhibiteurs de l'AChE (34)

Il existe également d'autres cholinestérases capables d'hydrolyser l'ACh de façon non spécifique, comme la butyrylcholinestérase (BuChE). Cette enzyme est retrouvée principalement en dehors du SNC, mais ses concentrations sont augmentées dans le cerveau de patients souffrant de démence de type MA (35).

Les trois inhibiteurs de l'AChE présents sur le marché du médicament ont une pharmacodynamie commune mais certaines de leurs propriétés diffèrent, notamment au niveau de leurs liaisons à l'AChE.

Le **donépézil** agit en inhibant de manière spécifique l'AChE grâce à une liaison qui est rapide mais qui est réversible. La liaison entre le donépézil et l'AChE n'est donc pas définitive. Le donépézil a la meilleure affinité pour l'AChE parmi tous les anticholinestérasiques sur le marché. Une étude d'imagerie TEP montre qu'une dose de 10 mg de donépézil permet d'inhiber environ 60% des AChE présentes dans le SNC (36).

Le nom commercial du donépézil est l'Aricept® qui est exploité depuis 1997 en France. Il se présente sous différentes formes : un comprimé pelliculé dosé à 5 ou 10 mg ; et plus récemment sous forme de comprimés orodispersibles dosés également à 5 ou 10 mg et commercialisés depuis 2006. Le donépézil est introduit à une dose de 5 mg par jour, et après un mois, la posologie est augmentée à 10 mg par jour en une prise si le traitement est bien toléré par le patient.

La **rivastigmine**, quant à elle, inhibe l'AChE de façon pseudo-irréversible car sa liaison avec l'enzyme n'est que lentement réversible. La rivastigmine rajoute un groupement carbamate à l'enzyme formant un complexe stable et donc lentement hydrolysable. Ainsi l'inhibition de l'AChE persiste environ 10 heures après la prise de rivastigmine nécessitant seulement deux prises orales par jour. Elle est aussi capable d'inhiber la BuChE, ce qui fait sa particularité par rapport aux deux autres inhibiteurs de l'AChE (donépézil et galantamine). La rivastigmine commercialisée sous le nom d'Exelon® peut être utilisée par voie orale, avec des gélules dosées à 1,5 ou 3 ou 4,5 ou 6 mg et en solution buvable dosée à 2 mg/ml.

L'instauration du traitement nécessite une recherche de dose qui s'opère par paliers successifs (augmentation toutes les quatre semaines) à la condition que le patient tolère le traitement et notamment au niveau digestif. La mise en place du traitement s'effectue à une posologie initiale de 3 mg par jour. Cette dose peut augmenter jusqu'à 12 mg par jour réparties en deux prises au cours des repas.

La rivastigmine possède des propriétés chimiques (faible poids moléculaire, nature amphiphile c'est-à-dire à la fois lipophile et hydrophile) qui lui permettent d'être absorbée par la peau afin de rejoindre la circulation sanguine, elle peut donc être également administrée par voie transdermique (37). La rivastigmine existe donc sous forme de patchs transcutanés dosés à 4,6 mg ou 9,5 mg délivrés en 24 heures. Le patch est alors appliqué une fois par jour et doit être changé toutes les 24 heures. Le patient ne doit porter qu'un seul patch à la fois. Le traitement est instauré à la dose de 4,6 mg par 24 heures. La posologie peut être augmentée, si le traitement est toléré durant 4 semaines, à 9,5 mg par 24 heures, ce qui représente la dose efficace recommandée. Les patchs doivent être appliqués sur une peau saine, propre et sèche, sans pilosité, par exemple sur le dos, le bras ou le thorax. La pose sur l'abdomen ou la cuisse peut modifier la biodisponibilité de la rivastigmine, et n'est donc pas recommandée (38). Il est nécessaire d'intervenir régulièrement les sites d'application afin de diminuer le risque d'apparition d'irritations cutanées. Le dispositif transcutané résiste à l'eau et il ne doit en aucun cas être découpé.

Une nouvelle présentation d'Exelon® patch transdermique dosée à 13,3 mg de rivastigmine par 24 heures a été présentée à la commission de la Transparence de l'HAS en 2013. Celle-ci a jugé que le dosage exposait les patients à un risque accru d'EI (troubles digestifs, psychiatriques, nerveux) avec un gain d'efficacité peu convaincant. Le SMR (Service Médical Rendu) de l'Exelon® patch 13,3 mg/24h a été jugé insuffisant et n'a donc pas été inscrit à la liste des médicaments remboursables.

Contrairement aux autres anticholinestérasiques, la rivastigmine possède une AMM dans d'autres formes de démence, comme dans les formes légères à modérément sévères des démences parkinsoniennes.

La **galantamine** est un alcaloïde qui a été isolé à partir d'une plante : le perce neige ou *Galanthus nivalis*. Afin d'augmenter les rendements de production, elle est désormais entièrement synthétisée. Elle est sélective de l'AChE et n'a donc pas d'action sur la BuChE. Tout comme le donépézil, la liaison quelle forme avec l'enzyme est réversible. La galantamine peut également potentialiser l'action de l'ACh sur son récepteur nicotinique. Ainsi, la galantamine augmente la sensibilité des récepteurs nicotiniques vis-à-vis de l'ACh par modulation allostérique (35). Une analyse par imagerie TEP montre que la galantamine est capable d'inhiber 30 à 40% de l'activité des AChE présentes dans le SNC (39). La galantamine est commercialisée sous le nom de Reminyl® et elle se présente sous forme de comprimé dosé à 4, 8 ou 12 mg de galantamine ou encore sous forme de solution buvable dosée à 4 mg/ml.

L'instauration de traitement nécessite une recherche de dose par paliers successifs toutes les quatre semaines si le patient tolère correctement le traitement au niveau digestif. Le traitement est débuté à une posologie de 8 mg par jour et peut augmenter jusqu'à 24 mg. Les doses recommandées sont de 16 à 24 mg par jour car la dose de 8 mg/jour de galantamine n'a pas montré d'amélioration par rapport au placebo (39). Cette dose journalière doit être répartie en deux prises, de préférence avec le petit déjeuner et le dîner.

Il existe une autre forme galénique sous forme de gélules à libération prolongée (Reminyl LP®), ce qui permet l'administration d'une seule prise par jour de préférence le matin. Le Reminyl LP® existe à des doses de 8, 16 ou 24 mg de galantamine. L'initiation du traitement s'opère là aussi avec une recherche de dose par paliers successifs.

Ces trois molécules commercialisées ont donc des particularités pharmacodynamiques et pharmacochimiques mais ont au final la même efficacité thérapeutique. Elles agissent en augmentant les concentrations en ACh dans la fente synaptique en lui permettant d'y subsister plus longtemps. Ainsi elles permettent d'amplifier la neurotransmission cholinergique qui est altérée dans la MA et d'atténuer les symptômes de démence.

3) Effets indésirables imputables aux inhibiteurs de l'AChE

Le mécanisme pharmacodynamique des inhibiteurs de l'AChE induit l'apparition d'éventuels EI, notamment des effets cholinergiques. En effet ces médicaments stimulent la transmission cholinergique de façon indirecte en inhibant la dégradation de l'ACh. Ainsi les concentrations en ACh augmentent et la transmission cholinergique est potentialisée, d'où l'apparition d'effets cholinergiques à la fois centraux et périphériques :

-L'effet cholinergique central le plus commun est la perturbation du sommeil. Il se traduit par des difficultés d'endormissement ainsi qu'une perturbation du sommeil par de nombreux cauchemars. Afin de pallier à cet EI, il est possible de modifier le plan de prise du traitement, et de prendre le médicament le matin au lieu du soir. Le patient peut également souffrir d'un état d'agitation imputable aux inhibiteurs de l'AChE.

-Les effets cholinergiques périphériques les plus fréquents sont d'ordre digestif avec notamment des nausées et vomissements ainsi que des possibles diarrhées et anorexies. Ces effets indésirables ne sont pas graves la plupart du temps et se résolvent spontanément malgré la poursuite du traitement. Afin de réduire l'apparition de ces EI, il est conseillé de prendre ces médicaments au cours d'un repas afin de limiter ces événements indésirables digestifs.

Ces effets indésirables sont dus à une augmentation rapide des concentrations en ACh dans le sang à partir des formes orales. Dans ce cas la forme transdermique du patch de rivastigmine s'avère opportune car elle permet une libération continue de la molécule, ce qui limite les fluctuations de concentrations plasmatiques que l'on retrouve avec les formes orales. Ainsi le patch transdermique s'avère mieux toléré surtout au niveau digestif que les formes orales (37). Malgré cela, la forme transdermique peut être responsable de l'apparition d'effets indésirables cutanés tels que des irritations cutanées qui se manifestent par un érythème et un prurit. Bien que ces EI ne soient pas graves il est important d'alterner les sites d'application du patch afin de les éviter.

Les inhibiteurs de l'AChE peuvent aussi être à l'origine d'EI cardiovasculaires. En effet, les patients traités avec ces molécules peuvent présenter une bradycardie qui est un ralentissement du rythme cardiaque en-dessous de 60 battements par minute. Ceci s'explique par le fait qu'en augmentant les concentrations en acétylcholine, ces molécules stimulent l'innervation parasympathique du cœur, ce qui peut induire un effet vagotonique qui se traduit par un ralentissement de la fréquence cardiaque.

Il est donc nécessaire de réaliser un bilan cardiovasculaire du patient avant toute prescription d'un anticholinestérasique. Un électrocardiogramme doit également être réalisé chez les patients ayant des antécédents cardiaques présentant une bradycardie ou sous traitement bradycardisant.

D'autres EI cholinergiques périphériques peuvent être retrouvés comme des crampes musculaires, une incontinence urinaire, des céphalées, un état de fatigue ou l'apparition de rashs cutanés. Ces EI surviennent majoritairement dans la phase d'initiation du traitement lorsque la posologie idéale de l'inhibiteur de l'AChE n'est pas encore établie (31). L'apparition de ces EI est plus fréquente chez les patients âgés, polyopathologiques, ou polymédiqués (40).

4) Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs de l'AChE constituent un traitement symptomatique des démences légères à modérées dues à la MA. Ces médicaments ont pour objectif d'améliorer ou de stabiliser les capacités cognitives du patient. La prescription initiale de ces traitements est réservée aux médecins spécialistes (neurologue, psychiatre et gériatre) ou aux médecins généralistes titulaires de la capacité de gériatrie. Le prescripteur doit veiller à ce que le patient soit accompagné d'un aidant ou de soignants afin de garantir l'observance au traitement (préparation d'un pilulier ...).

La seule contre-indication absolue de ces traitements est l'hypersensibilité à l'une des trois molécules.

En raison de leur mode d'action pharmacologique la prise d'anticholinestérasiques induit un **risque iatrogène** et doit être accompagnée de précautions d'emplois dans les situations suivantes :

- patient asthmatique : la potentialisation de la voie cholinergique peut aboutir à une bronchoconstriction donc les inhibiteurs de l'AChE doivent être utilisés avec précaution chez les patients avec des antécédents d'asthme ou de maladie broncho-pulmonaire obstructive.
- patient présentant des troubles du rythme : une attention particulière doit être portée aux patients avec des antécédents cardiaques et un électrocardiogramme doit être effectué avant l'instauration d'un traitement anticholinestérasique.
- patient avec des antécédents d'ulcères gastro-duodénaux : les patients présentant un antécédent d'ulcère ou sous traitement anti-inflammatoire par voie orale doivent être particulièrement surveillés.
- Enfin, les inhibiteurs de l'AChE peuvent entraîner la survenue d'EI gastro-intestinaux. Une surveillance du poids du patient doit être effectuée car une perte de poids rapide peut être grave chez un sujet âgé.

Les inhibiteurs de l'AChE peuvent être impliqués dans des **interactions médicamenteuses** en raison de leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques :

Ainsi l'association entre un anticholinestérasique et un médicament anticholinergique (antidépresseur tricyclique, antihistaminique, antiémétique ...) est déconseillée car leurs effets pharmacologiques s'antagonisent.

La prise concomitante d'un anticholinestérasique et d'un médicament bradycardisant (digoxine, β bloquants, inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque, amiodarone) est elle aussi à éviter et nécessite un suivi cardiovasculaire. De même les inhibiteurs de l'AChE doivent être utilisés avec précaution s'ils sont associés avec des médicaments torsadogènes (médicament allongeant l'espace QT sur l'électrocardiogramme) tels que l'amiodarone, l'escitalopram, l'hydroxyzine.

Toujours de par leur effet pharmacologique, les inhibiteurs de l'AChE peuvent potentialiser l'effet myorelaxant des médicaments utilisés au cours d'une anesthésie (celocurine : ammonium quaternaire composé de deux molécules d'acétylcholine). Ainsi le choix de l'anesthésique doit être discuté et dans certains cas un arrêt temporaire des anticholinestérasiques peut être envisagé.

Les interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs de l'AChE sont nombreuses mais elles sont propres à chaque molécule car les propriétés pharmacocinétiques du donépézil, de la rivastigmine et de la galantamine sont différentes. Le donépézil et la galantamine sont métabolisés par les cytochromes P450. Ainsi leurs concentrations plasmatiques peuvent être influencées par un inhibiteur ou un inducteur de ces cytochromes.

Les inhibiteurs enzymatiques (antifongiques azolés, érythromycine, clarithromycine, josamycine, pamplemousse) diminuent la métabolisation des anticholinestérasiques ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques et par conséquent l'apparition d'EI.

Inversement les inducteurs enzymatiques (phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, millepertuis) peuvent augmenter la métabolisation du donépézil et de la galantamine et ainsi diminuer leur efficacité.

La rivastigmine quant à elle n'est pas impliquée dans des interactions médicamenteuses en rapport avec les cytochromes.

B. Bloqueur du canal des récepteurs NMDA : la mémantine

Cette classe thérapeutique est apparue quelques années après la mise sur le marché des inhibiteurs de l'AChE dans le traitement de la MA. Cette nouvelle famille de médicament anti-Alzheimer n'est composée que d'un seul représentant : la **mémantine**. Elle est capable d'agir sur la transmission glutamatergique qui est impliquée dans la pathogénèse de la MA.

Tout d'abord nous rappellerons le mécanisme d'action de la mémantine puis nous étudierons les principales caractéristiques de la molécule à savoir ses EI, ses éventuelles interactions médicamenteuses et la surveillance qu'impose la prise de la mémantine.

1) Présentation

La mémantine est une molécule relativement ancienne qui a été utilisée dans plusieurs protocoles de recherches scientifiques. Ainsi dans les années 1970 elle a été employée dans des études cliniques afin de traiter des troubles neurologiques tels que les états léthargiques ou encore la maladie de Parkinson. Ce n'est qu'en 1986 que la mémantine est étudiée pour la première fois dans le traitement de la MA par une équipe de recherche, et les seconds essais cliniques dans cette même indication n'interviendront qu'une dizaine d'années plus tard (41).

La mémantine a été approuvée par l'Agence Européenne de médicament en 2002 puis par la FDA américaine en 2003, dans le traitement des patients atteints de démence modérée à sévères dues à la MA. Cela concerne des patients présentant un MMSE inférieur à 15. La mémantine est alors la seule molécule à être indiquée dans les formes sévères de la MA en Europe. Ce n'est pas le cas aux Etats-Unis où le donépézil a lui aussi reçu une approbation dans le traitement du stade sévère de la pathologie.

Par la suite, l'indication de la mémantine a été étendue aux stades modérés de la pathologie et ainsi son utilisation est autorisée chez tous les patients avec un score MMSE inférieur à 20 (41). La mémantine est commercialisée sous le nom d'Ebixa® que l'on peut retrouver sous la forme de comprimé pelliculé sécable dosé à 10 ou 20 mg. Elle est également commercialisée sous forme de solution buvable avec un dispositif de flacon pompe libérant 5 mg de mémantine à chaque pression.

2) Mécanisme d'action de la mémantine

La mémantine ou 3,5-diméthyladamantane-1-amine est commercialisée sous la forme d'un sel chlorhydrate. Elle agit en bloquant le canal des récepteurs glutamatergiques NMDA présents à la surface des neurones. Elle n'a qu'une affinité faible pour ce récepteur glutamatergique NMDA. Nous pouvons retrouver des molécules avec une forte affinité pour ce récepteur dans la classe thérapeutique des anesthésiques avec, par exemple, la kétamine. La mémantine se lie au récepteur NMDA mais pas sur le même site de fixation que son ligand endogène le glutamate.

Ainsi lorsque la mémantine se fixe sur un récepteur NMDA elle empêche le glutamate d'exercer son action excitatrice sur ce récepteur. Ainsi le neurone post synaptique n'est pas activé et il en va de même pour la voie de signalisation. La mémantine possède également une activité inhibitrice des récepteurs sérotoninergiques et nicotiques mais ces mécanismes d'action ne sont pas utilisés dans le traitement des démences de type Alzheimer.

Physiologiquement le glutamate se lie au récepteur NMDA et entraîne une dépolarisation de la membrane du neurone post-synaptique levant ainsi le blocage voltage-dépendant des chaînes NMDA par les ions magnésium. En effet à l'état basal, les ions magnésium bloquent les chaînes des récepteurs NMDA en position fermée. Ils sont considérés comme des bloqueurs endogènes de ces récepteurs (Figure 6) (34).

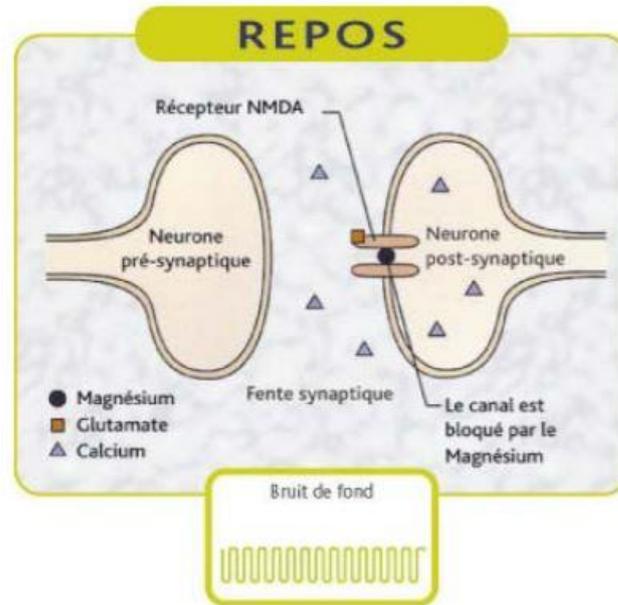


Figure 6 : Récepteurs NMDA au repos (34)

Au repos le canal du récepteur NMDA sur le neurone postsynaptique est bloqué par des ions magnésium.

Lorsque la membrane du neurone post-synaptique se dépolarise, les chaînes des récepteurs NMDA sont libérées des ions magnésium. Elles s'ouvrent alors en formant un canal qui permet l'entrée d'ions calcium à l'intérieur du neurone post synaptique ce qui constitue la transmission de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre (Figure 7).

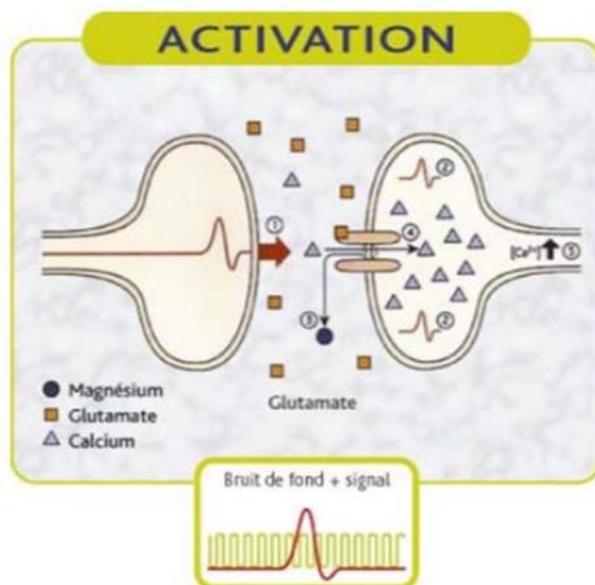


Figure 7 : Activation des Récepteurs NMDA (34)

Lorsqu'un influx nerveux se propage dans le neurone présynaptique des vésicules libèrent le glutamate dans la fente synaptique qui va se lier à un récepteur NMDA postsynaptique. La membrane du neurone postsynaptique va alors se dépolariser entraînant un départ des ions magnésiums libérant le canal des récepteurs NMDA. S'en suit un influx d'ions calcium dans le neurone postsynaptique ce qui constitue la transmission du message nerveux.

En condition pathologique de la MA, les concentrations en glutamate dans la fente synaptique sont excessives et les récepteurs glutamatergiques sont hyperactivés. Ainsi la membrane du neurone post-synaptique est continuellement dépolarisée et le blocage des chaînes NMDA par les ions magnésium n'est pas possible. Ceci entraîne un influx permanent d'ions calcium à l'intérieur du neurone, et peut engendrer des lésions voire la mort du neurone (Figure 8).

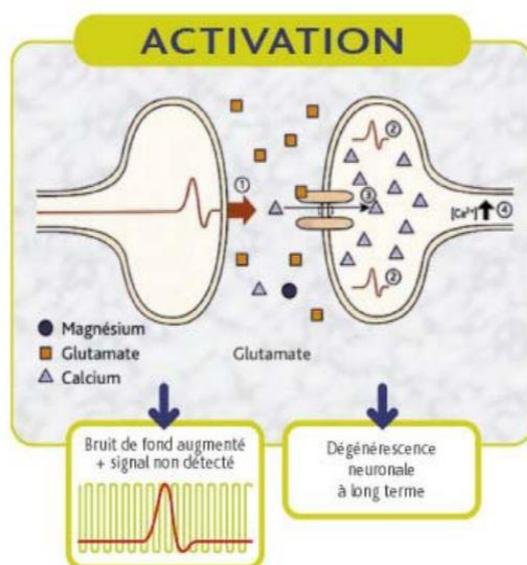


Figure 8 : Hyperactivation pathologique des Récepteurs NMDA (34)

En condition pathologique le glutamate est présent en grande quantité dans la fente synaptique. Les récepteur NMDA sont suractivés et la membrane du neurone postsynaptique est continuellement dépolarisée ce qui empêche le blocage du canal par les ions magnésium et provoque un influx permanent d'ions calcium toxique pour le neurone.

Dans le cas d'une stimulation modérée et prolongée des récepteurs NMDA que l'on retrouve en condition pathologique, la mémantine agit en se fixant sur ces récepteurs et en bloquant leurs canaux ioniques ce qui permet de suspendre l'influx de calcium et donc de limiter la pathogénicité de la maladie (Figure 9).

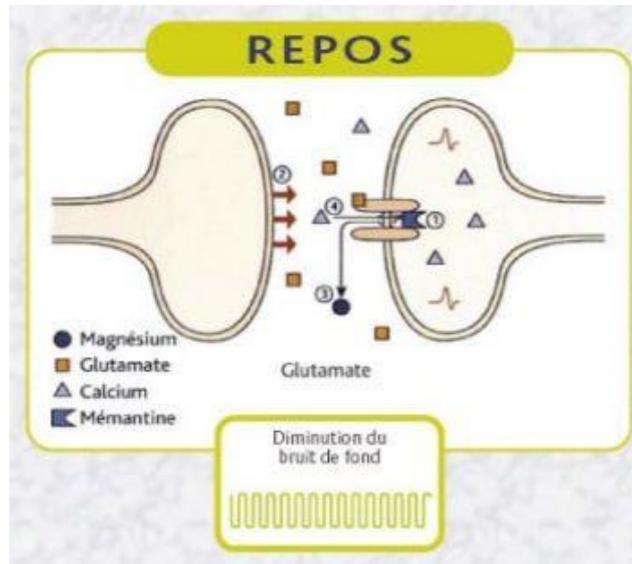


Figure 9 : Mécanisme d'action de la mémantine (34)

La mémantine se fixe sur le récepteur NMDA suractivé par les fortes concentrations en glutamate dans la fente synaptique et va venir bloquer son canal ionique. L'influx de calcium est stoppé ce qui permet de limiter la toxicité neuronale et d'atténuer le « bruit de fond » causé par la stimulation intempestive de ce récepteur.

Par contre en cas de stimulation élevée et brève des récepteurs NMDA, provoquée par des hausses transitoires des concentrations en glutamate que l'on retrouve à l'état physiologique, la mémantine se dissocie du récepteur. Elle permet ainsi aux neurotransmissions physiologiques de s'opérer mais limite la toxicité de la stimulation continue pathologique.

L'action de la mémantine passe aussi par la réduction du « bruit de fond » permanent retrouvé à l'état pathologique et provoqué par la surstimulation des récepteurs glutamatergiques. Cette action permet de mieux distinguer les signaux physiologiques et facilite la mémoire et le processus d'apprentissage (35).

La mémantine possède un effet neuroprotecteur car elle freine l'influx massif de calcium dans le neurone postsynaptique. Le calcium est indispensable au bon fonctionnement du cerveau, il régule le développement neuronal, la plasticité et la transmission synaptique. En condition pathologique comme dans la MA cependant, son équilibre est perturbé et les concentrations interneuronales augmentent, ce qui induit une neurotoxicité et des lésions cérébrales.

3) Effets indésirables imputables à la mémantine

La mémantine peut exposer les patients à l'apparition de certains effets indésirables. Les EI les plus souvent rapportés chez les patients traités par Ebixa® sont : un état de somnolence, des vertiges, une hypertension, des dyspnées, constipations et céphalées.

La prise de mémantine peut entraîner la survenue d'une hypertension chez le patient mais à part cela les EI cardiovasculaires sont rares pour cette molécule. Des cas de bradycardies potentiellement induites par la mémantine ont été rapportés sans pour autant que cet EI soit inscrit dans le résumé des caractéristiques principales en France (alors que c'est le cas aux Etats-Unis) (42).

Le donépézil et la mémantine sont respectivement les chefs de files des deux familles de médicaments anti-Alzheimer disponibles sur le marché actuellement en France. Ces médicaments sont prescrits chez des patients fragiles, souvent polymédiqués. Ils doivent donc afficher un profil de tolérance acceptable, ce qui a été évalué par Babai et collaborateurs en 2010(43). Cette étude rétrospective analyse les déclarations d'EI graves, rapportées sur une période de 6 ans à la pharmacovigilance française, chez des patients sous donépézil ou mémantine.

Il en résulte que l'imputabilité des effets indésirables est difficile à établir car les patients ont souvent d'autres thérapeutiques associées comme des traitements cardiovasculaires, des neuroleptiques ou des antidépresseurs. Ces associations de médicaments peuvent être à l'origine de la survenue de bradycardie ou d'un abaissement du seuil épileptogène.

Le donépézil ainsi que la mémantine ont un profil de tolérance acceptable mais leur prescription doit s'accompagner d'une attention particulière, surtout lors de leur association avec des médicaments bradycardisants ou abaissant le seuil épileptogène (44).

C. Traitements médicamenteux non spécifiques

Comme vu précédemment, la MA s'accompagne souvent de troubles du comportement comme l'anxiété, l'agitation, l'irritabilité... Ces troubles doivent être traités en première intention avec des techniques non pharmacologiques. Un traitement médicamenteux ne devra pas être instauré si l'anxiété est d'origine somatique, relationnelle ou iatrogène, et dans ce cas c'est l'étiologie qui devra être traitée. La prescription devra être réévaluée régulièrement et de la plus courte durée possible (45).

1) Anxiolytiques

Les benzodiazépines possèdent des propriétés anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, myorelaxantes, anticonvulsivantes et amnésiantes. Ces molécules exercent leurs actions en se fixant sur un site modulateur du récepteur GABA-A (récepteur A de l'acide gamma-aminobutyrique), ce qui le rend plus sensible au GABA et potentialise la transmission gabaergique.

La prescription de benzodiazépines doit se limiter aux situations de crise après échec des mesures non médicamenteuses. Elle doit se faire sur la plus courte durée possible. On préférera choisir des molécules avec une demi-vie courte comme l'oxazépam (Seresta®), l'alprazolam (Xanax®) ou le lorazépam (Temesta®), et sans métabolite actif afin de diminuer le risque de survenue d'effets indésirables tels que :

- somnolence qui entraîne un risque de chute
- confusion qui peut altérer les capacités mnésiques du patient
- risque de survenue d'un syndrome de sevrage qui pourra être évité avec une prescription de courte durée.

Les benzodiazépines doivent être réservées aux traitements de courte durée. En cas d'anxiété chronique, un traitement antidépresseur devra être instauré.

2) Hypnotiques

Certaines benzodiazépines sont classées comme hypnotiques comme le loprazolam (Havlane®) et le lormétazépam (Noctamide®). Elles possèdent des propriétés identiques aux autres benzodiazépines mais une action plus rapide, ce qui raccourcit la durée d'endormissement.

D'autres molécules peuvent être utilisées comme hypnotiques comme le zolpidem (Stilnox®) et la zopiclone (Imovane®). Ces médicaments sont réservés au traitement de l'insomnie et des troubles du sommeil tels que les réveils nocturnes ou trop précoces. Leur prise se fait au moment du coucher. Chez une personne âgée, la posologie des hypnotiques doit être réduite, ce qui n'est pas toujours fait en pratique. La prescription doit être réévaluée afin d'apprécier les bénéfices et les risques de ces traitements.

3) Antidépresseurs

La dépression est due en grande partie à un déficit en noradrénaline et en sérotonine. Les antidépresseurs vont agir en inhibant la recapture de ces amines par des transporteurs dans la fente synaptique. Cela entraîne une prolongation de la durée de vie des amines et donc une potentialisation de leur action sur leurs récepteurs.

Il existe deux familles d'antidépresseurs recommandés chez les patients atteints de MA :

- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS : citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline) ;
- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa : miansérine, venlafaxine).

Les ISRS et IRSNa sont tous les deux indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs. Les ISRS sont également indiqués dans le traitement de l'anxiété.

Ces médicaments sont à utiliser avec précaution car ils peuvent être responsables d'une aggravation des symptômes de la MA comme des agitations, des insomnies, des cauchemars, une nervosité... Dans ce cas on préférera utiliser un ISRS avec des propriétés anxiolytiques comme la Paroxétine. Cependant cette molécule ne peut pas être utilisée en association avec le Donépézil ou la Galantamine car elle diminue leur métabolisation par les cytochromes. Chez un patient traité par ces inhibiteurs de l'ACHé l'utilisation de l'Escitalopram ou du Citalopram est plus opportune bien qu'ils aient une composante anxiolytique plus faible.

4) Antipsychotiques

Leur usage est déconseillé dans la MA car ils peuvent être responsables d'EI anticholinergiques qui peuvent aggraver la maladie. De plus, ils sont associés à une augmentation de la mortalité chez les patients atteints de démences en raison d'un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux.

Leur prescription ne se justifie qu'en cas de troubles psychotiques sévères et non contrôlables après échec des mesures non médicamenteuses ou encore en cas d'urgence.

La prise du médicament doit être de courte durée, à dose minimale efficace, et réévaluée très régulièrement. Lorsque la prescription s'avère indispensable, il faut privilégier un antipsychotique atypique comme la rispéridone (Risperdal®) ou l'olanzapine (Zypressa®). En effet, ils présentent moins d'EI que les antipsychotiques de première génération.

D. Déremboursement des médicaments anti-Alzheimer

1) Généralités

Afin d'obtenir la mise sur le marché d'une spécialité, le laboratoire pharmaceutique exploitant doit respecter plusieurs étapes. Tout d'abord, il demande une AMM aux autorités compétentes (la commission européenne au niveau européen et l'ANSM au niveau national) qui vont alors étudier le rapport bénéfice / risque de ce médicament. Pour cela, elles vont se baser sur différentes études, notamment sur les résultats d'études cliniques randomisées menées par le laboratoire. Si le rapport bénéfice / risque est jugé favorable, ces autorités délivrent une AMM au médicament concerné.

Dans un second temps, le laboratoire pharmaceutique peut demander l'accès au remboursement de sa spécialité auprès de la commission de la Transparence de la HAS. Cette commission peut être sollicitée à différents moments : lors d'une nouvelle inscription, d'un renouvellement d'inscription tous les 5 ans, ou lors d'une extension d'indication ou d'une réévaluation programmée.

Dans le cas d'une nouvelle spécialité, un rapport est transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS) qui va déterminer le prix du médicament. Ensuite, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) en fixe le taux de remboursement. Enfin, le ministre de la santé révèle la décision finale et la publie au Journal officiel.

Afin de rendre son avis, la commission de la Transparence recueille et analyse des informations provenant du laboratoire fabricant et de la littérature : essais randomisés réalisés en double aveugle, méta analyses... Ces informations servent à apprécier l'apport du médicament grâce à deux critères : le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR).

- Le SMR permet de juger l'intérêt du remboursement par la sécurité sociale d'une spécialité. Il prend en compte la gravité de l'affection traitée, l'efficacité du médicament, ses effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres thérapeutiques disponibles sur le marché. Il existe 4 niveaux de SMR, dont trois permettent l'inscription de la spécialité sur la liste des médicaments remboursables. Le dernier niveau est insuffisant et donne lieu à un avis défavorable. Un SMR important octroie un taux de remboursement à 65% par la Sécurité Sociale, un SMR modéré permet un taux de remboursement à 30%, et un SMR faible correspond à un taux de remboursement de 15%.

- L'ASMR permet de juger l'apport du nouveau médicament par rapport aux médicaments existants. La commission de la Transparence de la HAS décline le niveau d'ASMR allant de I (progrès majeur) à IV (progrès mineur). Il existe également un ASMR de niveau V (pas d'ASMR) qui correspond à une absence de progrès thérapeutique. Dans ce cas, le médicament ne peut pas être inscrit au remboursement sauf s'il apporte une économie dans les coûts du traitement.

La commission prend également en compte l'impact de la maladie traitée, sa gravité, ses conséquences sur la société. La MA présente une prévalence et une incidence élevée, qui va s'accroître du fait du vieillissement de la population. De plus, elle entraîne une perte d'autonomie et une surmortalité pour le patient. Les experts de la commission vont alors émettre un avis en se basant sur l'efficacité du médicament sur les troubles cognitifs, son impact sur les activités quotidiennes, sur la perte d'autonomie.

Les répercussions de la maladie sont visibles chez le patient mais aussi chez les aidants avec un état de fatigue, une dépression, des troubles du sommeil et une surmortalité. Cette maladie nécessite des soins spécialisés qui peuvent aboutir sur une institutionnalisation du malade, ce qui représente un coût économique important. Il en résulte que la MA est une maladie fréquente, invalidante, qui a des conséquences familiales et sociétales importantes. La MA est donc une priorité des pouvoirs publics et la découverte d'un traitement est un besoin de santé publique majeur afin d'améliorer la prise en charge.

2) Evolution de la position de la commission de la Transparence de la HAS

a) Avis de la commission de la transparence sur les inhibiteurs de l'ACHÉ

Le donépézil est le chef de file des inhibiteurs de l'ACHÉ disponible sur le marché du médicament sous le nom Aricept® depuis 1998. La commission de transparence avait alors jugé le SMR de l'Aricept® comme important, ce qui lui a permis d'être inscrit sur la liste des médicaments remboursables, avec un taux de remboursement de 65%. Elle avait également jugé l'ASMR comme importante (niveau II). En effet l'efficacité clinique avait été évaluée comme faible, au même niveau que celle de la tacrine, mais avec une meilleure tolérance et donc moins d'EI.

Par la suite en 2007, la commission de la Transparence a effectué une réévaluation des trois anticholinestérasiques (donépézil ARICEPT® ; galantamine REMINYL® et REMINYL LP® ; rivastigmine EXELON®) dans le traitement de la MA pour les stades légers à modérément sévères (46). La commission a estimé le SMR comme important soit le même avis qu'en 1998. Le taux de remboursement est donc resté à 65%. Par contre l'ASMR a été dévaluée comme faible, soit de niveau IV, dans la prise en charge globale des patients. En effet, la tacrine ayant été retirée du marché en 2000, elle ne pouvait plus servir de comparaison.

En 2011, la commission de la Transparence a effectué une réévaluation de l'efficacité et de la tolérance des médicaments utilisés dans le traitement symptomatique de la MA, c'est-à-dire les inhibiteurs de l'ACHÉ et la mémantine (47).

Cet avis se fonde sur les données de la littérature, des rapports d'études des laboratoires pharmaceutiques concernés et sur les remontées d'informations de l'association France Alzheimer représentant la communauté des malades. La recherche des données s'est limitée aux études publiées entre janvier 2007 et avril 2011. Les résultats des études montrent un bénéfice faible des anticholinestérasiques sur le traitement des troubles cognitifs ainsi que sur l'état général du patient, par rapport à un placebo après 6 mois de traitement.

Les données sur les critères de santé publique (retard de l'entrée en institution, passage à un stade supérieur de démence, vécu de l'aidant...) sont insuffisantes pour conclure sur l'efficacité du médicament. D'un autre côté, les experts ont également pris en compte l'impact de la MA sur la société (fréquence, gravité...) et le fait qu'il n'existe pas d'autres alternatives médicamenteuses, mis à part la mémantine dont l'efficacité n'est pas plus probante que celles des inhibiteurs de l'ACHé.

Ce rapport d'évaluation de 2011 de la commission de transparence aboutit à un abaissement du SMR du donépézil qui est classé comme faible. Elle conclut également à une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) dans le traitement symptomatique de la MA pour les formes légères à modérément sévères.

b) Avis de la commission de la transparence sur la mémantine

La mémantine est le seul représentant de la famille des bloqueurs des canaux des récepteurs NMDA. Elle est disponible sur le marché du médicament depuis 2002 sous le nom de marque Ebixa®. La commission de la transparence avait évalué le SMR de la mémantine comme important même si son efficacité était jugée modeste au regard de ses éventuels EI. Cet avis a permis son inscription sur la liste des médicaments remboursables avec un taux de remboursement de 65%. La commission lui a accordé à ce moment-là un ASMR de niveau II dans le traitement des démences sévères. Dans le cas de démences modérément sévères, les experts ont conclu que la mémantine n'apportait aucun progrès par rapport aux anticholinestérasiques déjà présents sur le marché. Elle n'a donc obtenu qu'un ASMR de niveau V dans cette indication.

En 2007, la mémantine a été réévaluée par la commission de la Transparence, en même temps que les trois inhibiteurs de l'ACHé, et elle a obtenu les mêmes niveaux de SMR et d'ASMR que lors de l'évaluation précédente (46).

En revanche, lors d'une réévaluation en 2011, la commission a modifié son avis. Cette modification se base à cette époque sur les données de la littérature et des laboratoires exploitants et sur les remontées d'informations de l'association France Alzheimer représentant la communauté des malades (47). La majorité des données sélectionnées s'accordent sur l'existence d'un bénéfice apporté par la mémantine dans le traitement des démences modérées à sévères du type Alzheimer. Les experts ont notamment analysé les résultats de l'étude du groupe indépendant d'évaluation des technologies de santé PenTAG (Peninsula Technology Assesment Group). Cette étude révèle que : « des effets marginaux sur les troubles cognitifs ont été mis en évidence en faveur de la mémantine versus placebo à 12 semaines, mais pas à 24 semaines. L'évaluation sur l'impression clinique globale est en faveur de la mémantine mais l'effet de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne n'est pas assuré »(48)

La commission de la Transparence a donc retenu que la mémantine semble être efficace surtout dans le domaine de la cognition et du fonctionnement global des patients en comparaison à un groupe placebo. Cependant l'étude conclut qu' « il n'est pas établi que la mémantine ait un effet significatif sur les troubles du comportement, qu'elle améliore la qualité de vie des patients ou des aidants, ralentisse la progression de la maladie et retarde l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi. »

Ainsi la commission a retenu que les données disponibles sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable de la mémantine sur les critères de santé publique tels que le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade supérieur de démence, la charge de l'aidant.

L'efficacité à long terme de la mémantine n'est pas non plus démontrée puisqu'elle a été évaluée dans des essais cliniques dont la durée ne dépassait pas 6 mois le plus souvent.

Par contre ces études ont révélé la survenue d'éventuels effets indésirables causés par un traitement à base de mémantine et dont certains pouvaient être graves et nécessiter l'hospitalisation du patient (syncope ou chute). D'autres effets indésirables plus fréquents ont aussi été relevés comme des diarrhées, nausées et vomissements, troubles du sommeil. Le retentissement de ces EI a causé des arrêts anticipés de traitement dans certaines études. Enfin, un traitement à base de mémantine peut exposer à l'apparition d'interactions médicamenteuses chez des patients âgés souvent polymédiqués. Ces deux derniers points font diminuer le rapport bénéfice/risque et sont à l'origine de l'abaissement du SMR.

La commission a évalué la place de la mémantine vis-à-vis de ses alternatives thérapeutiques dans le traitement des démences dues à la MA. Dans l'indication de démence modérée et modérément sévère, elle peut être substituée par un inhibiteur de l'AChE (donépézil, galantamine ou rivastigmine). Par contre, dans l'indication de démence sévère, il n'y a pas d'alternative à la mémantine. En effet, il n'existe pas d'autre médicament ayant reçu une AMM dans le traitement symptomatique de la MA sévère aujourd'hui.

La conclusion de ce rapport d'évaluation de 2011 est modifiée par rapport à celui établi en 2007. Ainsi le SMR de l'Ebixa® est déclassé comme faible. De surcroît, il est estimé que la spécialité n'apporte pas d'amélioration du SMR dans le traitement symptomatique de la MA pour les patients souffrant d'une forme modérée à sévère de la pathologie (47). Son niveau d'ASMR est alors dévalué au niveau V.

3) Mise en application du déremboursement

Dans le rapport d'évaluation de 2011, la commission de transparence considère que les données cliniques disponibles depuis leur commercialisation ne permettent pas de différencier les anticholinestérasiques et la mémantine en matière d'efficacité et de tolérance. Les experts ont toutefois pris en compte les témoignages recueillis par l'association France Alzheimer qui rapporte que les inhibiteurs de l'AChE peuvent améliorer ou stabiliser durant quelques mois l'état clinique de certains patients qui sont répondeurs au traitement. Il est alors décidé de ne pas priver les patients répondeurs de cet éventuel bénéfice clinique. Les traitements symptomatiques de la MA sont toujours inscrits sur la liste des médicaments remboursables. Cependant le taux de remboursement de ces spécialités a été réduit. En effet depuis 2012, l'Aricept®, le Reminyl®, l'Exelon® et l'Ebixa® sont remboursés par l'assurance maladie à hauteur de 15 % (contre 65% auparavant). Ainsi 85% du prix du médicament est à la charge du patient ou de son assurance complémentaire, sauf pour les patients pris en charge à 100% par l'assurance maladie dans le cadre d'une affection de longue durée.

A la suite de ce rapport, la commission propose certaines recommandations concernant le renouvellement des médicaments anti-Alzheimer :

- la poursuite du traitement après les 6 premiers mois ne doit être envisagée qu'après une réévaluation de son efficacité (stabilisation voire ralentissement du déclin cognitif) et de sa tolérance.

- la poursuite de ces médicaments au long cours (au-delà d'un an) doit être décidée en concertation avec le patient (si possible) et l'aidant à la suite d'une concertation pluridisciplinaire au vu du risque de survenue d'EI et d'interactions médicamenteuses qui augmente avec la durée d'exposition (47).

En 2016, la commission de la transparence décline les médicaments anti-Alzheimer au rang de SMR insuffisant (49). Cette décision tient compte du fait que l'existence d'un bénéfice à long terme de ces traitements n'est pas démontrée dans les études publiées depuis leur commercialisation. Dans le même temps, ces traitements peuvent exposer à des effets indésirables et à des interactions pharmacologiques, surtout chez des patients âgés polypathologiques et polymédiqués. La HAS rend alors à la ministre de la Santé, Marisol Touraine, un avis défavorable au remboursement de ces médicaments. A la suite de cet avis, la ministre de la santé décide en 2016 que le déremboursement des traitements anti-Alzheimer prendra effet lorsqu'un protocole de soin sera élaboré pour se substituer à la prise en charge actuelle.

En 2018, la HAS publie donc un « Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée » (50). L'objectif de ce guide est de mettre l'accent sur « les soins et aides compensant le handicap notamment grâce aux thérapies psycho-comportementales et réadaptatives », soit une prise en charge non médicamenteuse.

Un arrêté paraît alors au journal officiel le 01/06/2018 prévoyant le déremboursement des médicaments anti-Alzheimer. Cet arrêté prend effet à partir du 01/08/2018 et concerne les quatre spécialités utilisées dans le traitement de la maladie d'Alzheimer : ARICEPT® (donépézil), EXELON® (rivastigmine), REMINYL® (galantamine) et EBIXA® (mémantine). Ces médicaments sont alors retirés de la liste des spécialités remboursées.

La prise en charge non médicamenteuse pour les patients atteints de démences est alors plébiscitée à travers des ateliers de mémoire, de musique, de thérapie par les arts Ces interventions permettent de stimuler les capacités cérébrales des patients et peuvent ainsi améliorer leur qualité de vie. Toutefois la validation scientifique de ces procédés est encore à l'étude.

4) Impact du déremboursement des médicaments anti-Alzheimer

L'association France Alzheimer et maladies apparentées a publié les résultats d'un sondage national qu'elle a réalisé 7 mois après l'entrée en vigueur de l'arrêté entérinant le déremboursement des médicaments indiqués dans le traitement symptomatologique de la maladie d'Alzheimer (51). Ce sondage vise à mettre en lumière les conséquences qu'a eu le déremboursement sur la vie des personnes interrogées. Il a été conduit entre le 9 octobre et le 16 novembre 2018 et a inclus 2 547 personnes, parmi lesquelles 2 463 proches aidants et 84 personnes malades.

Ce sondage révèle que 20% des patients ont arrêté leur traitement symptomatique anti-Alzheimer suite au déremboursement et 10% des patients envisageaient de le faire prochainement, à cause d'un coût devenu trop important. Le coût des traitements en pharmacie avant le déremboursement était d'environ 30 € par mois. Après le déremboursement, il y a eu une dérégulation des prix des médicaments et leur taux de TVA est passé de 2 à 10%, entraînant une augmentation du budget à la charge des patients.

Parmi les personnes qui ont interrompu leur traitement après l'annonce du déremboursement, 52% ont constaté une aggravation précipitée des troubles cognitifs. Avec l'aggravation des symptômes, l'association dénonce les lourdes conséquences sur la capacité de maintien à domicile de la personne malade, pourtant privilégiée par les familles et par les pouvoirs publics.

Malgré le déremboursement de ces traitements, près de 70% des patients n'envisagent pas d'arrêter leur traitement et dans la majorité des cas la raison invoquée est l'efficacité du traitement.

Un autre point révélé par ce sondage est le risque de rupture du lien thérapeutique entre le médecin et son patient. La prescription des médicaments participe grandement au maintien de ce lien. Ainsi parmi les personnes ayant décidé de ne plus prendre ces médicaments, seuls 55% continuaient à consulter leur médecin spécialiste. Pourtant la consultation d'un spécialiste est indispensable à un parcours de soins coordonné et approprié à chaque patient.

Enfin, d'après les participants à ce sondage, le soutien à la recherche d'un nouveau traitement médicamenteux devrait être la priorité du gouvernement (selon 68% aidants), et ceci avant le développement de thérapies non médicamenteuses.

E. Prise en charge non médicamenteuse

Les interventions non médicamenteuses occupent une place importante dans la prise en charge de la MA. Avec le déremboursement des médicaments anti-Alzheimer, c'est cette prise en charge qui est encouragée aujourd'hui bien que son efficacité n'ait pas encore été démontrée. L'objectif de ces interventions est d'améliorer les différents aspects de la maladie tels que les capacités cognitives, l'autonomie, les troubles de l'humeur et du comportement ou encore la qualité de vie du patient. Ces interventions peuvent prendre différentes formes : stimulation cognitive, art thérapie, musicothérapie, aromathérapie, luminothérapie, jardin thérapeutique...

1) La stimulation cognitive

Elle a pour objectif de renforcer ou de préserver certaines compétences du malade qui lui sont utiles dans la réalisation d'activité de la vie quotidienne ou dans ses interactions sociales. Elle se base sur la plasticité neuronale. En effet les neurones d'un patient atteint de MA, même s'ils sont soumis à un processus dégénératif, sont capables de modifier leurs connexions et leur fonctionnement s'ils sont stimulés correctement. Cela permet d'éviter ou de ralentir la détérioration des capacités cognitives du patient (52). Cette stimulation cognitive peut prendre différentes formes selon la fonction que l'on cherche à exercer par exemple :

- la mémoire : exercice d'association de mots
- la praxie : atelier de dessin
- la gnose : atelier de photos
- langage et vue : lecture à haute voix
- fonctions exécutives : cours de cuisine
- désorientation spatio-temporelle : cartes géographiques, agendas

Il est conseillé de réaliser une à deux séances de stimulation cognitive par semaine : en effet la répétition va permettre une meilleure consolidation des acquis du patient. Ces séances peuvent être individuelles ou collectives. Dans tous les cas, elles doivent être adaptées à la sévérité de la maladie mais aussi au désir, à la motivation et à l'intérêt du patient.

2) L'Art-thérapie

Elle désigne l'utilisation de moyens d'expression artistique à des fins psychothérapeutiques. L'art-thérapie se compose de nombreuses activités artistiques comme par exemple la peinture, la poterie, le dessin, la sculpture. Elle vise surtout à valoriser la réalisation du malade auprès de lui mais aussi auprès des autres participants. Cela permet de renforcer son estime de soi. Ces séances de création dans le calme permettent également d'atténuer l'anxiété du malade (53).

3) La musicothérapie

La musicothérapie est une pratique de soin qui vise à favoriser ou restaurer la communication et l'expression du patient via une médiation sonore ou médicale. Elle peut prendre la forme de séances individuelles ou collectives qui permettent un lien différent entre le malade et le soignant. Ces séances peuvent aider le patient à transmettre et formuler des émotions qu'il n'exprimait pas jusque-là. Les séances de musicothérapie permettent aussi de calmer certaines angoisses du patient (54).

4) L'aromathérapie

Elle est basée sur la stimulation de la mémoire olfactive et consiste à introduire progressivement de nouvelles odeurs en allant des plus connues par le patient vers celles moins connues. Cette stimulation olfactive progressive permettrait de favoriser des connexions neuronales entre les neurones du patient malade. L'utilisation d'huiles essentielles en diffusion permet aussi de calmer l'agitation ou l'anxiété du patient (55). Les agrumes ont par exemple des vertus apaisantes, la lavande diminue l'anxiété et les comportements agressifs. Les huiles essentielles peuvent être utilisées pour améliorer le sommeil du patient en favorisant son endormissement.

5) La luminothérapie

Cette technique vise à pallier le manque d'ensoleillement du patient. Elle a pour objectif de restaurer son rythme circadien, puisque les patients atteints de MA présentent souvent une inversion du rythme jour-nuit. En effet, ils passent parfois près de 40% de leur nuit éveillés et une grande partie du jour endormis. Ces troubles du sommeil représentent un fardeau pour l'aidant et participent à la prise de décision de l'institutionnalisation du patient. Les séances de luminothérapies permettent d'améliorer les troubles du sommeil et du comportement. Elles peuvent de plus améliorer l'humeur générale du patient (56).

6) Le jardin thérapeutique

Le jardinage permet d'associer un moment de détente, de l'exercice physique mais aussi une stimulation cognitive (57). La pratique du jardinage nécessite la mise en application des capacités de la personne et l'engage dans un projet à long terme avec des tâches à effectuer régulièrement : planter, arroser, tailler, récolter... Le jardinage possède de nombreuses vertus :

- physiques : cela favorise la marche, l'équilibre et la gestuelle fine qui est propre au jardinage,
- psychologiques : le jardinage renforce l'estime de soi, procure un moment de détente qui peut calmer certaines anxiétés, est une activité extérieure qui permet un contact avec la nature,
- cognitives : le jardinage permet de développer l'orientation temporelle et spatiale du patient, la créativité, des connaissances sur le monde végétal,
- relationnelles : un jardin est un lieu d'échange où les résidents peuvent interagir avec les autres résidents, les soignants et les aidants.

III. Quelles sont les perspectives pour demain ?

Actuellement les médicaments disponibles contre la MA ne peuvent que diminuer les symptômes de démence chez les patients et ce pendant une durée limitée. Ils ne peuvent ni arrêter ni inverser la progression de la maladie.

La compréhension du rôle de la protéine β -amyloïde ($A\beta$) et des autres facteurs impliqués dans la physiopathologie de la MA est cruciale pour le développement de nouvelles thérapeutiques. Les événements de physiopathologie et d'évolution clinique qui découlent de « la cascade amyloïde » sont :

- Accumulation de la protéine $A\beta$
- Neuroinflammation
- Hyperphosphorylation de la protéine Tau
- Dysfonctionnement du métabolisme cérébral
- Atrophie cérébrale
- Déclin cognitif

Les futurs médicaments devraient cibler au moins l'un de ces événements afin de pouvoir arrêter ou d'inverser le cours de la maladie. Les sociétés pharmaceutiques ont mené de nombreux essais cliniques visant la protéine $A\beta$ mais jusque-là sans succès. En 2019, le nombre d'études sur un traitement anti-amyloïde a diminué pour la première fois (58). De nouvelles cibles sont explorées et les essais cliniques se sont diversifiés.

A. Les essais thérapeutiques dans la MA

1) Généralités

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et complexe qui dure une quinzaine d'années. Avant toute mise sur le marché, plusieurs phases successives sont nécessaires afin de déterminer les caractéristiques de la molécule, définir une posologie et vérifier son efficacité et sa tolérance.

a) Essais précliniques

Tout d'abord le candidat médicament va être soumis à des essais précliniques. Ils permettent d'établir les premières connaissances sur les caractéristiques de la molécule avant les premiers essais sur l'Homme. Cette étape consiste à étudier le médicament grâce à des expérimentations sur des systèmes vivants non humains : c'est-à-dire des cellules, des tissus, des animaux.

Dans cette phase préclinique, plusieurs études sont menées afin d'identifier les caractéristiques pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques du médicament. Ces études sont soumises à des normes internationales de qualité scientifique. Elles seront par la suite répertoriées dans le dossier de demande d'AMM du futur médicament et évaluées par les autorités de santé.

b) Essais cliniques

Si les essais de phase préclinique sont concluants, les expérimentations chez l'homme peuvent débuter. Cette étape du développement consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité du candidat médicament chez des personnes saines et chez des personnes atteintes de la maladie que l'on cherche à traiter.

Le déroulement de ces études cliniques est encadré par des normes internationales qui garantissent la sécurité des participants de l'étude grâce à un suivi médical étroit. Les essais cliniques sont découpés en plusieurs phases. Les phases I, II et III se situent en amont de la demande d'AMM et font partie du dossier de demande d'AMM. Les études cliniques de phase IV, quant à elles, vont se poursuivre après la mise sur le marché du médicament.

Les études cliniques de phase I ont pour but d'établir un profil de tolérance du médicament. Elles permettent également d'étudier la pharmacocinétique de la molécule, c'est-à-dire le devenir du médicament dans l'organisme via différents mécanismes : absorption, distribution, métabolisme et élimination. Les études de phase I se déroulent souvent en utilisant des doses très faibles de médicament sur un petit groupe de volontaires sains ou de malades. Elles durent généralement entre un et deux ans.

Les études cliniques de phase II servent à déterminer la dose idéale du candidat médicament aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance sur un petit nombre de personnes malades. Elles durent en général deux à trois ans.

Les études cliniques de phase III cherchent à déterminer le rapport bénéfice/risque du candidat médicament. Elles sont effectuées chez un grand nombre de malades volontaires (plusieurs centaines ou plusieurs milliers de personnes). Leur durée dépend de la pathologie traitée et du mode d'utilisation du futur médicament, mais elles se déroulent souvent sur plusieurs années. Il s'agit d'études comparatives entre le futur médicament et le traitement de référence de la maladie, s'il en existe déjà un sur le marché. Le candidat médicament doit dans l'idéal montrer une supériorité par rapport au traitement de référence, ou au moins une équivalence par rapport à celui-ci.

Il existe également des essais cliniques de phase IV qui sont menés après la mise sur le marché du médicament. Ils se déroulent sur plusieurs années et permettent d'améliorer les conditions d'utilisation du médicament et de surveiller son utilisation, notamment en termes d'effets indésirables.

2) Spécificités du protocole des essais cliniques dans la MA

Avant la réalisation des essais cliniques, un protocole est préétabli dans lequel on retrouve : l'objectif de l'essai clinique, les conditions de sa réalisation, les modalités d'inclusion des patients, ainsi que les modalités d'information, de traitement et de surveillance des participants à cet essai et enfin les procédures de recueil des données sur l'efficacité et la tolérance du candidat médicament.

a) Critères d'inclusion des patients

Dans la plupart des cas, les essais thérapeutiques des médicaments anti Alzheimer sont réalisés sur des populations de patients atteints de stade léger à modéré de la MA. Afin d'être inclus dans l'essai ces patients doivent répondre à certains critères décrits ci-dessous.

1. Âge avancé des patients :

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative dont le principal facteur de risque est l'âge. L'âge est ainsi le premier critère d'inclusion des patients. Dans les essais cliniques sur les médicaments en développement contre la MA, les patients ont entre 50 et 90 ans.

2. Critères diagnostiques (NIAA-AA, du NINCDS-ADRDA, DSM-IV...):

Les patients inclus dans les essais cliniques de médicaments contre la MA doivent répondre à des critères diagnostiques. Ceux issus du groupe de travail NINCDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) -ADRDA (Alzheimer Disease and Related Disorders Association) établis en 1984 sont les plus couramment utilisés pour inclure les patients. Ils permettent d'établir un diagnostic possible, probable ou certain de la maladie. Pour faire partie de l'étude les patients doivent au moins avoir un diagnostic « probable » de MA. Certaines études utilisent également les critères diagnostiques définis par le NIA-AA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) ou par le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (59).

3. Score MMSE diminué :

L'inclusion des patients dans l'étude clinique se fait souvent sur la base du MMSE (Mini-Mental State Examination). Cette échelle a été établie pour définir les troubles cognitifs d'un patient. La plupart des études sur des médicaments anti Alzheimer incluent des patients qui ont, en moyenne, un score compris entre 15 et 26, soit des sujets atteints du stade léger à modéré de la maladie. Cette échelle est très utile pour mesurer l'évolution du déclin cognitif chez les patients de l'étude.

4. Atrophie cérébrale à l'IRM :

Cette lésion n'est pas spécifique à la MA mais elle est très évocatrice, en particulier dans les régions hippocampiques, où la neurodégénérescence est la plus marquée en début de maladie. Ce critère est de plus en plus pris en compte pour l'inclusion de patients dans les études cliniques (60).

5. Charge amyloïde ou Tau au PET-scan :

Le PET-scan (ou tomographie par émission de positons) est une technique d'imagerie fonctionnelle qui permet d'obtenir une image en trois dimensions de l'activité métabolique ou moléculaire d'un organe. Cette technique nécessite l'administration d'un produit radioactif injecté au préalable qui va servir de traceur. Le PET-scan permet de visualiser les principales lésions neuropathologiques de la MA, à savoir les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires grâce aux traceurs injectés au patient. Cette technique permet de visualiser l'évolution de la charge amyloïde et de la charge Tau (61). Cet examen est lui aussi de plus en plus utilisé pour inclure les patients dans les essais cliniques.

b) Critères de jugement de l'étude clinique

Une étude clinique sur l'homme nécessite de définir au préalable des critères de jugement. Ce sont des paramètres qui vont être mesurés et surveillés pendant l'expérimentation. Ils vont alors permettre de juger l'efficacité et l'innocuité de l'administration du médicament.

Parmi eux, le critère de jugement principal de l'étude est celui qui sert à mettre en évidence l'effet du traitement. Il va permettre de conclure à la fin de l'étude sur l'intérêt du futur médicament. Dans les phases I et II, le critère de jugement principal vise le plus souvent à évaluer l'innocuité et la sécurité du traitement. Durant la phase III, le critère de jugement sert à évaluer l'efficacité du médicament.

1. Evaluation de la sécurité des patients :

La sécurité de l'administration du médicament peut être évaluée grâce au suivi de différents paramètres au cours de l'essai :

- Examens physiques et neurologiques,
- Registre des effets indésirables apparus pendant l'étude,
- IRM cérébrales,
- ECG (électrocardiogramme) et EEG (électroencéphalogramme),
- Analyse biologique du sang et du LCR.

2. Evaluation de l'efficacité du traitement sur les marqueurs de la maladie :

Les marqueurs d'imagerie morphologique et fonctionnelle sont :

- Une évolution moins importante de l'atrophie cérébrale à l'IRM dans le groupe de patients traités (vs placebo), qui peut traduire un bénéfice du candidat médicament.
- Une diminution de la charge amyloïde ou Tau sur le PET-scan, qui peut signifier également un effet bénéfique du traitement.

Les marqueurs biologiques dans le LCR :

Il est possible de mesurer les biomarqueurs du LCR grâce à la réalisation d'une ponction lombaire. Les biomarqueurs du LCR suivent souvent le même profil d'évolution dans la MA (Figure 10)(62) :

- Augmentation des concentrations en protéine Tau et en protéine Tau phosphorylée. Elles sont libérées dans le LCR suite à la mort des neurones.

-Diminution de la concentration du peptide A β 42 dans le LCR. En effet le peptide A β est séquestré sous forme de plaques amyloïdes dans le cerveau.

Si durant l'étude ces biomarqueurs évoluent de façon contraire à ce modèle, cela peut signer un bénéfice du traitement dans la MA (\uparrow A β 42, \downarrow tau et p-tau dans le LCR).

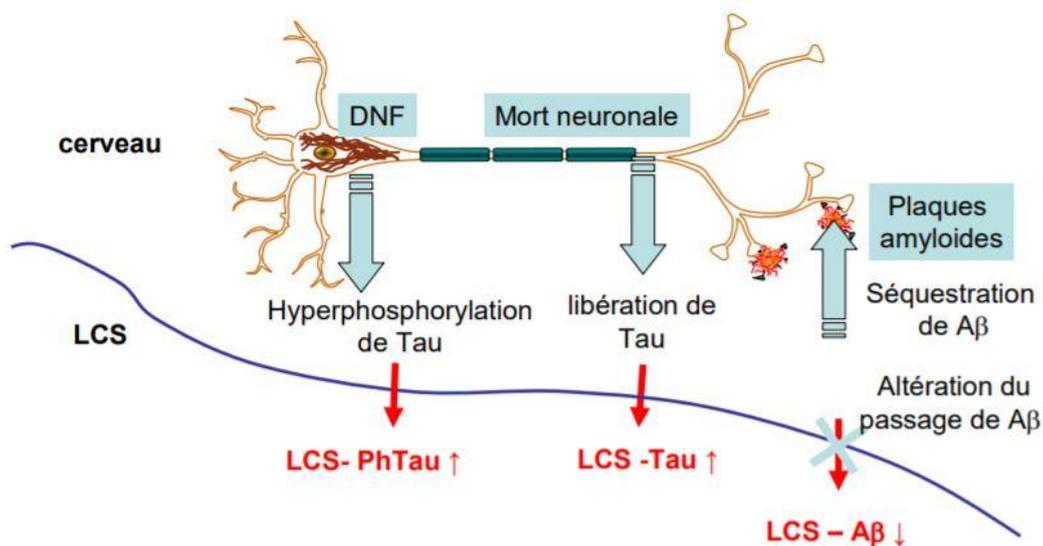


Figure 10 : Evolution des biomarqueurs du LCR au cours de la MA (62)

La mort neuronale conduit à la libération des DNFs dans l'espace extracellulaire : les protéines Tau totales et hyperphosphorylées passent ensuite dans le LCR où leur concentration augmente. Les peptides amyloïdes de l'espace extracellulaire sont séquestrés en plaques amyloïdes et leur passage dans le LCR est diminué, conduisant à une baisse de leur concentration dans le LCR.

3. Evaluation de l'efficacité clinique du médicament contre la MA :

Les symptômes les plus caractéristiques de la MA sont les troubles de la cognition, les troubles comportementaux et fonctionnels qui aboutissent à une perte d'autonomie. Si un traitement se révèle efficace, un ralentissement voire un arrêt de la progression de ces troubles devrait être observé. De nombreux tests permettent de mesurer l'évolution du déclin cognitif et des troubles induits par la MA.

Echelles permettant de mesurer la cognition :

Les principaux symptômes de la MA sont des troubles cognitifs notamment des troubles de la mémoire, du langage et une agnosie. Afin de juger l'efficacité du médicament, il est nécessaire de pouvoir observer l'évolution cognitive après l'administration du candidat médicament.

L'ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive subscale) est un test régulièrement choisi comme critère de jugement principal dans les essais cliniques des médicaments visant la MA. Il s'agit d'une échelle permettant d'évaluer la sévérité des troubles cognitifs des patients atteints de MA. Cette échelle sert à évaluer la mémoire, le langage, les praxies grâce à la réalisation d'un entretien d'une dizaine de minutes et qui comprend 11 items : intelligibilité du langage oral, compréhension, manque de mot, rappel de mots, dénomination, orientation, exécution d'ordres, praxies, praxies constructives, reconnaissance de mots, rappel des consignes(63).

La mesure régulière du score MMSE est aussi utilisée pour évaluer l'évolution du déclin cognitif dans les essais cliniques.

Dans tous les cas, les scores de ces différentes échelles vont être comparés tout au long de l'étude à une valeur de référence qui est établie lors de l'entretien initial. Si durant l'essai clinique, une amélioration du score ou un ralentissement de la détérioration de ce score par rapport au groupe placebo est observé, cela peut traduire un effet bénéfique du candidat médicament sur l'évolution de la maladie.

Echelles évaluant l'autonomie du patient dans les activités de la vie quotidienne :

Les patients atteints de la MA vont perdre leur autonomie au fur et à mesure que la maladie progresse. Cela va affecter leur capacité à réaliser les tâches de la vie quotidienne : se laver, s'habiller, cuisiner ses repas ou encore gérer son argent. Ils existent différentes échelles utilisées pour évaluer l'autonomie du patient et la plupart dérivent des échelles gériatriques ADL (Activities of Daily Living) ou IADL (Instrumental Activities of Daily Living) qui permettent d'évaluer l'autonomie du patient à travers différents items : utilisation du téléphone, gestion des finances, transports, faire ses courses, prise des médicaments, faire ses repas, réalisation des tâches ménagères.

D'autres échelles ont été conçues spécifiquement pour les essais cliniques de la MA comme l'ADCS-ADL (AD Cooperative study - Activities of Daily Living Severe scale) qui a l'avantage d'être adaptée au stade sévère de la maladie. L'évaluation de ces échelles nécessite très souvent la participation des aidants.

Si un candidat médicament est efficace, il devrait être capable d'améliorer l'autonomie des patients atteints de MA ou au moins de ralentir cette perte d'autonomie.

Echelle évaluant les troubles comportementaux :

Les premiers essais cliniques des médicaments anti-Alzheimer ne prenaient pas en compte l'impact des candidats médicaments sur les troubles du comportement développés chez les patients malades. Ces symptômes neuropsychiatriques consécutifs à la MA sont pourtant très fréquents et sont présents chez plus de 80% des patients.

A l'heure actuelle, l'outil le plus utilisé pour évaluer ces troubles comportementaux est l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI) qui évalue la présence et la sévérité d'un certain nombre de symptômes comportementaux :

- apathie
- dépression
- anxiété
- euphorie
- désinhibition
- sommeil
- hallucination
- délire
- comportement moteur aberrant
- irritabilité

Cette échelle permet aussi d'évaluer le retentissement de ces symptômes sur l'aidant. Plus le score est élevé et plus la probabilité que ces troubles comportementaux soient liés à la MA est grande (64).

Echelles permettant d'évaluer l'état de démence :

La progression de la maladie peut être suivie grâce aux signes et symptômes de démence. Différentes échelles ont été construites dans ce sens : l'échelle CDR (Clinical Dementia Rating), l'échelle GDS (Global Deterioration Scale) et l'échelle CGIC (Clinical Global Impression of Change). Elles évaluent l'état de démence du patient en tenant compte à la fois des déficits cognitifs et des perturbations sur les activités de la vie quotidienne. L'échelle CDR est basée sur le postulat que la progression des troubles cognitifs et des troubles comportementaux est homogène et que cette progression conjointe définit le stade de maladie (65).

Une autre échelle a été développée récemment : il s'agit de l'échelle ADCOMS (AD Composite Score). Elle permet de mieux détecter le déclin clinique dans les premières phases de la maladie : stade prodromal, stade de troubles cognitifs légers (TCL) ou stade de MA légère (66).

Echelles évaluant la qualité de vie du patient :

La MA peut entraîner des troubles susceptibles de nuire à la qualité de vie du patient. Une échelle comme la QOL-AD (Quality of Life – Alzheimer Disease) (67) permet de mesurer l'impact de la MA sur la qualité de vie du patient comme par exemple ses relations en société, le sommeil, l'appétit et les divertissements. Plus le score est élevé et plus la qualité de vie du patient est optimale.

B. Les immunothérapies dans le traitement de la MA

La piste la plus explorée récemment afin de développer un traitement anti-Alzheimer est l'immunothérapie. L'objectif de cette thérapeutique est d'éliminer le peptide A β et les protéines Tau pathologiques. Pour cela, deux techniques sont à l'étude : administrer des anticorps dirigés contre une protéine cible (immunothérapie passive) ou alors vacciner le patient contre cette protéine (immunothérapie active).

1) Généralités

Il existe deux types d'immunothérapie : l'immunothérapie active et l'immunothérapie passive.

-**L'immunothérapie active** peut être spécifique. On parle alors de vaccination thérapeutique dirigée contre une cellule, ou ici une protéine à éliminer. Elle peut être aussi non spécifique. Cela consiste en l'administration de cytokines ou d'adjuvants immuns afin de stimuler de manière globale les défenses immunitaires.

-**L'immunothérapie passive** comporte la greffe de cellules immunitaires d'un donneur, l'administration d'anticorps monoclonaux ou d'immunoglobines intraveineuses (IgV).

a) Immunothérapie active

L'immunothérapie active non spécifique consiste à stimuler le système immunitaire de manière large et peu spécifique, de façon à ce que le patient puisse se défendre plus efficacement contre les pathogènes. Ce type d'immunothérapie s'appuie surtout sur une famille de molécules produites par notre organisme, les cytokines. Ces molécules endogènes régulent le système immunitaire. Cette technique peut également être basée sur l'administration d'adjuvants immuns. Ce sont des substances immunomodulatrices qui permettent de stimuler le système immunitaire en envoyant à l'hôte un signal de danger. Ils peuvent être associés à un antigène ou administrés seuls.

L'immunothérapie active spécifique est aussi appelée vaccination thérapeutique. Le but est de stimuler une réponse immunitaire de l'hôte spécifiquement dirigée contre une cellule ou une protéine visée. Les vaccins thérapeutiques ne cherchent pas à prévenir la survenue d'une maladie comme les vaccins préventifs mais ils servent à traiter une pathologie déjà présente.

La vaccination thérapeutique est l'une des techniques les plus étudiées dans le traitement de la MA. Ces vaccins peuvent être conçus à partir de protéines, de fragments protéiques, ou encore de cellules, qui vont jouer le rôle d'antigène. Les principaux antigènes choisis sont la protéine β -amyloïde et la protéine Tau qui sont responsables des principales lésions retrouvées dans la MA. Ces antigènes vont être reconnus par le système immunitaire, ce qui va entraîner la production d'anticorps dirigés contre eux. Cette technique programme le système immunitaire du patient afin qu'il élimine lui-même les protéines anormales dans son organisme.

L'immunothérapie active est l'approche la plus ancienne utilisée en thérapeutique. Cependant son utilisation implique des inconvénients. En stimulant le système immunitaire, elle peut exposer le patient à des effets indésirables notamment d'ordre auto-immun(68) (troubles hématologiques, dermatologiques, maladies auto-immunes(MAI), ...). Ceci est vrai surtout pour l'immunothérapie active non spécifique qui « paie » son manque de sélectivité quant à la réponse immunitaire induite.

L'immunothérapie active nécessite la mobilisation du système immunitaire du patient afin de mettre en place une réponse contre l'antigène cible. Cette technique ne peut être utilisée que chez les sujets immunocompétents. Or la grande majorité des patients atteints de MA est âgée et donc potentiellement immunosénescente (69). C'est-à-dire que le vieillissement a provoqué une diminution de l'efficacité de leur système immunitaire, ce qui peut entraîner une inefficacité du traitement.

Enfin, cette technique ne fonctionne pas dès l'administration du vaccin. En effet la mise en place de la réponse immunitaire nécessite un délai de quelques jours à quelques semaines, d'où une latence avant l'apparition d'une efficacité clinique.

b) Immunothérapie passive

Plusieurs types d'immunothérapies passives existent : les anticorps monoclonaux qui ciblent une cellule ou une protéine à éliminer, les immunoglobulines intraveineuses, et le transfert adoptif de cellules.

Les anticorps font partie de la famille des immunoglobulines (Ig), qui sont des protéines produites par les plasmocytes après la reconnaissance d'un antigène par le système immunitaire. Dans le traitement de la MA, ce sont surtout des anticorps monoclonaux spécifiques des protéines à éliminer qui sont utilisés. Ce type d'anticorps est obtenu par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire issue d'un seul plasmocyte que l'on appelle le clone. Les anticorps monoclonaux sont tous identiques et ne sont capables de reconnaître qu'un seul épitope sur un antigène donné. On les distingue des anticorps polyclonaux, qui correspondent à un mélange d'anticorps reconnaissant différents épitopes sur un antigène donné.

Grâce à cette technique il est possible de viser n'importe quelle cible thérapeutique dans l'organisme du patient, à condition qu'elle soit présente dans le milieu extracellulaire ou à la surface d'une cellule. Dans le cas de la MA, les anticorps monoclonaux sont généralement dirigés contre la protéine A β ou la protéine Tau.

Au contraire de l'immunothérapie active, dans laquelle on injecte une protéine pour stimuler la production d'anticorps endogènes, l'immunothérapie passive consiste en l'injection d'anticorps directement dans l'organisme, dirigés contre des antigènes spécifiques de certaines protéines afin de les éliminer. L'administration d'anticorps permet un contrôle de l'étendue de la réponse immune déclenchée. Cela permet de diminuer le risque de survenue d'effets indésirables d'ordre auto-immun. De plus ce type d'immunothérapie ne nécessite pas la mise en action du système immunitaire du patient c'est donc un moyen de contourner le problème de l'immunosénescence retrouvée chez un sujet âgé.

Ce point soulève un inconvénient à savoir que l'immunothérapie passive possède une durée d'action limitée et nécessite des administrations répétées.

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont des préparations dérivées du plasma d'un donneur. On y retrouve l'ensemble des anticorps monoclonaux et polyclonaux présents dans le répertoire humain. Elles sont le plus souvent indiquées comme thérapie de remplacement des protéines plasmatiques chez les patients atteints de pathologies immunodéficientes.

Le transfert adoptif de cellules vise à stimuler le système immunitaire du patient. Pour cela des informations sont apportées aux cellules immunitaires du patient afin qu'elles reconnaissent des cellules ou des protéines et qu'elles les éliminent. Concrètement, ces cellules immunitaires sont sélectionnées, cultivées en laboratoire et éventuellement modifiées génétiquement. Par la suite elles sont réinjectées dans l'organisme du patient. A l'heure actuelle, ce type d'immunothérapie n'est utilisé en clinique qu'en oncologie.

2) Les immunothérapies anti-A β

a) Pourquoi cibler le peptide A β ?

L'hypothèse de la cascade amyloïde fait de la protéine β amyloïde le premier facteur pathogénique de la MA. En effet son accumulation anormale sous forme de plaques toxiques extracellulaires serait responsable de la neurodégénérescence et donc de la démence observée dans la MA. C'est pourquoi depuis 20 ans, la plupart des approches thérapeutiques développées afin de lutter contre cette pathologie ont cherché à réduire la surcharge de protéine A β dans le cerveau : soit en diminuant la formation et l'accumulation de cette protéine, soit en favorisant son élimination (70).

1. Réduire la production du peptide A β :

La première technique explorée pour réduire la surcharge cérébrale en protéine A β a été la diminution de sa production. Le peptide A β est produit par les sécrétases à partir de l'APP. Ainsi des molécules ont été développées afin d'inhiber ces sécrétases mais peu d'entre elles ont atteint le stade des essais cliniques.

Les recherches se sont d'abord orientées sur l'inhibition des BACE, des enzymes qui portent la fonction de la β -sécrétase. Les premières études n'ont pas montré d'efficacité clinique (71). De plus la majorité des essais n'a pas été jusqu'à leur terme devant une aggravation des fonctions cognitives (72).

Elenbecestat

Deux études de phase III sont toujours en cours avec un nouvel inhibiteur de BACE, l'*elenbecestat*. Elles cherchent à évaluer l'efficacité de la molécule sur des patients atteints de MA précoce (MISSION AD1) et atteints de MA prodromique (MISSION AD2). Ces essais se poursuivront jusqu'en décembre 2023.

Le laboratoire BIOGEN a présenté les résultats de phase II en 2018 qui montrent un ralentissement du déclin cognitif et une diminution de la surcharge amyloïde au PET-scan sur des patients atteints de MA légère à modérée (73).

Une expérimentation sur un inhibiteur de la γ -sécrétase, le *semagacestat*, avait également atteint la phase III, mais son développement s'est arrêté après observation d'une diminution des capacités cognitives et d'une aggravation des performances fonctionnelles (74).

2. Augmenter l'élimination du peptide A β :

Devant les difficultés rencontrées pour freiner la production du peptide A β , d'autres techniques ont été développées, et notamment celles qui consistent à favoriser sa clairance. Pour cela, la recherche s'est orientée vers les immunothérapies qui ont déjà fait leur preuve en oncologie ou dans le traitement de MAI pour éliminer des cibles dans l'organisme.

La cible de ces immunothérapies a tout naturellement été la protéine A β . Cette stratégie a fait l'objet de plusieurs expérimentations ces dernières années qui ont atteint les phases II et III d'études cliniques.

b) Mécanisme d'action des anticorps anti-A β

1. Hypothèses sur l'action des immunothérapies anti-A β

Une immunothérapie anti-A β consiste à faire produire par le patient ou alors lui administrer directement des anticorps dirigés contre le peptide A β . Ceux-ci vont éliminer le surplus de protéines accumulées dans le cerveau. Le mécanisme par lequel les anticorps anti-A β opèrent n'est pas avéré, mais plusieurs hypothèses ont été formulées :

Par action directe des anticorps dans le système nerveux central (SNC) :

En se liant au peptide A β dans le cerveau, les anticorps déstabiliseraient les plaques amyloïdes et les différents agrégats insolubles, redonnant ainsi au peptide son caractère soluble.

Par action indirecte dans le SNC :

Les anticorps, en se fixant au récepteur Fc de la microglie, activeraient la phagocytose des différentes espèces de protéine A β par les cellules microgliales(75).

Ces modes d'action se heurtent à une difficulté majeure qui est l'étanchéité de la barrière hémato encéphalique (BHE). Elle ne laisse passer en général que les molécules qui ont une faible masse moléculaire (< 500 daltons), alors que les anticorps sont de grosses molécules de 155 000 daltons. Ainsi seule une infime partie des anticorps parvient à passer à travers et atteindre le SNC.

Hypothèse de « l'évier périphérique » :

Cette hypothèse se base sur le mécanisme d'homéostasie qui s'opère à travers la BHE entre les concentrations en peptide A β du SNC et les concentrations en peptide A β périphériques (76).

Les anticorps anti-A β , en séquestrant les peptides A β , pourraient faire baisser les concentrations en peptide A β libre périphériques. Cette diminution des concentrations périphériques provoquerait un efflux du peptide A β depuis le SNC vers la périphérie (77). Ces différents mécanismes sont illustrés dans la Figure 11 (75) ci-dessous.

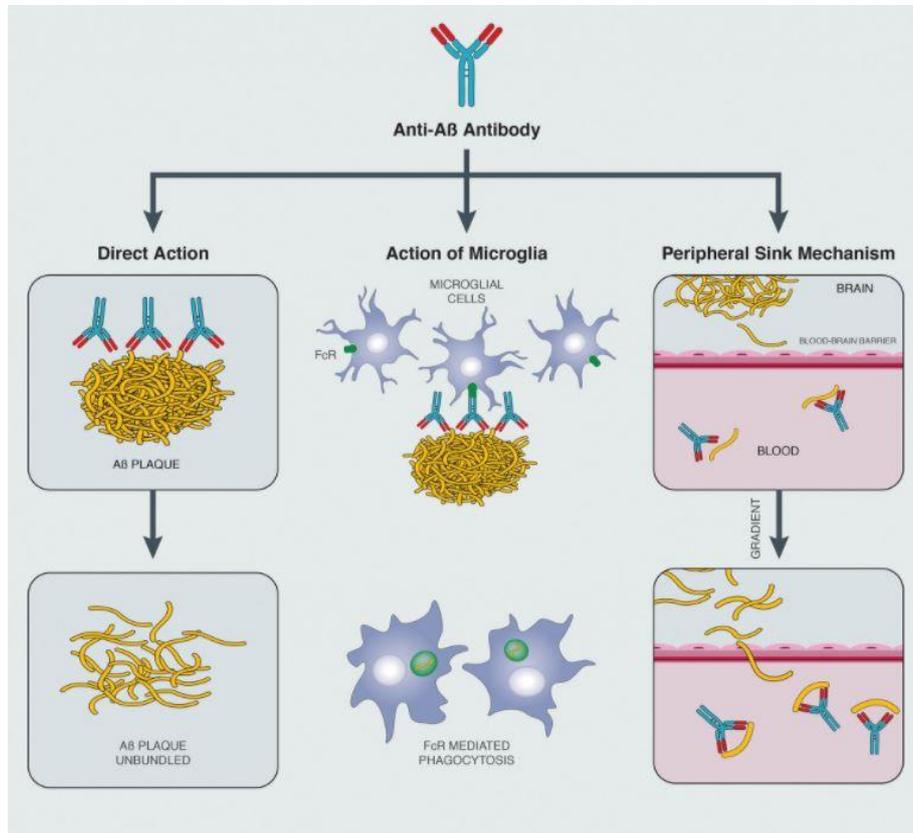


Figure 11 : Mécanismes d'action supposés des anticorps anti-A β (75)

Les anticorps anti-A β pourraient agir directement sur les plaques amyloïdes en les désagrégeant. Ils seraient aussi capables d'activer les cellules microgliales afin qu'elles phagocytent les plaques amyloïdes. Enfin ils pourraient agir via un mécanisme d'évier périphérique : la séquestration de l'amyloïde au niveau périphérique entrainerait un efflux de peptides A β à travers la BHE afin de rétablir l'homéostasie entre la concentration périphérique et la concentration dans le SNC.

2. Etudes précliniques sur les immunothérapies anti-A β

De nombreuses études précliniques ont été menées sur les immunothérapies anti-A β . Elles se sont appuyées sur des souris sur lesquelles les chercheurs ont fait exprimer des mutations génétiques responsables de formes familiales de MA (APP, PSEN-1, PSEN-2...) et qui entraînent une surproduction du peptide A β .

Les preuves d'un effet bénéfique d'une immunisation anti-A β ont été apportées pour la première fois en 1999 (78). Les chercheurs ont utilisé un modèle murin sur lequel ils ont fait surexprimer le gène APP. Ces souris ont alors présenté une accumulation du peptide A β , la formation de plaques amyloïdes à partir du septième mois, ainsi que des troubles de la mémoire spatiale. Ils ont ensuite immunisé ces souris grâce à des injections périphériques de peptide A β humain.

Ils ont alors observé qu'une immunisation précoce (à 5mois) diminuait voire empêchait la formation des plaques amyloïdes, et qu'une immunisation plus tardive (à 11mois) freinait la progression de la pathologie et pouvait réduire fortement la charge amyloïde.

Plus tard il a également été montré que l'administration d'anticorps monoclonaux anti-A β pouvait mimer l'effet d'une immunothérapie active. Sur ce même modèle murin transgénique, l'injection intrapéritonéale d'anticorps anti-A β a elle aussi entraîné une diminution des dépôts amyloïdes dans le SNC (79). Ces expériences accréditent l'hypothèse de la cascade amyloïde et confortent les recherches sur le développement d'une immunothérapie anti-A β chez l'homme.

c) Les immunothérapies anti-A β en développement clinique

Aujourd'hui, les études cliniques sur une immunothérapie active anti-A β pour traiter la MA se basent uniquement sur la vaccination thérapeutique.

1. Immunothérapie active anti-A β : vaccination thérapeutique

La vaccination thérapeutique anti-A β consiste en l'administration de peptide A β ou de fragments de celui-ci d'origine synthétique. Ils vont être reconnus par le système immunitaire du patient et jouer le rôle d'antigène afin de stimuler une réponse immunitaire. Ce type de vaccin cherche à déclencher une réponse immune humorale aboutissant à la production d'anticorps anti-A β . Ces anticorps vont ensuite éliminer le surplus de peptides A β présent dans le cerveau.

Première génération : vaccin thérapeutique dirigé contre le peptide A β entier :

La première immunothérapie active développée contre la MA est l'AN-1792 en 2000. Elle consiste en l'administration d'un peptide complet d'A β 42 synthétique (80). Ce vaccin est capable de stimuler une réponse immunitaire humorale et donc d'entraîner la production d'anticorps anti-A β .

Les résultats de la phase I, qui avait pour but d'évaluer la tolérance au traitement sur 80 patients atteints de MA de stage léger à modéré, se sont révélés encourageants. Le laboratoire a alors initié une étude de phase II sur 372 patients atteints de MA légère à modérée. Elle devait permettre de tester l'efficacité du produit, définir une dose optimale ainsi que d'évaluer l'innocuité du traitement. Cependant en 2002, l'essai a dû être clôturé devant l'apparition d'un effet indésirable grave dû à la prise du traitement. Lors de cette phase II, 6% des patients (soit 18 personnes) ont développé une méningo-encéphalite (ME) aseptique (81).

La ME est un processus inflammatoire cérébral. L'analyse *post-mortem* du cerveau des patients ayant présenté une ME montre une importante infiltration de lymphocytes T CD4+ Th1 spécifiques du peptide A β 42. Or ces lymphocytes sont capables de sécréter des cytokines pro-inflammatoires. Une réponse immunitaire cellulaire peut donc être à l'origine de l'apparition de ME chez certains patients. Elle s'est manifestée par une céphalée, une confusion, et une léthargie. A la suite de l'étude, douze des dix-huit patients ont retrouvé leur état initial, mais les six autres patients ont gardé des séquelles cognitives ou neurologiques.

D'un autre côté, parmi les patients répondeurs qui ont développé une immunité humorale anti-A β , plusieurs ont présenté une réduction significative du nombre et de la densité des plaques amyloïdes ainsi qu'une réduction de la quantité de protéines Tau phosphorylées dans le cerveau, en comparaison avec les patients sous placebo.

Cela montre que les anticorps sécrétés après l'administration du vaccin thérapeutique *AN1792* sont capables d'interférer avec les plaques amyloïdes dans le cerveau et les éliminer.

La première génération de vaccin thérapeutique anti-A β a montré une toxicité importante mais également certains résultats encourageants. La recherche a donc poursuivi ses expérimentations sur les immunothérapies anti-A β mais en essayant de concevoir des vaccins thérapeutiques mieux tolérés par les patients. Des études ont montré qu'une réponse humorale (à base d'anticorps) est suffisante pour éliminer la surcharge amyloïde dans le SNC et ainsi améliorer et rétablir les fonctions cognitives détériorées dans la MA (79).

L'objectif des recherches suivantes a été d'éviter le déclenchement d'une réponse auto-immune cellulaire et donc l'activation des lymphocytes T CD4+ Th1. Une solution facile a été de diminuer la taille de l'antigène utilisé (<8 acides aminés) afin qu'il ne soit pas reconnu par les lymphocytes T. De plus, la zone qui est reconnue par les lymphocytes T Th1 sur le peptide A β est la partie C-terminale. Plusieurs laboratoires ont alors cherché à développer des petits vaccins composés uniquement de la partie N-terminale du peptide, celle qui va permettre de stimuler une réponse humorale. Le but est encore une fois d'éviter la survenue d'une réponse immunitaire cellulaire qui pourrait être la cause de l'apparition de méningo-encéphalites.

Vaccins de petites tailles dirigés contre la partie N-terminale du peptide A β :

Le premier vaccin développé après l'échec de l'*AN1792* a été l'*ACC-001*. Il est composé d'un fragment peptidique court A β 1-7 afin d'éviter l'activation des lymphocytes T Th1. D'autres vaccins composés de fragments peptidiques courts A β 1-6 ont également été développés : c'est le cas de l'*Affitope* et du *CAD106*.

Les épitopes stimulant la réponse T, sur ces vaccins, ne se situent pas sur le fragment de peptide A β mais sur une protéine porteuse. On retrouve par exemple la toxine diphtérique pour l'*ACC-001* ou une particule pseudo-virale (bactériophage Q β) pour le *CAD106*. Ces vaccins sont composés de fragments peptidiques très courts donc ils nécessitent d'être couplés à des adjuvants pour stimuler la réponse immunitaire (par exemple l'aluminium). Cette stratégie permet d'entraîner une réponse humorale ainsi qu'une réponse cellulaire T non spécifique du peptide A β . Cela permet d'éviter le déclenchement d'une réaction auto-immune.

Les essais cliniques menés sur les vaccins *ACC-001* (82) et *Affitope* (83) ont été interrompus en phase I probablement en raison d'un manque d'efficacité. Le développement clinique du vaccin *CAD106* (84), sur des patients au stade léger à modéré de la maladie, a montré une bonne tolérance mais a été interrompu en phase II suite à des résultats d'efficacité décevants. Il se poursuit néanmoins en phase II/III dans un essai de prévention de la MA sur des individus portant l'allèle ApoE ϵ 4 et présentant un excès amyloïde sans déficience cognitive.

Pour l'instant aucun des vaccins composés de fragments courts du peptide A β n'a montré une efficacité clinique et cela peut s'expliquer par une trop faible réaction immunitaire. En effet pour produire des anticorps dirigés contre un antigène donné, la reconnaissance de l'épitope B par les lymphocytes B peut ne pas être suffisante pour entraîner une réponse immunitaire efficace. La cellule B doit également présenter un épitope T à un lymphocyte T CD4+ spécifique de l'antigène. Ce contact avec le lymphocyte T va permettre au lymphocyte B de proliférer et de se différencier en plasmocyte et ainsi engendrer une réponse humorale efficace.

A l'heure actuelle, trois vaccins thérapeutiques sont encore en développement dans le traitement de la MA légère à modérée : *ACI-24*, *LU AF20513* et *UB-311*. Les deux premiers sont en essai clinique de phase I et le dernier a atteint la phase II.

Vaccins utilisant le couplage de l'épitope B du peptide A β avec un épitope T étranger :

Une des techniques vaccinales développées se base sur le remplacement de l'épitope T du peptide A β par un épitope T étranger afin d'éviter de déclencher des réactions croisées auto-immunes. C'est le cas pour les vaccins *LU AF20513* et *UB-311*.

Pour le vaccin *LU AF20513*, l'épitope T est issu d'une toxine tétanique. Ce vaccin se base sur la mémoire du système immunitaire afin de stimuler une forte production d'anticorps anti-A β . En effet, la plupart des personnes ont une mémoire lymphocytaire T qui reconnaît la toxine tétanique car ils ont été vaccinés contre cette bactérie étant petit (85).

Pour l'*UB-311*, les épitopes T sont produits par génie génétique et dérivent de protéines pathogènes, en l'occurrence l'antigène de surface du virus de l'hépatite B et une protéine de fusion du virus de la rougeole. Ces épitopes synthétiques permettent d'accroître le taux de patients répondeurs au traitement (86).

Vaccin liposomal dirigé contre la partie N-terminale du peptide A β :

L'*ACI-24* est un vaccin thérapeutique avec une structure liposomale. Cela va provoquer un changement de conformation du peptide qui va adopter une position en feuillet β agrégé. Le vaccin va entraîner la sécrétion d'anticorps spécifiques des fibrilles A β qui composent les plaques et qui adoptent une conformation en feuillet β . Les anticorps générés vont alors se lier aux peptides A β qui sont présents dans les plaques séniles. Cela va conduire à une désagrégation des plaques et une stabilisation du peptide A β sous forme soluble(87).

Les résultats des études cliniques sur l'*UB-311* ont montré une bonne tolérance mais un manque d'efficacité clinique (86). Quant aux vaccins *LU AF20513* et *ACI-24*, les résultats n'ont pas été publiés sans doute à cause d'un manque d'efficacité. Pour l'instant aucune efficacité clinique n'a été observée chez les patients ayant reçu ce type de vaccin. Leur développement a toutefois permis d'acquérir des connaissances sur les caractéristiques des futures immunothérapies dirigées contre la MA.

Vaccin dirigé contre la partie C-terminale du peptide A β :

A l'heure actuelle, un seul vaccin thérapeutique composé d'un fragment C-terminal du peptide A β est en développement : il s'agit de l'*Abvac40*. Ce vaccin cible spécifiquement la partie C-terminale du peptide A β 40 (88).

Comme vu précédemment l'Ab42 est la forme la plus répandue de protéine A β au sein des plaques séniles car elle est moins soluble et va donc plus facilement s'accumuler mais l'A β 40 peut également s'y agréger.

L'*Aβ*vac40 est composé d'un peptide court Aβ (33-40) toujours afin de minimiser le risque de survenue d'une réponse T cellulaire. Cette molécule a présenté un profil de sécurité favorable en phase I et aucune méningoencéphalite n'a été rapportée. La plupart des patients (88%) ont développé des anticorps anti-Aβ40 suite à l'injection du vaccin. Pour l'instant aucune donnée d'efficacité n'a été publiée mais les anticorps polyclonaux générés par ce vaccin reconnaissent les différentes formes du peptide Aβ40 (monomères, oligomères et plaques). Cette caractéristique pourrait permettre de traiter des patients à différents stades pathologiques de la MA. Les essais cliniques de phase II ont été initiés en 2018 pour évaluer l'efficacité de ce vaccin (88).

Récapitulatif des vaccins thérapeutiques anti-A β

Vaccin anti-A β	Développement	Antigène administré	Cible	Efficacité / Tolérance	Références
Première génération : vaccin thérapeutique dirigé contre le peptide A β entier					
AN1792	Phase I (dates NP) Phase II (début en 2001) Développement interrompu en 2002	A β 42 (Peptide entier)	NP	Survenue de méningoencéphalites, Manque d'efficacité	(79), (80), (81)
Vaccins de petites tailles dirigés contre la partie N-terminale du peptide A β					
ACC-001	Phase I (début en 2005) Phase II (début en 2007) Arrêt en 2013	A β 1-7	NP	Manque d'efficacité Bon profil de sécurité	(82)
Affitope	Phase I (début en 2007) Phase II (début en 2010) Développement arrêté en 2014	A β 1-6	Oligomères et fibrilles d'A β	Manque d'efficacité Tolérance NP	(83)
CAD106	Phase I (début en 2005) Phase II (2008 – 2012)	A β 1-6	Monomères et oligomères d'A β	Manque d'efficacité Bon profil de sécurité	(84)
Vaccins utilisant le couplage de l'épitope B du peptide A β avec un épitope T étranger					
Lu AF20513	Phase I (2018 – 2022)	Epitope B peptide A β 1-12 couplé à un épitope T issu d'une toxine tétanique	A β sous toutes ses formes	NP	(85)
UB-311	Phase I (début en 2009) Phase II (début en 2015)	Epitope B peptide A β 1-14 couplé à des épitopes T dérivant de protéines pathogènes : l'antigène de surface du virus de l'hépatite B et une protéine de fusion du virus de la rougeole	A β sous toutes ses formes	Manque d'efficacité Bon profil de sécurité	(86)

Vaccin anti-A β	Développement	Antigène administré	Cible	Efficacité/ Tolérance	Références
Vaccin liposomal dirigé contre la partie N-terminale du peptide A β					
ACI-24	Phase I (2016 – 2020)	A β 1-15 sous forme de feuillet β agrégé	Fibrilles A β	NP	(87)
Vaccin dirigé contre la partie C-terminale du peptide A β					
ABvac40	Phase I (début en 2014) Phase II (2018 – 2021)	A β 33-40	A β 40 sous toutes ses formes	Efficacité NP Bon profil de sécurité	(88)

Tableau 1 : Récapitulatif des vaccins thérapeutiques anti-A β

A β : β -amyloïde

NP : résultats non publiés

Conclusion sur les vaccins thérapeutiques anti-A β :

Le développement d'une immunothérapie active anti-A β dans le traitement de la MA présente de nombreux avantages :

-Le traitement entraîne une réponse humorale naturelle et durable, ce qui assure une production d'anticorps à long terme et diminue le nombre d'injections. Cela rend la thérapeutique moins onéreuse et permet de faciliter l'observance au traitement.

-Les recherches ont permis de réduire la survenue d'effets indésirables. Cette immunothérapie est désormais bien tolérée par les patients, ce qui est important dans le cas d'une pathologie chronique comme la MA.

Mais les immunothérapies actives présentent certains inconconvénients :

-La réponse immune et donc l'efficacité du vaccin repose sur le système immunitaire du patient. Dans le cas de sujets âgés, comme dans la MA, les réponses immunes sont parfois plus faibles et moins robustes au long cours.

-La capacité à sécréter des anticorps en réponse au vaccin peut varier d'une personne à l'autre, ce qui entraîne une hétérogénéité des concentrations en anticorps et donc de l'efficacité du traitement.

Les études menées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal puis chez l'homme ont permis de montrer que les anticorps produits en réponse aux vaccins anti-A β sont capables de se lier aux plaques amyloïdes et les désagréger, ce qui permet de diminuer la charge amyloïde cérébrale. Toutefois, aucune étude n'a pour l'instant démontré une efficacité clinique de la vaccination thérapeutique anti-A β sur des patients atteints de MA. Ainsi, le développement d'une immunothérapie active n'a jamais atteint la phase III d'essais cliniques.

2. Immunothérapie passive anti-A β : les anticorps monoclonaux

Devant l'échec du développement d'une immunothérapie active anti-A β efficace, les recherches se sont orientées vers l'immunothérapie passive. Aujourd'hui, les anticorps monoclonaux sont le seul type d'immunothérapie passive en développement clinique dans le traitement de la MA. Le but est de viser le peptide A β et de l'éliminer afin de lutter contre la surcharge amyloïde cérébrale.

La plupart des anticorps monoclonaux ciblent la partie N-terminale du peptide A β (*aducanumab*, *bapineuzumab*, *AAB-003*, *gantenerumab* et *GSK933776*). Certains sont dirigés vers la partie centrale (*solanezumab* et *gantenerumab*) ou encore vers la partie C-terminale (*crenezumab*). Enfin d'autres anticorps monoclonaux ciblent une conformation du peptide A β . Par exemple *BAN2401* vise spécifiquement les protofibrilles d'A β .

Première génération d'anticorps monoclonal anti-A β :

Le *bapineuzumab* a été le premier anticorps monoclonal utilisé en tant qu'immunothérapie passive dans la MA. Il cible le fragment N-terminal du peptide A β (1-5). L'étude clinique de phase I a révélé la survenue d'ARIA-E (Amyloid-related imaging abnormalities) (89).

Ce terme ARIA désigne une image anormale observée à l'IRM chez des patients traités par des thérapies anti-amyloïdes. Deux types d'anomalies ont été détectées dans les essais cliniques :

-Les ARIA-E (ARIA-*edema*) sont les marqueurs d'œdèmes vasogéniques cérébraux. Ils apparaissent lorsque les jonctions endothéliales serrées qui maintiennent la BHE se désagrègent. L'effondrement de la BHE provoque une accumulation de liquides et de protéines dans les espaces extracellulaires du cerveau. Ils sont repérables par des taches claires à l'IRM (Figure 12)(90).

-Les ARIA-H (ARIA-*hemosiderosis*) sont le signe de microhémorragies cérébrales. Elles sont accompagnées par la formation de dépôts de fer. Ces dépôts prennent alors l'apparence de points noirs à l'IRM (Figure 12)(90).

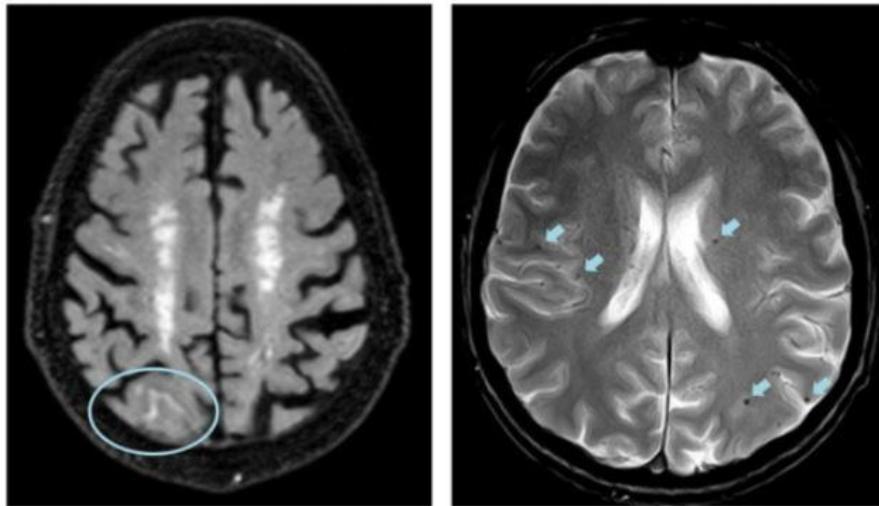


Figure 13 : ARIA-E et ARIA-H à l'IRM après administration d'une immunothérapie anti-A β (90)

Sur l'image de gauche une ARIA-E est encerclée et sur l'image de droite des ARIA-H sont indiquées par des flèches

Dans les essais cliniques de phase I du *bapineuzumab*, des ARIA-E ont été détectées chez 3 des 10 patients qui ont reçu la dose la plus haute (5mg/kg). L'un de ces patients a présenté un état de confusion léger. La dose maximale a alors été diminuée à 2mg/kg en phase II, mais malgré cela 17% (36/210) des patients traités ont présenté des ARIA-E, alors que l'anomalie n'a pas été observée chez les patients du groupe placebo. Parmi les patients présentant des ARIA-E, 8 personnes (sur 36) ont été symptomatiques (confusion, céphalées, vomissements, nausées, troubles de la démarche). L'analyse de ces cas révèle que l'incidence des ARIA-E va de pair avec la dose d'anticorps administrée (Hazard Ratio [HR] : 2,24 par mg/kg d'augmentation de dose ; $p < 0,001$) et avec le nombre d'allèles ApoE $\epsilon 4$ portés par le patient ([HR] : 2,55 par allèle ; $p < 0,001$).

La survenue d'ARIAs n'est pas propre au *bapineuzumab*, car elles ont aussi été observées lors de traitements avec d'autres anticorps monoclonaux comme l'*aducanumab* et le *gantenerumab*, qui sont des IgG1 qui ciblent le domaine N-terminal. Ces anomalies ont également été observées après l'administration d'immunothérapies actives comme dans les études de phase II du vaccin *CAD106*.

Dans la moitié des cas, les patients qui ont développé des ARIA-E dans la phase II du *bapineuzumab* ont aussi développé des ARIA-H (47% ; 17/36). Ces anomalies sont apparues au même moment et dans les mêmes régions du cerveau. Les ARIA-E et les ARIA-H semblent donc être des phénomènes liés au même mécanisme physiopathologique (91).

La survenue des ARIAs semble être concomitante d'une angiopathie amyloïde cérébrale (CAA)(91). En effet, elles sont observées plus fréquemment chez les patients présentant au moins un allèle ApoE ϵ 4, or cet allèle est fréquemment associé à l'apparition de CAA.

Les anticorps anti-A β administrés ou produits par le patient pourraient se lier aux dépôts amyloïdes vasculaires, provoquant le recrutement de monocytes et de lymphocytes. La stimulation de ces cellules immunitaires entraîne l'expression de protéases qui affaiblissent la matrice extracellulaire (91). Les parois vasculaires sont alors fragilisées et deviennent plus poreuses, laissant le fluide interstitiel entrer dans les tissus cérébraux : c'est ce qui est observé avec les ARIA-E. Si des dommages plus graves apparaissent sur les vaisseaux, des hémorragies peuvent se manifester et l'on observe des ARIA-H.

Les ARIAs sont les effets indésirables les plus sérieux observés dans les études cliniques sur les immunothérapies passives anti-A β . Dans la majorité des cas, il n'y a pas eu de complications. De plus, le risque de survenue d'ARIAs doit être mis en balance avec les conséquences d'une MA non traitée. Dans un premier temps, l'apparition des ARIAs avait entraîné une limitation de la dose administrée dans les études sur le *batineuzumab*. Par la suite dans les études sur l'*aducanumab*, la survenue d'ARIAs a été tolérée car elle était contrebalancée par de possibles bénéfices cliniques.

Afin de garantir la sécurité des patients, des recommandations sur l'élaboration des protocoles des essais cliniques et le régime d'administration des anticorps ont été proposées par le groupe de travail *Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup* (92) :

-Tout d'abord les protocoles des essais cliniques ont été modifiés :

La surveillance par IRM des participants à l'étude a été standardisée. Il a été décidé d'exclure les patients présentant au moins 4 ARIA-H préexistantes et ceux présentant des ARIA-H symptomatiques ou un grand nombre d'ARIA-H asymptomatiques durant l'essai. Enfin une surveillance clinique des symptômes potentiellement associés aux ARIAs doit être assurée durant l'étude (confusion, céphalées, vomissements, nausées, troubles de la démarche...).

-Augmentation progressive des doses :

Une autre recommandation consiste à initier l'immunothérapie à de faibles doses, puis de les augmenter de manière lente et progressive. Des études ont montré que dans un premier temps, seul l'amyloïde au niveau vasculaire est éliminé, l'amyloïde parenchymal n'étant dégradé que dans un second temps (93).

Le fait de réduire les doses en début de traitement peut permettre de diminuer d'abord la surcharge amyloïde vasculaire, puis, une fois que l'efficacité du traitement initial a été observée, l'administration de doses plus élevées permet d'éliminer les dépôts amyloïdes au niveau du parenchyme du cerveau.

-Modification du type d'immunoglobulines utilisées :

Les IgG1 utilisées jusqu'alors en tant qu'immunothérapie passive ont une forte affinité pour le récepteur Fc γ R des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), ce qui entraîne la libération de protéases et donc la dégradation de la matrice extracellulaire. La paroi des vaisseaux cérébraux est ainsi fragilisée ce qui favorise la survenue d'ARIA-E.

Au contraire, les IgG2 et les IgG4 ont une affinité moindre pour ces récepteurs FcγR (94), d'où l'intérêt de les utiliser afin de réduire la survenue de ces anomalies. Une autre technique consiste à introduire des mutations sur l'anticorps administré afin de réduire les interactions entre l'anticorps et les CPA, via le récepteur FcγR, ce qui diminue le risque de survenue d'ARIA (95).

Une dernière stratégie est de cibler le peptide Aβ au niveau du parenchyme. Le peptide Aβ40 peut s'agréger dans les plaques amyloïdes mais il est surtout situé au niveau vasculaire (93). Le peptide Aβ42 quant à lui est le plus souvent retrouvé au niveau du parenchyme sous forme de plaques. Ainsi en ciblant spécifiquement l'Aβ42, il est possible d'éliminer la surcharge amyloïde au niveau du parenchyme, tout en limitant les liaisons à l'amyloïde vasculaire susceptibles de provoquer des ARIAs.

Effets biologiques des anticorps monoclonaux anti-Aβ :

De nombreux essais cliniques ont montré une augmentation des concentrations en peptide Aβ40 et Aβ42 dans le plasma. Cette élévation serait due à la séquestration des peptides Aβ solubles par les anticorps. Or le complexe peptide Aβ/anticorps formé a une demi-vie plus longue dans le plasma que le peptide Aβ seul, ce qui explique l'augmentation des concentrations du peptide Aβ total observée. Cette augmentation est associée à une baisse des concentrations en peptide Aβ libre(96).

Dans les études menées jusqu'à maintenant, aucun anticorps monoclonal n'est parvenu à passer efficacement la BHE. En effet la part d'anticorps monoclonal ayant traversé cette barrière est comprise, selon les études, entre 0,1 et 0,2% de la dose administrée(97).

Profil de sécurité et d'efficacité des anticorps monoclonaux anti-Aβ :

Le profil de sécurité des anticorps monoclonaux est favorable. Le principal effet iatrogène observé est la survenue d'ARIA. Mais cela ne constitue pas un obstacle important pour la poursuite des essais. Ces anomalies peuvent apparaître lors de l'évolution naturelle de la maladie et elles sont rarement symptomatiques. Les essais cliniques déjà conduits ont montré que certains anticorps monoclonaux peuvent réduire la charge amyloïde cérébrale, mais la plupart d'entre eux n'ont pas montré d'effet bénéfique sur l'évolution de la MA.

De nombreux anticorps monoclonaux ont vu leur développement être arrêté : AAB-003, ponezumab, LY259966, GSK933776, bapineuzumab. Ces molécules n'ont pas eu l'effet bénéfique attendu en ce qui concerne la charge amyloïde cérébrale (observée au PETscan et mesurée grâce aux biomarqueurs Aβ) et la tauopathie (mesurée grâce aux biomarqueurs Tau et p-Tau). De plus ces immunothérapies n'ont pas eu d'efficacité sur l'évolution clinique de la maladie à savoir les volumes cérébraux à l'IRM et sur les fonctions cognitives et l'autonomie du patient.

Anticorps monoclonaux anti-A β dont le développement clinique est terminé dans le traitement de la MA :

Aducanumab

L'*aducanumab* est un anticorps monoclonal IgG1 qui vise la partie N-terminale du peptide A β (3-7). Il cible les formes agrégées du peptide A β et va se lier préférentiellement dans le cerveau sur l'amyloïde tissulaire plutôt que vasculaire (98).

De 2017 à 2018, une étude de phase Ib a été menée sur douze mois afin de tester l'*aducanumab* à des doses multiples chez 165 personnes atteintes de MA prodromique ou légère, âgées de 50 à 90 ans et présentant un PET-scan amyloïde positif. L'étude, nommée PRIME, avait pour but d'évaluer l'innocuité, la tolérance ainsi que le profil pharmacocinétique de l'*aducanumab* (99). Cette étude a montré une diminution de la surcharge amyloïde cérébrale à douze mois de manière dose-dépendante.

L'essai n'avait pas pour objectif d'évaluer l'efficacité du médicament, mais les investigateurs ont constaté un ralentissement de la perte des fonctions cognitives. En effet, le déclin cognitif mesuré par le MMSE et le CDR-SB (CDR-Sum of Boxes) était significativement plus faible dans le groupe traité que dans le groupe placebo ($p < 0,05$) au bout des 52 semaines (100).

L'*aducanumab* est alors la première thérapie anti-A β à avoir montré une diminution de la charge cérébrale amyloïde associée à un effet bénéfique sur les fonctions cognitives des patients. Cependant, cette étude a sans doute été biaisée par un déséquilibre dans la proportion de patients ayant quitté l'étude avant sa fin. Ainsi 53% des patients traités à la dose de 10mg/kg ont quitté l'étude contre 29% dans le groupe placebo. Les résultats d'efficacité obtenus dans ces conditions ne sont peut-être pas représentatifs.

Par la suite, deux études de phase III (EMERGE et ENGAGE) ont été initiées mais le laboratoire Biogen a annoncé en mars 2019 leurs interruptions suite à des résultats préliminaires d'efficacité négatifs. En effet, ces essais n'atteignaient pas leur critère d'évaluation principal qui était le ralentissement de la progression de la maladie tel que mesuré par le CDR-SB. L'analyse ayant conduit à cette interruption était basée sur les données disponibles au 26 décembre 2018 auprès de 1748 patients.

Par la suite le laboratoire a analysé des données supplémentaires de ces études sur un total de 3285 patients, dont 2066 ayant été au bout de l'étude soit 18 mois de traitement. L'analyse de ces nouvelles données a permis au laboratoire de compléter les résultats d'EMERGE, démontrant alors des résultats d'efficacité statistiquement significatifs, en particulier pour les patients traités avec une dose élevée d'*aducanumab* (soit 10mg/kg par mois). Ces patients ont présenté un ralentissement significatif du déclin des fonctions cognitives globales mesuré par les scores CDR-SB (de 23% par rapport au placebo, $p < 0,01$), ADAS-Cog 13 (27% par rapport au placebo, $p < 0,01$) et ADCS-ADL-MCI (Alzheimer's Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living scale : 40% par rapport au placebo, $p < 0,001$) (101). L'analyse par PET-scan dans l'étude EMERGE a permis de montrer une diminution de la charge amyloïde avec l'*aducanumab* à faible et à forte dose par rapport au placebo à 26 et 78 semaines ($p < 0,001$).

En ce qui concerne l'évaluation de la tolérance au traitement, les ARIAs ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés (35% des patients). Certains patients ayant présenté ces anomalies ont développé des symptômes (25% des cas) qui ont disparu au bout de 4 à 16 semaines. La survenue d'ARIAs a entraîné l'abandon de l'essai chez 6,6% des patients ayant reçu une dose élevée d'*aducanumab* (101).

En juillet 2020, la société BIOGEN a fait part de son intention de faire une demande de mise sur le marché auprès de la FDA américaine dans le traitement de la MA (102). Cette demande a été validée en juin 2021 après une procédure d'approbation accélérée(103). L'*aducanumab* sera commercialisé sous le nom **Aduhelm**[®]. La FDA a conditionné cette AMM à la réalisation par le laboratoire d'un essai clinique attestant formellement l'efficacité clinique de l'*aducanumab*. Dans le cas où le laboratoire ne parviendrait pas à mener cette étude la FDA se réserve le droit de retirer l'AMM.

Solanezumab

Le *solanezumab* est une IgG1 qui vise le domaine central du peptide A β . Cet anticorps a la particularité de reconnaître spécifiquement les formes solubles du peptide A β , notamment sous la forme de monomère. Deux études de phases III ont été initiées en 2012 pour une durée de 18 mois, testant l'efficacité du *solanezumab* sur des patients atteints de stade léger à modéré de la MA. Ces deux essais nommés EXPEDITION 1 et EXPEDITION 2 ont été conduits jusqu'à leur terme et ont inclus respectivement 1012 et 1040 patients (104).

Aucun des deux essais n'a montré une efficacité clinique sur leurs critères de jugement principaux qui étaient respectivement l'ADAS-Cog + ADCS-ADL et l'ADAS-Cog. Cependant, en analysant uniquement les résultats des patients atteints de MA légère, on observe un ralentissement du déclin de 34% pour l'ADAS-Cog et de 18% pour les items instrumentaux de l'ADCS-ADL (ADCS-iADL). Un essai de phase III a ainsi débuté en 2013 sur des patients atteints uniquement de forme légère de MA.

Les études EXPEDITION 1 et 2 comportaient de nombreux patients négatifs au biomarqueur A β . La nouvelle étude nommée EXPEDITION 3 a donc restreint la participation aux patients avec une charge amyloïde positive au PET-scan (105). Les résultats de l'étude EXPEDITION 3 ont alors montré un ralentissement du déclin cognitif de 11% sur l'échelle de l'ADASCog chez les patients atteints du stade léger. Ces résultats étaient plus faibles que ceux observés dans les études EXPEDITION 1 et 2 (34%) et ne sont pas significatifs. Ainsi l'étude EXPEDITION 3 n'a pas atteint son critère de jugement principal.

Dans ces 3 études, le *solanezumab* n'a pas montré d'effets bénéfiques sur la charge amyloïde et la tauopathie au PET-scan. Compte tenu de ces résultats, le laboratoire ne cherche plus à obtenir une AMM dans la MA symptomatique. Par contre, des études sur le *solanezumab* se poursuivent dans des stades très précoces de la maladie, notamment en prévention de la MA dans l'étude DIAN-TU (Dominantly Inherited Alzheimer Network-Trial Unit).

Crenezumab

Le *crenezumab* est une IgG4 qui a une affinité pour toute les formes du peptide A β mal repliées (oligomères, protofibrilles, fibrilles...). Il va se lier au différentes formes d'A β afin de casser les agrégats de protéine et éviter leur formation.

Le *crenezumab* n'a pas montré d'efficacité clinique sur l'évolution de la MA. En revanche, les résultats de préservation des fonctions cognitives, bien que non significatifs, étaient meilleurs chez les patients atteints de forme légère de MA (106). Par conséquent, le développement du *crenezumab* s'est poursuivi en phase III chez des patients en stade précoce de la MA (stade prodromique ou léger) avec des doses plus élevées de traitement. Le laboratoire a annoncé en 2019 l'arrêt de deux études de phases III menées sur 1500 patients (CREAD 1 et CREAD 2), devant l'absence d'efficacité observée. Il n'y a pas eu de différence sur l'échelle CDR-SB entre les patients traités et le groupe placebo. Le laboratoire a décidé de poursuivre le développement du *crenezumab* dans un essai en prévention de la MA.

Anticorps monoclonaux dont le développement clinique est toujours en cours dans le traitement de la MA :

Gantenerumab

Le *gantenerumab* est une IgG1 qui cible les parties N-terminale et centrale du peptide A β . Il a une affinité particulière pour les fibrilles A β (107). Il a montré une réduction de la surcharge amyloïde au PET-scan dans un essai de phase I. Par la suite, des études de phase III ont été menées afin d'évaluer l'efficacité du *gantenerumab* chez des patients atteints de la MA au stade prodromique (GRADUATE 1, GRADUATE 2). Aucun effet clinique significatif n'a pu être montré.

Néanmoins, dans un sous-groupe de patients présentant une MA d'évolution rapide et dont le volume hippocampique et le score CDR-SB déclinent rapidement, le *gantenerumab* semble avoir un effet bénéfique en particulier à son dosage le plus élevé (108). Une phase III incluant 799 patients atteint de MA au stade prodromal est toujours en cours, avec les doses les plus hautes du *gantenerumab*.

Cet anticorps est également inclus dans une étude de phase II/III nommée DIAN-TU (Dominantly Inherited Alzheimer Network-Trial Unit) afin d'évaluer son bénéfice en prévention de la MA.

BAN2401

Le *BAN2401* est une IgG1 qui cible spécifiquement les protofibrilles d'A β solubles (109). Il a été testé dans une étude de phase IIb sur 856 sujets atteints de MA au stade prodromique ou léger. Les résultats ont montré au bout de 18 mois une réduction significative de la surcharge amyloïde au niveau cérébral au PET-scan, et cela pour toutes les doses testées (110).

Une augmentation dose-dépendante des concentrations en peptide A β a été observée dans le LCR ($p < 0,0001$ pour la dose la plus élevée de 10mg/kg toutes les 2 semaines). De plus, une réduction significative des concentrations en protéine Tau totale et Tau phosphorylée dans le LCR a été observée pour les doses à partir de 10 mg/kg tous les mois par rapport au groupe placebo ($p < 0,05$) (110). Ces résultats ont montré que l'anticorps *BAN2401* était capable d'éliminer les plaques amyloïdes et les agrégats de Tau.

Un ralentissement dose-dépendant du déclin cognitif mesuré par l'échelle ADCOMS a été observé. En effet, le score sur cette échelle était 30% moins élevé chez les patients ayant reçu la dose la plus forte (10mg/kg toutes les 2 semaines) que dans le groupe placebo ($p < 0,05$) à 18 mois. L'échelle ADAS-Cog a aussi montré un ralentissement du déclin cognitif de 47% après administration de la dose la plus haute de cet anticorps ($p < 0,05$) par rapport au groupe placebo au bout de 18 mois.

L'effet indésirable principal a été l'apparition d'ARIA-E chez près de 10% des patients. Les chercheurs ont alors décidé de limiter les patients porteurs d'ApoE $\epsilon 4$ à 30% dans le groupe traité à la plus forte dose (10 mg/kg toutes les 2 semaines). Or ce pourcentage est plus faible que les porteurs d'ApoE $\epsilon 4$ dans le groupe placebo et dans les groupes avec d'autres doses (compris entre 70 et 91%). Cela a pu entraîner un biais sur les résultats obtenus, notamment l'évolution des biomarqueurs de la maladie et le déclin cognitif des différentes cohortes. Ce déséquilibre entre les groupes a peut-être fait gonfler le bénéfice apparent de la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, en comparaison au groupe placebo. C'est pourquoi d'autres essais sur l'anticorps *BAN2401* vont être conduits. En 2019, cet anticorps est rentré dans une étude de phase III qui inclut 1566 patients atteints de MA légère. Les résultats préliminaires sont attendus pour 2022.

Récapitulatif des anticorps monoclonaux anti-A β

Anticorps monoclonal	Développement	Sous-type IgG	Région ciblée	Forme d'A β reconnue	Efficacité / Tolérance	Références
Première génération d'anticorps monoclonal anti-A β						
Bapineuzumab	Phase I (début en 2003) Phase II (début en 2006) Phase III (début en 2007) Développement arrêté en 2012	IgG1	Partie N-terminale (aa 1-5)	Toutes les formes d'A β	Apparition d'ARIAs Manque d'efficacité	(89), (90), (91)
Anticorps monoclonaux anti-A β dont le développement clinique est terminé dans le traitement de la MA						
Aducanumab	Phase I/II (début en 2011) Phase III (2015 –2019) Demande d'AMM à la FDA en 2020 Validation de l'AMM sous condition en juin 2021	IgG1	Partie N-terminale (aa 3 - 6)	Fibrilles d'A β	Bon profil de sécurité (malgré ARIA) Manque d'efficacité sur les analyses préliminaires des données de phase III Analyse complète des données de l'étude de phase III EMERGE : ralentissement du déclin cognitif notamment à la dose de 10mg/kg/mois mesuré par : - CDR-SB (23% vs placebo, p < 0,01) - ADAS-Cog13 (27% vs placebo, p < 0,01) - ADCS-ADL-MCI (40% vs placebo, p < 0,001)	(98), (99), (100), (101), (102), (103)
Solanezumab	Phase I (début en 2006) Phase II (2006 –2009) Phase III (2009–2016)	IgG1	Partie centrale (aa 16-26)	Monomères d'A β	Manque d'efficacité Bon profil de sécurité (malgré ARIA)	(104), (105)

Anticorps monoclonal	Développement	Sous-type IgG	Région ciblée	Forme d'Aβ reconnue	Efficacité / Tolérance	Références
Crenezumab	Phase I (début en 2008) Phase II (2011– 2017) Phase III (2016–2019)	IgG4	Partie centrale (aa 13 – 24)	Toutes les formes d'Aβ	Manque d'efficacité Bon profil de sécurité	(106)
Anticorps monoclonaux dont le développement clinique est toujours en cours dans le traitement de la MA						
Gantenerumab	Phase I (début en 2009) Phase II (début en 2010) Phase III (2012–2022)	IgG1	Partie N-terminale (aa 3-12) + partie centrale (aa 18 – 27)	Affinité ++ pour les fibrilles d'Aβ	Manque d'efficacité Bon profil de sécurité (malgré ARIAs)	(108), (109)
BAN2401	Phase I (début en 2010) Phase II (2012– 2021) Phase III (2019–2024)	IgG1	NP	Protofibrilles solubles	Bon profil de sécurité Potentielle efficacité clinique en phase II mais biais lors de l'étude. Résultats à confirmer lors de l'étude de phase III	(110)

Tableau 2 : Récapitulatif des anticorps monoclonaux anti-Aβ

Aβ : protéine β-amyloïde

aa : acide aminé

ARIA : Amyloid-related imaging abnormalities

Ig : immunoglobuline

NP : résultats non publiés

d) Manque d'efficacité des immunothérapies anti-A β

De nombreuses immunothérapies ont été développées dans le but de diminuer la production d'A β , de favoriser son élimination ou d'empêcher son agrégation. Si ces immunothérapies entraînent une réduction des concentrations en peptide A β dans le cerveau, elles n'ont pas réussi à provoquer une amélioration des fonctions cognitives des patients. Ce manque d'efficacité peut s'expliquer par les limites des immunothérapies actuelles. D'autres anticorps anti-A β plus performants sont toujours en développement et les résultats de ces études ne sont pas encore publiés.

Aucun des essais en cours n'a recruté de patients atteints de MA sévère. Cela reflète le consensus actuel selon lequel la thérapie anti-amyloïde n'est pas efficace chez les patients en phase avancée de MA. Les essais sur les immunothérapies anti-A β se concentrent désormais sur les phases précoces de la MA : stade prodromique ou léger.

e) Explications sur le manque d'efficacité des immunothérapies anti-A β

Mauvaises cibles :

Les principaux marqueurs biologiques de la MA sont les plaques amyloïdes et les dépôts neurofibrillaires. La recherche s'est concentrée à ses débuts sur les plaques séniles qui étaient considérées comme l'élément physiopathologique prépondérant de la maladie. Le choix de cette cible était appuyé par l'hypothèse de la cascade amyloïde qui dit que la MA est due à une accumulation du peptide A β dans l'espace extracellulaire, qui va entraîner son agrégation en fibrilles, qui elles-mêmes vont s'assembler en plaques séniles. Les plaques ainsi formées induisent une toxicité neuronale via différents mécanismes physiopathologiques.

Pour autant en étude clinique, les anticorps monoclonaux ont réussi à diminuer la surcharge amyloïde cérébrale (*bapineuzumab*, *solanezumab* et *gantenerumab*) sans parvenir à ralentir la progression de la maladie chez les patients. La recherche s'est alors orientée vers les autres formes de l'A β , notamment les oligomères. Administrés sur des neurones *in vitro*, ces oligomères sont capables d'entraîner la phosphorylation de la protéine Tau ainsi qu'une neurodégénérescence. Ces oligomères ont également été administrés *in vivo* dans un modèle murin et ont provoqué une hyperphosphorylation de Tau, la formation de dépôts neurofibrillaires et une atrophie cérébrale (111). La présence de ces oligomères A β semble donc suffisante pour entraîner la cascade d'événements qui a pour conséquence le développement d'une MA.

Il est nécessaire de distinguer les oligomères A β solubles toxiques des fibrilles insolubles qui composent les plaques amyloïdes. Les oligomères A β peuvent être présents sous forme d'oligomères de petite taille (dimères, trimères) ou de taille moyenne (9mères, 12mères, ...). Une fibrille est alors un agrégat d'un grand nombre d'oligomères qui devient insoluble. La taille des oligomères A β les plus toxiques n'est pas connue à l'heure actuelle. Ainsi, il est impossible de savoir si les immunothérapies anti-A β s'engagent avec les cibles responsables de la pathogénicité. Le manque de sélectivité des immunothérapies anti-A β pourrait alors expliquer l'absence d'efficacité constatée en clinique.

Saturation des anticorps monoclonaux :

Les premiers anticorps monoclonaux (par ex : *bapineuzumab*) testés dans les études cliniques pouvaient se lier à toutes les formes du peptide A β sans sélectivité. Or la protéine amyloïde est naturellement présente dans le cerveau, notamment sous forme de monomère non toxique. Il est possible que les anticorps administrés soient rapidement saturés par les monomères A β sans pour autant se lier en grande quantité aux oligomères A β qui sont les formes toxiques. Si les immunothérapies ne sont pas administrées à des doses suffisantes, elles pourraient être saturées, ce qui expliquerait l'absence d'efficacité clinique (112).

Désagrégation des plaques amyloïdes :

Une autre conséquence de ce manque de connaissance à propos des formes toxiques du peptide A β pourrait être l'oligomérisation des fibrilles A β . En effet, certains anticorps ont une sélectivité pour les oligomères A β solubles mais la plupart d'entre eux peuvent se lier aux fibrilles A β insolubles qui composent les plaques amyloïdes. L'*aducanumab* cible d'ailleurs spécifiquement les fibrilles A β . En se liant à ces plaques, les anticorps pourraient les désagréger et libérer potentiellement des oligomères A β solubles toxiques. Des études supplémentaires doivent donc être menées pour permettre d'identifier les formes les plus toxiques d'A β et développer des anticorps spécifiques de ces formes.

Le laboratoire Acumen, en partenariat avec Merck, est en train de développer l'*ACU193*. Cet anticorps monoclonal est spécifique des oligomères A β solubles. En effet, il a une sélectivité 500 fois plus élevée pour les oligomères A β que pour les fibrilles, et 2500 fois plus élevée pour les oligomères que pour les monomères (113). Des résultats positifs dans les études cliniques à venir sur cet anticorps accrédi- teraient le rôle prépondérant des oligomères A β dans la physiopathologie de la MA.

3) Les immunothérapies anti-Tau

En parallèle des recherches sur le peptide A β , d'autres cibles potentielles sont en cours d'évaluation. En effet, il se peut que l'élimination de la protéine amyloïde ne suffise pas à elle seule pour stopper la progression de la maladie. C'est pourquoi des essais d'immunothérapie ciblent aujourd'hui de nouvelles cibles, dont la protéine Tau.

a) Pourquoi cibler la protéine Tau ?

Comme vu précédemment, les dégénérescences neurofibrillaires (DNFs) constituent des marqueurs importants de la MA. Elles correspondent à une accumulation intracellulaire de neurofibrilles, qui sont des filaments appariés en hélice principalement constitués de protéines Tau hyperphosphorylées qui se sont agrégées.

Les DNFs ne sont pas spécifiques de la MA. En effet, elles sont observées dans de nombreux syndromes parkinsoniens, mais aussi lors du vieillissement normal d'un individu au niveau de l'hippocampe. C'est la répartition des DNFs qui est caractéristique dans la MA et qui reflète la progression de la pathologie. En effet, les troubles cognitifs et la mort neuronale sont corrélés à l'évolution topographique de la maladie Tau dans le cerveau(12).

Les protéines Tau assurent principalement un rôle de stabilisation du réseau de microtubules qui constitue la structure du neurone. L'affinité de la protéine Tau pour le réseau de microtubules est régulée par son état de phosphorylation. Dans des conditions physiologiques, les protéines Tau phosphorylées se détachent des microtubules et sont rapidement dégradées et remplacées.

Dans des conditions pathologiques, comme dans la MA, les protéines Tau sont hyperphosphorylées. Ces protéines vont alors se dissocier des microtubules mais ne seront pas remplacées, ce qui entraîne la dépolymérisation du réseau de microtubules. Les monomères de protéines Tau hyperphosphorylées ne vont pas être dégradés et vont s'associer entre eux pour former des agrégats solubles appelés oligomères Tau. Ces oligomères migrent de l'axone du neurone jusqu'au compartiment somatodendritique, où ils deviennent insolubles et s'agrègent sous forme de DNFs(114). L'agrégation des protéines Tau hyperphosphorylées et la formation des DNFs provoquent donc la désintégration du réseau de microtubules, ce qui perturbe le système de transport neuronal, conduisant progressivement à la mort cellulaire.

Les protéines Tau agrégées sont capables de se propager d'un neurone à l'autre en empruntant les connexions synaptiques existantes. Ces protéines Tau pathologiques vont alors, à partir d'une zone du cerveau, se propager de proche en proche aux régions interconnectées, ce qui conduit à la diffusion de la neurodégénération à des zones plus larges. Lorsqu'elle intervient à grande échelle, cette mort neuronale entraîne une atrophie cérébrale qui va être à l'origine de la perte des fonctions cognitives du patient.

Devant l'échec du développement d'une immunothérapie anti-amyloïde, les chercheurs ont étudié de nouvelles cibles, notamment la protéine Tau. Les thérapies anti-Tau possèdent différents mécanismes d'action. Elles peuvent agir en favorisant l'élimination de la protéine Tau pathologique, en inhibant l'agrégation de la protéine Tau, ou en stabilisant le réseau de microtubules.

1. Inhiber la phosphorylation de la protéine Tau :

Plusieurs cibles ont été visées pour empêcher l'agrégation pathologique de la protéine Tau. Tout d'abord les recherches se sont orientées vers les inhibiteurs de kinase qui permettent de bloquer l'hyperphosphorylation observée dans la maladie Tau.

Plusieurs kinases ont alors été ciblées :

-Le *tideglusib* est un inhibiteur de la kinase GSK-3 β . En étude préclinique, il a montré une réduction de la phosphorylation de Tau, une baisse des pertes neuronales et une amélioration de la mémoire spatiale chez une souris transgénique. Il a atteint la phase II mais n'a pas montré d'efficacité sur des patients atteints de MA au stade léger à modéré (115).

-Le *saracatinib* est un inhibiteur de la tyrosine kinase Fyn qui phosphoryle la protéine Tau au niveau de son domaine N-terminal. Il a montré une réduction de la perte de mémoire en étude préclinique chez une souris transgénique. Le *saracatinib* est actuellement dans une d'étude de phase II chez les patients atteints de la MA au stade léger.

En plus d'être hyperphosphorylée, la protéine Tau subit d'autres modifications post traductionnelles. Ces modifications peuvent affecter la phosphorylation et l'agrégation de la protéine Tau. Par exemple le *salsalate* est un AINS autorisé par la FDA pour traiter l'arthrose. Il est capable d'inhiber l'acétylation de la protéine Tau. Il est actuellement étudié en phase I chez des patients atteints de MA au stade prodromal et léger (116).

2. Inhiber l'agrégation de la protéine Tau :

L'agrégation de la protéine Tau sous ses différentes formes (monomère, oligomère, préfilaments, fibrilles, agrégats insolubles) a été ciblée afin de développer un traitement. Le bleu de méthylène a la capacité d'inhiber l'agrégation de Tau *in vitro*. Une prodrogue du bleu de méthylène, le LMT-X, a atteint la phase III d'une étude clinique dans le traitement de la MA mais elle n'y a pas montré d'efficacité (117). Un autre essai clinique de phase III a été initié afin de comparer les résultats du LMT-X à différentes doses. Les résultats sont attendus pour fin 2021.

3. Stabiliser le réseau de microtubules :

L'hyperphosphorylation de la protéine Tau entraîne son détachement du réseau de microtubules qui va alors être déstabilisé. Cela conduit à une perturbation du transport axonal et un dysfonctionnement synaptique qui peut entraîner la dégénérescence du neurone. Le *davunetide* est une molécule stabilisatrice du réseau de microtubules qui a produit des effets encourageants en phase préclinique sur des souris transgéniques. Elle a par la suite atteint le stade III d'essai clinique mais sans y montrer d'effet bénéfique sur l'évolution de la tauopathie (118).

4. Eliminer les protéines Tau pathologiques : immunothérapies anti -Tau :

La protéine Tau est naturellement présente dans les neurones, mais dans les tauopathies, des formes agrégées toxiques font leur apparition. Il paraît judicieux de cibler ces formes pathologiques de la protéine Tau et de favoriser leur clairance. Les formes pathologiques de la protéine Tau diffèrent par leur hyperphosphorylation et il est alors possible de cibler les phospho-épitopes créés. De même, les protéines Tau toxiques subissent un changement de conformation, ce qui provoque la création de nouveaux épitopes conformationnels que les immunothérapies peuvent cibler.

Les immunothérapies anti-Tau doivent être spécifiques et cibler les formes pathologiques de la protéine sans interférer avec les protéines Tau physiologiques. Cette spécificité permettrait aux immunothérapies anti-Tau de présenter un bon profil de sécurité et d'efficacité.

b) Mécanisme d'action des anticorps anti-Tau

1. Hypothèses sur le mécanisme d'action des immunothérapies anti-Tau

Comme vu précédemment avec les immunothérapies anti-A β , le mécanisme d'action grâce auquel les anticorps anti-Tau parviennent à éliminer ces protéines n'est pas connu avec certitude. Ils pourraient agir par action directe dans le SNC ou alors par action indirecte depuis la périphérie.

Le développement d'une immunothérapie anti-Tau impose d'autres difficultés. En effet, les protéines Tau qui composent les DNFs ont une localisation intracellulaire la plupart du temps sauf quand elles sont transmises de manière trans-synaptique d'un neurone à un autre. Les anticorps anti-Tau doivent être capables de pénétrer à l'intérieur du neurone pour atteindre leur cible ou alors attendre en extracellulaire et capturer leur cible lors de sa transmission d'un neurone à un autre.

Élimination intracellulaire de la protéine Tau :

Afin d'éliminer les protéines Tau pathologiques intracellulaires, les anticorps doivent être capables de pénétrer dans les neurones. Des études ont montré chez des souris que des anticorps anti-Tau pouvaient pénétrer dans les neurones et se lier à leur cible (119).

De plus des recherches ont montré que les anticorps anti-Tau pouvaient être endocytés par les neurones, ce qui favoriserait l'accès à leur cible. Les chercheurs supposent que les anticorps, une fois à l'intérieur du neurone, se lient aux protéines Tau pathologiques afin de dissocier les agrégats. Les protéines Tau seraient ensuite prises en charge par le système lysosomal du neurone et éliminées(120).

Élimination extracellulaire de la protéine Tau :

Les protéines Tau hyperphosphorylées s'agrègent à l'intérieur de la cellule. Une fois que le neurone contient suffisamment d'agrégats, il va libérer des « graines » de protéine Tau appelées tauons. Les tauons sont émis par une cellule malade et vont pénétrer dans une cellule saine. Ce mode de propagation de la tauopathie permettrait à des anticorps de venir capter leur cible, en l'occurrence les tauons, au moment de leur passage en extracellulaire. Le complexe anticorps/protéine Tau formé ne pourrait plus être internalisé par un neurone sain et serait phagocyté par les cellules microgliales (121). Cela permettrait de protéger les cellules saines et d'éviter la propagation de la maladie.

Hypothèse de l'évier périphérique :

Enfin comme pour les anticorps anti-A β , les anticorps anti-Tau pourraient agir par un phénomène d'évier périphérique. Au niveau du SNC, l'élimination des agrégats de protéine Tau extracellulaire modifierait l'équilibre des concentrations intra/extracellulaires, entraînant ainsi un efflux d'agrégats qui seraient alors captés par les anticorps puis détruits.

Ce même phénomène d'équilibre des concentrations pourrait avoir lieu à travers la BHE entre la périphérie et le SNC. Ainsi les anticorps anti-Tau, en capturant les protéines Tau périphériques, feraient diminuer les concentrations en protéine Tau libre. Afin de rétablir cet équilibre, on observerait un efflux de protéines Tau depuis le SNC vers la périphérie. Ces mécanismes ont été étudiés dans un modèle murin de tauopathie, sans pour autant que l'on sache lequel est privilégié (122).

2. Etudes précliniques sur des immunothérapies anti-Tau

De nombreuses études ont montré un effet bénéfique des immunothérapies anti-Tau sur des modèles murins de tauopathie avant leur entrée dans des études cliniques. Les modèles murins en question sont des souris transgéniques (JNPL3 par exemple) qui expriment une maladie Tau sans pour autant présenter de pathologie amyloïde. Une étude a montré que l'administration d'anticorps anti-oligomère Tau sur des souris JNPL3 permet d'éliminer les oligomères Tau par un phénomène d'évier périphérique (123). Ces anticorps n'ont pas interféré avec les monomères de protéine Tau ou avec les DNFs.

Une autre étude a utilisé un modèle murin transgénique htau/PS1 qui a la particularité de présenter une maladie amyloïde et la formation accélérée de DNFs. L'immunisation active de ces modèles par des antigènes de protéines Tau hyperphosphorylées a permis de diminuer l'agrégation de la protéine Tau et le déclin cognitif (119).

De même, une immunisation passive sur un modèle murin, utilisant des anticorps dirigés contre les sites de phosphorylation de la protéine Tau, a permis de diminuer la surcharge en protéine Tau hyperphosphorylées et de ralentir le déclin cognitif(124).

c) Les immunothérapies anti-Tau en développement clinique

1. Immunothérapie active anti-Tau : vaccination thérapeutique.

La vaccination thérapeutique anti-Tau consiste en l'administration de protéines Tau entières ou de fragments de protéine Tau synthétiques qui vont jouer le rôle d'antigène. La reconnaissance de cet antigène va déclencher une réponse immunitaire. Ici, c'est la production d'anticorps anti-Tau qui est recherchée par le biais d'une réponse immune humorale. Les anticorps synthétisés vont se lier aux agrégats de protéines Tau afin de les désagréger et les éliminer du SNC.

AADvac1

Le vaccin thérapeutique *AADvac1* vise de manière spécifique les domaines de liaison de la protéine Tau avec les microtubules. L'épitope ciblé a un rôle physiologique primordial dans la polymérisation et la stabilité des microtubules, mais il est responsable de l'agrégation des monomères dans la tauopathie. Il est retrouvé sur toutes les espèces pathologiques de protéine Tau. Cela permet aux anticorps synthétisés d'interrompre les mécanismes d'agrégation en cours, mais également de capter toutes les espèces de tau susceptibles de s'agréger (125).

Les anticorps synthétisés sont des IgG1 capables d'inhiber la propagation de la maladie en interceptant les tauons lors de leur passage extracellulaire. Le complexe tauons/anticorps sera ensuite éliminé par la microglie (126). Le vaccin *AADvac1* est couplé à une protéine étrangère, qui porte un épitope T. Cela va permettre l'activation des cellules T auxiliaires qui est nécessaire à la création d'une réponse humorale efficace.

Le profil de sécurité évalué lors de la phase I d'essai clinique est favorable. Le seul effet indésirable imputable au traitement a été une réaction au site d'injection (126). Contrairement aux premières immunothérapies anti-A β , le traitement n'a pas entraîné la survenue de méningoencéphalite ou d'ARIA chez les patients. Ces premières études de tolérance sont rassurantes et l'immunisation active semble être une stratégie intéressante pour lutter contre la maladie Tau.

L'*AADvac1* est la seule immunothérapie anti-Tau pour laquelle des données cliniques ont déjà été publiées. La phase I des essais cliniques cherchait avant tout à évaluer l'innocuité du traitement mais certains résultats de cette étude sont encourageants :

- Des différences interindividuelles sur les taux d'anticorps induits par le vaccin ont permis d'observer une corrélation entre la réponse en anticorps et la progression de la pathologie.
- Une réponse humorale anti-Tau a été induite chez 96% des patients.
- Les anticorps synthétisés ont montré une affinité supérieure pour les formes agrégées pathologiques que pour la forme saine de la protéine tau.
- Après l'essai de phase I, les participants ont été suivis sur une période de 72 semaines. Cette étude a montré une atrophie hippocampique plus faible à l'IRM ainsi qu'un ralentissement du déclin cognitif chez les patients qui présentaient les titres en anticorps les plus élevés (127).

Cependant cette étude n'est pas significative, du fait du faible nombre de patients inclus (26 patients). Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficacité clinique de l'*AADvac1*. Ainsi, devant ces résultats encourageants, l'*AADvac1* a été inclus dans un essai clinique de phase II débuté en mars 2016. Le but de cette étude est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement par *AADvac1* chez des patients atteints de MA légère. Les résultats de cette étude n'ont pas été publiés.

ACI-35

L'*ACI-35* est la première immunothérapie ciblant les phospho-épitopes de la région C-terminale de la protéine Tau. Cette partie régule sa liaison avec le réseau de microtubules. De plus, cette région est impliquée dans l'agrégation pathologique de la protéine Tau. Elle possède plusieurs sites de phosphorylation que l'on retrouve anormalement phosphorylés dans la MA (128). L'*ACI-35* cherche à induire la production d'anticorps spécifiques de la forme hyperphosphorylée de la protéine Tau, qui compose majoritairement les DNFs.

L'*ACI-35* est un vaccin liposomal qui contient des fragments synthétiques de la protéine Tau phosphorylée sur les résidus S396/S404 (129). Ces résidus sérines situés sur la région C-terminale sont phosphorylés dans la MA. Le vaccin va déclencher une réponse immunitaire humorale qui se traduit par la production d'anticorps spécifiques dirigés contre la protéine Tau hyperphosphorylée.

Cette spécificité évite l'apparition d'effets indésirables dus à une réaction auto-immune contre les formes physiologiques de la protéine Tau. Les résultats de la phase I menée sur des patients atteints de MA de stade léger à modéré n'ont pas encore été publiés.

<u>Récapitulatif des vaccins thérapeutiques anti-Tau</u>					
Vaccin anti-Tau	Développement	Antigène administré	Cible	Efficacité / Tolérance	Références
Vaccin ciblant les domaines de liaison aux microtubules					
AADvac1	Phase I (2014 - 2017) Phase II (2015 – 2019)	Domaines de liaison de la protéine Tau avec le réseau de microtubules : Tau 294-305 Tau 268-283 Tau 330-335 Tau 362-367	Protéines Tau agrégées ou susceptibles de s'agréger dont les tauons	Potentielle efficacité clinique aperçue en phase I mais à confirmer sur d'avantage de patients Bon profil de sécurité	(125), (126), (127)
Vaccin ciblant les phospho-épitopes de la région C-terminale					
ACI-35	Phase I (2013 - 2015)	Protéine Tau phosphorylée : pS396 et pS404	Protéines Tau hyperphosphorylées	NP	(128), (129)

Tableau 3 : Récapitulatif des vaccins thérapeutiques anti-Tau

NP : résultats non publiés

2. Immunisation passive anti Tau : les anticorps monoclonaux

Il existe des formes physiologiques et pathologiques de la protéine Tau. L'immunothérapie passive anti-Tau possède un avantage certain car elle permet de cibler avec plus de précision l'espèce choisie que l'immunothérapie active.

L'immunisation passive anti-Tau consiste en l'administration au patient d'anticorps dirigés spécifiquement contre la protéine Tau. L'objectif de ce traitement est le même que dans l'immunothérapie active, à savoir favoriser l'élimination des formes pathologiques de la protéine Tau.

Les premiers anticorps monoclonaux anti-Tau développés dans la MA sont des IgG4 qui n'activent que faiblement les récepteurs FcγR de la microglie. Les chercheurs ont favorisé ce type d'IgG en s'appuyant sur les résultats d'essais cliniques menés sur les premières immunothérapies anti-Aβ. Ces dernières n'étaient pas bien tolérées avec notamment la survenue de méningoencéphalite (ME) et d'ARIAs. Ce sous-type d'IgG permet de limiter l'activation de la microglie et de réduire le risque de survenue d'une inflammation cérébrale à l'origine de ME. Toujours en limitant l'activation de la microglie, il est possible de prévenir la dégradation de la matrice extracellulaire et des jonctions endothéliales, et donc éviter normalement l'apparition d'ARIAs.

Anticorps monoclonaux ciblant la forme sécrétée extracellulaire de la protéine Tau (eTau) au niveau de sa partie N-terminale :

Les chercheurs se sont rendus compte que des cellules souches provenant de patients avec des formes familiales de MA sécrétaient une forme particulière de protéine Tau appelée eTau. Elle est composée d'un assemblage de fragments N-terminaux de protéine Tau qui va être excrété en dehors du neurone. La forme sécrétée eTau, lorsqu'elle est mise en contact avec des neurones en culture, induit une augmentation de la production de peptide Aβ par ces neurones. Cette production amyloïde peut être bloquée par l'administration d'anticorps spécifiques des fragments eTau. Cette espèce de protéine Tau serait également impliquée dans la propagation de la tauopathie (130).

Les anticorps anti-eTau possèdent un avantage car leur cible se trouve dans le milieu extracellulaire. Ainsi ils n'ont pas besoin de pénétrer dans les neurones pour exercer leur effet thérapeutique. Pour autant ces anticorps ne permettraient pas de bloquer totalement la propagation de la maladie Tau. En effet les segments N-terminaux sont tronqués dans les protéines Tau responsables de la propagation de la maladie de proche en proche : les tauons. Les anticorps anti-eTau pourraient ne pas reconnaître ces tauons, ce qui limiterait leur efficacité thérapeutique.

Des études cliniques sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de cette cible. Trois anticorps monoclonaux ciblant cette forme sécrétée de la protéine Tau sont actuellement en cours de phase II : *BMS-986168, C2N-8E12, RO 7105705*.

BMS-986168

Cet anticorps monoclonal cible la forme eTau. Il a montré chez l'animal une réduction significative de la charge en protéine Tau dans l'espace extracellulaire et un abaissement des concentrations en A β 40 soluble. En 2017, un essai de phase II a débuté afin d'évaluer l'efficacité clinique du traitement sur des patients atteints de MA précoce (131). Les résultats de cette étude n'ont pas encore été publiés.

C2N-8E12

Cet anticorps a montré une réduction de la transmission de la tauopathie sur des neurones en culture. Sur des modèles murins de tauopathie, cet anticorps a montré une réduction de la quantité de protéines Tau agrégées et hyperphosphorylées. Une amélioration de la mémoire spatiale des souris a également été observée (132). En 2016, un essai de phase II a été initié sur des patients atteints de MA précoce. Les résultats n'ont pas encore été publiés (133).

RO 7105705

L'épitope du RO 7105705 n'a pas été divulgué mais cet anticorps cible probablement le résidu pSer409 de la protéine Tau situé sur sa partie N-terminale. Une étude de phase II a débuté en 2017 afin d'évaluer l'efficacité de cet anticorps. Aucun résultat n'a été publié actuellement. Toutefois, un rapport préliminaire présenté lors de la conférence internationale de l'association Alzheimer a montré que l'anticorps avait un bon profil de sécurité et qu'il était détecté dans le LCR (134).

Les résultats d'efficacité des anticorps ciblant le fragment N-terminal de la protéine Tau n'ont pas encore été publiés. Cependant des doutes persistent sur leur capacité à bloquer l'internalisation des tauons et à inhiber totalement la propagation de la tauopathie. C'est pourquoi des chercheurs ont développé des anticorps anti-Tau qui ciblent la région centrale de cette protéine.

Anticorps monoclonaux visant la région centrale de la protéine Tau et inhibant l'internalisation des tauons :

Cette partie de la protéine Tau comporte plusieurs sites de phosphorylation qui sont fréquemment phosphorylés dans les formes de Tau pathologiques. Des études ont été menées afin d'observer les résultats d'anticorps dirigés contre cette zone de la protéine Tau. Ces anticorps semblent inhiber la propagation des protéines Tau anormales, de manière plus efficace que les anticorps ciblant le fragment N-terminal. En effet, ces anticorps anti-partie centrale de Tau réduiraient l'internalisation des tauons par les neurones, empêchant la contamination des neurones sains et donc la propagation de la maladie (135).

Deux anticorps monoclonaux ciblant la partie centrale de la protéine Tau sont actuellement en cours de développement : l'*UCB0107* et l'*JNJ-63733657*. Ils sont actuellement en phase I d'essais cliniques afin de déterminer leur profil de sécurité (136). Les résultats de ces études n'ont pas encore été publiés.

Anticorps monoclonal ciblant le domaine de liaison de la protéine Tau aux microtubules :

L'anticorps monoclonal *LY3303560* cible le domaine de liaison de la protéine Tau aux microtubules. L'action de cet anticorps est similaire à celle des anticorps induits par le vaccin thérapeutique *AADvac1*. Tous deux agiraient en empêchant l'agrégation de la protéine Tau et en capturant les tauons qui présentent invariablement ce domaine (137). L'anticorps *LY3303560* a été inclus en 2016 dans un essai de phase I sur des patients atteints de MA au stade léger à modéré. Il est actuellement à l'étude dans une étude de phase II sur des patients atteints de MA précoce. Les résultats de ces études n'ont pas été publiés.

Anticorps monoclonal ciblant un phospho-épitope de la protéine Tau sur la partie C-terminale :

L'anticorps monoclonal *RG7345* reconnaît un phospho-épitope (pSer422) au niveau de la région C-terminale de la protéine Tau. En étude préclinique il est parvenu à rentrer dans les neurones et à réduire la maladie Tau dans un modèle murin (138). Une étude de phase I a été menée jusqu'à son terme sur de jeunes patients en bonne santé. Les résultats de cette étude n'ont pas été publiés et le développement de cet anticorps a été arrêté en 2015, probablement à cause d'un manque d'efficacité. Une des raisons de ce manque d'efficacité pourrait être que la protéine Tau-pS422 resterait au niveau intracellulaire et ne serait pas accessible pour l'anticorps *RG7345* (139).

Anticorps monoclonal ciblant un changement conformationnel de la protéine Tau :

La protéine Tau subit des changements de conformation impliqués dans la pathogénèse de la MA. Le *B11B076* est un anticorps qui reconnaît spécifiquement les monomères et les fibrilles de protéine Tau. Il a été testé sur des macaques dans une étude préclinique dans laquelle il a montré un bon profil de sécurité(140). Il est actuellement en phase I d'une étude clinique sur des sujets sains et sur des patients atteints de MA au stade léger à modéré.

Récapitulatif des anticorps monoclonaux anti-Tau

Anticorps monoclonal	Développement	Sous-type IgG	Région ciblée	Forme de Tau reconnue	Efficacité / Tolérance	Références
Anticorps monoclonaux ciblant la forme sécrétée extracellulaire de la protéine Tau (eTau) au niveau de sa partie N-terminale						
BMS-986168 (Gosuranemab)	Phase I dans la tauopathie et la PSP (2014 – 2016) Phase II dans la MA (2017 – 2021)	IgG4	Partie N-terminale (aa 8-19)	eTau	NP	(131)
C2N-8E12 (ABBV-8E12)	Phase I dans la PSP (2015 – 2016) Phase II dans la MA (2016 – 2021)	IgG4	Partie N-terminale	eTau	NP	(132), (133)
RO7105705 (RG6100)	Phase I (date NP) Phase II (2017 - 2020)	IgG4	Partie N-terminale	eTau	NP	(134)
Anticorps monoclonaux visant la région centrale de la protéine Tau et inhibant l'internalisation des tauons						
UCB0107	Phase I (début en 2018)	NP	Région centrale de Tau 235-246	tauons	NP	(135), (136)
JNJ-63733657	Phase I (début en 2017)	NP	Région centrale	tauons	NP	(135), (136)

Anticorps monoclonal	Développement	Sous-type IgG	Région ciblée	Forme de Tau reconnue	Efficacité / Tolérance	Références
Anticorps monoclonal ciblant le domaine de liaison de la protéine Tau aux microtubules						
LY3303560	Phase I (2016 – 2019) Phase II (2018 - 2021)	NP	Domaine de liaison de la protéine Tau aux microtubules (Tau 313-322) + Partie N-terminale (Tau 7-9)	Tauons et agrégats de protéines Tau solubles	NP	(137)
Anticorps monoclonal ciblant un phospho-épitope de la protéine Tau sur la partie C-terminale						
RG7345 (RO6926496)	Phase I (2014 - 2015) Développement arrêté en 2015	NP	Phospho-épitope sur Tau P-Ser422	Protéines Tau hyperphosphorylées	NP Surement à cause d'un manque d'efficacité	(138), (139)
Anticorps monoclonal ciblant un changement conformationnel de la protéine Tau						
BIIB076	Phase I (début 2017)	IgG1	Changement conformationnel de Tau	Monomères et fibrilles de Tau	NP	(140)

Tableau 4 : Récapitulatif des anticorps monoclonaux anti-Tau

PSP : paralysie supranucléaire progressive (une autre maladie neurodégénérative)

NP : résultats non publiés

aa : acide aminé

d) Conclusion sur les immunothérapies anti-Tau

Devant le manque d'efficacité affiché par les immunothérapies anti-A β , plusieurs immunothérapies anti-Tau ont été développées ces dernières années. Cependant peu de données cliniques sont disponibles actuellement et cette thérapie, bien que porteuse d'espoir, n'a pas encore montré d'efficacité.

La recherche doit encore faire des progrès pour :

- Identifier avec certitudes les espèces de la protéine Tau responsables de la propagation de la tauopathie,
- Développer des anticorps qui puissent accéder à leurs cibles (extra ou intracellulaires),
- Identifier des biomarqueurs capables de détecter *in vivo* une réduction de la maladie Tau (PET-scan, dosage de la protéine Tau dans le LCR),
- Définir des outils d'évaluation clinique permettant de détecter l'efficacité du traitement (141).

4) Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

La recherche s'est également orientée vers un autre type d'immunothérapie passive que les anticorps monoclonaux, à savoir les immunoglobulines intraveineuses. Ce sont des préparations dérivées du plasma prélevé sur des donneurs sains, qui contiennent l'ensemble des anticorps présents dans le répertoire humain.

a) Propriétés des IgIV

Les IgIV possèdent des propriétés immunomodulatoires et anti-inflammatoires qui pourraient s'avérer intéressantes pour lutter contre la neuroinflammation observée dans la MA. De plus, le sérum humain d'un donneur sain contient une multitude d'anticorps, et certains sont dirigés contre des protéines du soi. Ainsi, il contiendrait des anticorps naturels dirigés contre les formes pathogènes des protéines A β et Tau (142) (143).

Enfin, alors que la recherche se demande s'il n'est pas nécessaire de cibler les deux protéines A β et Tau pour obtenir un arrêt ou une régression de la maladie, les IgIV possèdent un avantage car ce sont des anticorps humains naturels polyclonaux. Ils peuvent alors cibler l'ensemble des formes pathologiques des protéines responsables de la maladie et non pas qu'une seule cible comme les anticorps monoclonaux (144). Des études *in vitro* montrent que ces anticorps peuvent se lier aux agrégats de protéine A β et favoriser leur dissolution. De plus ils permettent de déclencher la phagocytose des résidus amyloïdes par les cellules microgliales (145). Les IgIV pourraient aussi lier les protéines Tau pathologiques lors de leur passage extracellulaire au moment de leur propagation trans-synaptique (143). Cependant, les IgIV présentent un inconvénient de taille car ce sont des préparations dérivées du plasma de donneurs. La composition et le titre des anticorps administrés diffèrent donc d'un donneur à l'autre, ce qui entraîne une grande variabilité en ce qui concerne l'efficacité (146).

b) Résultats d'études cliniques sur les IgIV

Ces études cliniques ont évalué des préparations d'immunoglobulines intraveineuses déjà commercialisées dans d'autres indications : Gammagard®, Octagam®, Flebogamma®, Gamunex®, NewGAM®....

Une étude de phase III évaluant l'efficacité du Gammagard® sur des patients atteints de MA a publié ses résultats en 2017. Cette étude a été menée sur 390 patients traités avec du Gammagard® ou un placebo sur 18 mois. Le traitement a permis de faire diminuer les concentrations plasmatiques d'Aβ42. Cependant le traitement n'a pas permis d'observer de bénéfice clinique (147).

Le profil de sécurité des IgIV était bien connu dans leur indication initiale. Les études cliniques dans la MA n'ont pas montré l'apparition d'ARIAs. Les effets indésirables les plus communs rapportés avec cette thérapie sont des réactions allergiques, des réactions thromboemboliques, des troubles rénaux, une baisse du taux d'érythrocytes, de leucocytes et de plaquettes (148).

Une méta analyse a évalué les résultats d'études cliniques menées jusqu'en 2019 sur les IgIV dans la MA. Ces études n'ont pas permis de montrer une efficacité clinique des IgIV, aussi bien au niveau des fonctions cognitives que de l'atrophie cérébrale (148).

Devant ce manque d'efficacité une autre IgIV, le NewGam®, est actuellement testée dans une étude de phase II menée sur des patients avec des troubles cognitifs légers. Cette étude cherche à évaluer l'efficacité de la préparation mais cette fois ci en prévention de la MA. En effet, une des raisons du manque d'efficacité des IgIV pourrait être une administration trop tardive (149).

5) Les immunothérapies ciblant la neuroinflammation

a) Pourquoi cibler la neuroinflammation ?

Le peptide Aβ et la protéine Tau sont les deux acteurs principaux de la pathogénèse de la MA. Pourtant depuis une dizaine d'années, un autre facteur intéresse grandement la recherche : il s'agit de la neuroinflammation. En effet elle pourrait faire le lien entre la pathologie amyloïde et la maladie Tau (150).

Parmi les gènes reconnus comme étant des facteurs de risques de développer une MA sporadique, la présence de gènes codant pour des récepteurs exprimés à la surface de la microglie plaide pour l'implication de la neuroinflammation dans la pathogénèse de la MA(30). Les gènes qui constituent ces facteurs de risques sont les gènes CD33 et le gène TREM2. Le récepteur TREM2 favorise l'inflammation de la microglie alors que le récepteur CD33 l'inhibe (151).

L'inflammation aiguë dans le cerveau constitue une défense contre les infections, les toxines et les traumatismes. Cependant dans la MA, les signaux pro-inflammatoires l'emportent sur les signaux anti-inflammatoires, et la neuroinflammation physiologique aiguë devient chronique (150). La survenue d'une réponse immunitaire chronique dans le SNC n'est pas spécifique à la MA. Elle est également observée dans la maladie de Parkinson ou dans la sclérose en plaque. Cette réponse immunitaire persistante est une caractéristique principale des troubles neurodégénératifs (152).

A l'état physiologique, la microglie interagit avec son environnement, les neurones et les autres cellules gliales. Elle est alors inactive. Lorsque des lésions surviennent dans le SNC, les cellules microgliales sont recrutées, et leur phénotype change : c'est ce qui est appelé l'activation microgliale. La microglie va alors avoir la capacité de se déplacer, de phagocyter les débris cellulaires et de proliférer, mais également de libérer de nombreux facteurs proinflammatoires.

Ces lésions au niveau du SNC vont donc activer la microglie et entraîner l'expression des cytokines, des chimiokines, des protéines du complément afin de déclencher notamment l'infiltration des leucocytes périphériques afin de combattre l'agression (152). Une suractivation de la microglie et une libération importante de cytokines peut aboutir à une neuroinflammation chronique pathologique.

Dans la MA, la cause de l'activation de la microglie semble être la surcharge amyloïde. Les cellules microgliales vont alors migrer autour des plaques et phagocyter le peptide A β . En début de maladie, la neuroinflammation joue donc un rôle protecteur. Des études sur des modèles murins développant une pathologie similaire à la MA ont montré que dans un premier temps la réponse immune est bénéfique en favorisant la clairance du peptide A β par la microglie (153). Cependant, au bout d'un certain temps les cellules microgliales grossissent et ne sont plus capables de phagocyter le peptide A β . Il en découle une accumulation du peptide A β et une libération prolongée de cytokines pro-inflammatoires, d'espèces réactives de l'oxygène qui causent des dommages aux neurones (154). Une activation prolongée de la réponse immune va alors aboutir à une exacerbation de la pathologie MA.

b) Immunothérapies anti-neuroinflammation en développement clinique

De nombreuses études cliniques ont été conduites sur des thérapies ciblant la neuroinflammation pour traiter la MA, comme des AINS ou des inhibiteurs de protéines du complément.

1. Inhibiteurs du TNF- α :

etanercept et infliximab

Les premières thérapies anti-neuroinflammation étudiées dans la MA sont les inhibiteurs du TNF- α . Il s'agit de la principale cytokine impliquée dans les processus inflammatoires. Cette cytokine pourrait jouer un rôle dans la suractivation de la microglie et dans la neuroinflammation chronique observée dans la MA. Des concentrations importantes de TNF- α dans le sérum des patients atteints de MA seraient associés à une perte plus rapide des fonctions cognitives (155).

L'*infliximab* est un anticorps monoclonal qui se lie aux formes solubles du TNF- α et l'*etanercept* est une protéine de fusion qui va inhiber de manière compétitive la liaison du TNF- α à son récepteur. Ces deux molécules sont déjà commercialisées dans le traitement de maladie auto-immunes, notamment la polyarthrite rhumatoïde.

Un premier cas clinique a été rapporté au début des années 2010. L'*infliximab* a été administré par voie intrathécale à un sujet de 57 ans avec un diagnostic probable de MA qui présentait des troubles cognitifs très sévères (score de 4 sur l'échelle du MMSE et de 1 sur l'échelle de MoCA (Montreal Cognitive Assessment)). Le score sur l'échelle MoCA a été réévalué à 4 une demi-heure après l'injection d'*infliximab*, et à 9 deux heures plus tard. L'amélioration de l'état cognitif du patient a duré 30 jours, et 6 mois après l'administration de l'*infliximab*, le score MoCA avait retrouvé son niveau initial. Une étude clinique sur un grand échantillon et contrôlée par un groupe témoin est nécessaire afin de confirmer l'efficacité de l'*infliximab* (156).

Une étude de phase II a été conduite en 2015 avec l'*etanercept* sur 41 patients atteints de MA légère à modérée. Certains résultats d'efficacité étaient en faveur de l'*etanercept* par rapport au placebo, mais aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes (ADAS-Cog, MMSE, NPI) (157).

2. Inhibiteur de la protéine C1q :

L'*ANX005* est une IgG4 dirigée contre la protéine C1q. C'est la protéine initiatrice de la cascade classique du complément. Dans le cerveau, elle régule notamment l'activité d'élagage synaptique. Ce processus intervient dans la petite enfance et correspond à la destruction de certaines synapses « inutiles » par la microglie afin de renforcer les synapses principales. Des quantités plus élevées de protéines C1q ont été observées chez des patients présentant une neuroinflammation chronique avec une accumulation des protéines au niveau des synapses. Cette accumulation empêcherait alors la bonne transmission synaptique (158). Un anticorps dirigé contre la protéine C1q permettrait d'inhiber la cascade du complément et ainsi préserver les synapses de la suractivation de la microglie qui conduit à une exacerbation de la MA. La phase I de l'*ANX005* sur 27 volontaires sains s'est terminée en 2018 mais les résultats n'ont pas encore été publiés.

3. Modulateurs du TREM2 :

L'*AL002* est un anticorps dirigé contre le récepteur TREM2, un récepteur spécifiquement exprimé par les cellules microgliales dans le cerveau. L'*AL002* va activer la voie de signalisation du TREM2. Cette voie de signalisation pro-inflammatoire est connue pour être protectrice lorsqu'elle n'est pas stimulée de manière chronique. La voie du TREM2 favoriserait une réponse plus performante de la microglie et pourrait réduire la sévérité des troubles neurodégénératifs comme la MA (159). La stimulation de la microglie par la voie TREM2 permettrait notamment de favoriser la phagocytose du peptide amyloïde.

Dans un modèle murin de pathologie amyloïde, la microglie a exprimé plus de gènes pro-inflammatoires après l'injection de l'*AL002*. La quantité de cellules microgliales entourant les plaques amyloïdes a doublé, ce qui a permis de diviser la charge amyloïde par deux. Les souris ont également montré une amélioration de leurs fonctions cognitives (159). L'*AL002* a été étudié en phase I sur des sujets sains et a montré un bon profil de sécurité. Une étude de phase II va être lancée afin d'évaluer l'efficacité de cet anticorps (160).

En parallèle, la même société a développée l'AL003, un anticorps monoclonal qui empêche le Siglec-3, un récepteur transmembranaire microglial, d'interagir avec le récepteur TREM2. Le gène codant pour Siglec-3 est le CD33. Une mutation sur ce gène CD33 confère un risque plus important de développer une MA(30).

L'AL003 a un effet contraire à l'AL002. Il va inhiber la microglie et essayer de limiter la neuroinflammation.

Une phase I a été lancée en 2019, sur 52 sujets sains puis sur 10 sujets atteints de MA. Cet essai devait se terminer en 2020 et les résultats n'ont pas été publiés.

c) Conclusion sur les immunothérapies ciblant la neuroinflammation

Les immunothérapies ciblant la neuroinflammation sont encore relativement jeunes et elles n'ont pas encore démontré d'efficacité dans le traitement de la MA. Des études sont en cours et les résultats cliniques n'ont pas encore été publiés. De nouvelles pistes sont également explorées afin de réguler la neuroinflammation comme le ciblage des points de contrôle immunitaire ou la régulation du débit cérébral sanguin, mais ces thérapies novatrices ne sont pas encore testées chez l'homme.

C. Autres thérapies en développement clinique avancé dans la MA

Même si la recherche les immunothérapies fait des progrès, aucune d'entre elles n'a pour l'instant montré d'efficacité clinique dans la MA. Les chercheurs s'intéressent en parallèle à d'autres classes thérapeutiques afin d'arrêter ou de freiner l'évolution de la maladie. Actuellement, 17 candidats médicaments susceptibles de modifier la progression de la maladie sont testés dans des essais cliniques de phase III (161). Certains des plus prometteurs sont décrits ci-dessous.

AGB101

L'AGB101 est une formulation de levetiracetam à faible dose et à libération prolongée. Le levetiracetam est un antiépileptique atypique dont le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. Il exercerait son action antiépileptique par liaison à une protéine vésiculaire synaptique (protéine SV2A) exprimée dans tout le cerveau et qui module la libération de divers neurotransmetteurs. En se liant à la protéine SV2A, le levetiracetam régulerait la libération des neuromédiateurs au niveau synaptique (162).

Chez des patients atteints de MA précoce, une hyperactivité hippocampique ainsi qu'une activité épileptique asymptomatique étaient associées avec le déclin cognitif (163). Cette hyperactivité serait due à la surcharge amyloïde cérébrale (164). Or des études sur un modèle murin ont montré qu'une hyperactivité hippocampique était liée à une perturbation de la mémoire spatiale et de l'apprentissage (165). L'administration de faibles doses de levetiracetam sur ce modèle murin a permis de réduire l'hyperactivation hippocampique et d'améliorer la capacité d'apprentissage (165).

Une étude de phase II a été menée chez des patients présentant des troubles cognitifs légers (TCL) et a montré qu'une faible dose (125mg/jour) de levetiracetam permettait d'améliorer les fonctions cognitives des patients et de réduire l'hyperactivité de l'hippocampe (166).

Un essai de phase III nommé HOPE4MCI a débuté en 2019. Il va évaluer l'efficacité de l'administration de faibles doses de levetiracetam sur le ralentissement des pertes cognitives et fonctionnelles chez des patients présentant des TCL. Les résultats sont attendus pour 2022 (167).

ALZT-OP1

L'ALZT-OP1 est un traitement combinant deux médicaments existants :

-Le cromoglicatate de sodium sous forme de poudre administrée par inhalation. C'est une chromone synthétique couramment utilisée par voie nasale ou en goutte oculaire dans le traitement des allergies. Son mécanisme d'action n'est pas établi mais il agirait en inhibant la libération d'histamine par les mastocytes. Une étude préclinique a montré que le cromoglicatate de sodium inhibe l'agrégation des monomères A β *in vitro*. De plus chez l'animal, ce traitement permet de réduire la surcharge amyloïde dans le cerveau (168). Il pourrait également réduire la neuroinflammation et favoriser la phagocytose de l'A β (169).

-L'ibuprofène administré en comprimé oral. Il s'agit d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Les AINS pourraient réduire la charge amyloïde cérébrale en inhibant l'activité de la γ -secrétase (170). Des études épidémiologiques ont suggéré que les AINS auraient un effet protecteur contre la MA car les personnes sous traitement chronique anti-inflammatoire développeraient moins de MA (171). Cependant une méta-analyse a depuis conclu à un manque d'efficacité de l'ibuprofène seul pour traiter la MA (172).

Une étude de phase III a été initiée en 2015 afin d'évaluer l'efficacité du traitement par ALZT-OP1 sur 620 patients atteints de MA précoce afin de ralentir ou d'inverser le déclin cognitif et fonctionnel, en se basant sur le score CDR-SB (173).

Atuzaginstat (COR388)

Le COR388 est une petite molécule qui inhibe de façon irréversible les gingipains, des protéases issues d'une bactérie gingivale, *Porphyromonas gingivalis*. Ces protéases ont la capacité de pénétrer dans le tissu gingival et y causer une inflammation. Elles ont également été détectées *post-mortem* dans le cerveau de patients atteints de MA (174). Chez un modèle murin transgénique de MA, une infection par *P. gingivalis* a entraîné une aggravation du déclin cognitif, une neuroinflammation, une surcharge en protéine A β et phospho-Tau ainsi qu'une augmentation de la quantité de DNFs (175). De plus, après une infection gingivale à *P.gingivalis*, de l'ADN bactérien a été retrouvé dans le cerveau de d'un modèle murin. Cela montre que cette bactérie, après avoir infecté le tissu gingival, peut infecter le SNC de ces souris. Cette infection entraîne alors une augmentation de la production de l'A β , une neuroinflammation et une dégénérescence au niveau de l'hippocampe (176). Cette bactérie semble ainsi être associée au développement d'une MA sporadique (177).

Une étude *in vitro* sur des neurones humains a montré qu'une infection à *P.gingivalis* induit une phosphorylation des protéines Tau ainsi qu'une neurodégénérescence (178).

Au vu de ces études, il semble intéressant de développer un inhibiteur de protéase susceptible de bloquer l'activité des gingipains. Une étude de phase I a permis de démontrer l'innocuité du traitement par COR388 (179).

Une étude de phase II/III est actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité du traitement par COR388 sur 570 patients atteints de MA légère à modérée. Les résultats préliminaires sont attendus pour la fin de 2022.

Azeliragon

L'azeliragon est un antagoniste du récepteur RAGE (Receptor of advanced glycation end products). Ce récepteur peut accueillir de nombreux ligands différents et régule plusieurs effets biologiques dans le SNC. Il est exprimé dans l'endothélium vasculaire, mais également sur la membrane des neurones, astrocytes et cellules microgliales. Il serait impliqué dans la physiopathologie de la MA. La fixation des différents ligands (AGE) sur le récepteur RAGE provoque un processus inflammatoire et le stress oxydatif qui en découle entraîne une neurotoxicité (180). La liaison au récepteur RAGE régule aussi le transport de l'A β circulant de la périphérie vers le cerveau ainsi que son agrégation (181). Enfin, des études sur un modèle murin ont montré que la liaison d'agonistes sur le récepteur RAGE entraîne une hyperphosphorylation de la protéine Tau et une détérioration des fonctions cognitives (182). La fixation des différents ligands sur le récepteur RAGE serait donc impliquée dans la physiopathologie de la MA et le développement d'un antagoniste de ce récepteur semble être judicieux afin d'arrêter ou d'inverser le cours de la maladie.

Les études précliniques ont montré que l'azeliragon est un antagoniste sélectif du récepteur RAGE (183). Dans un modèle murin de MA, il a permis de réduire les dépôts de plaques amyloïdes, de réduire la surcharge amyloïde, de réduire les taux de cytokines pro-inflammatoires, d'augmenter le débit sanguin cérébral et de ralentir le déclin cognitif.

Ces résultats encourageants ont permis son inclusion dans des essais cliniques chez l'homme (183). Un essai de phase IIb a été conduit chez 399 patients atteints de MA légère à modérée pendant 18 mois à des doses de 5mg et 20mg par jour. Le bras recevant 20mg par jour a été interrompu suite à la survenue d'effets indésirables (chutes, confusions). Les patients ayant reçu 5mg par jour ont bien toléré le traitement. A la fin de ces 18 mois, les patients traités présentaient un ADAS-cog plus élevé de 4 points que le groupe placebo (184). Ces résultats sont en faveur d'une efficacité clinique de l'azeliragon à 5mg par jour. Deux essais de phases III ont été menés chez des patients atteints de MA légère mais ils ont été interrompus en 2018, n'ayant pas réussi à atteindre leur critère de jugement principal d'efficacité. Un essai de phase III est en cours chez des patients atteints de MA légère depuis 2019 et les résultats sont attendus pour 2023.

Blarcomesine (ANAVEX2-73)

Le récepteur sigma-1 est une protéine chaperonne. Les protéines chaperonnes assistent d'autres protéines dans leur maturation afin qu'elles adoptent le bon repliement tridimensionnel et qu'elles ne forment pas d'agrégats. Le récepteur sigma-1 est principalement exprimé au niveau du cerveau et jouerait un rôle neuroprotecteur dans les maladies neurodégénératives (185). Un agoniste du récepteur sigma-1 pourrait viser les protéines mal repliées et ainsi réduire l'agrégation des protéines Tau (186).

Une étude de phase IIa a montré une amélioration du MMSE et de l'ADCS-ADL chez les patients traités par rapport au placebo. L'étude a également démontré que l'efficacité du traitement était dose-dépendante (186). Une étude de phase IIb/III de 48 semaines a été initiée en 2020 sur 450 patients atteints de MA précoce. Les résultats sont attendus en 2021 (187).

GV-971

Le GV-971 (ou sodium oligomannurate) est un extrait d'algue brune marine, *l'Ascophyllum nodosum*. Les chercheurs pensent qu'un déséquilibre de la flore bactérienne intestinale appelé dysbiose pourrait favoriser un état inflammatoire au niveau intestinal mais également au niveau cérébral. Cet état inflammatoire intestinal entraînerait une infiltration des lymphocytes CD4+ Th1 dans la microglie, provoquant la suractivation de cette dernière et donc une neuroinflammation. Le GV-971 permettrait alors de rétablir l'équilibre du microbiote intestinal et de réduire la neuroinflammation (188). Il pourrait également se lier sur plusieurs sites de la protéine A β afin de désagréger les plaques amyloïdes et empêcher les nouvelles agrégations (188).

En 2011, des essais de phase II ont été conduits sur 255 patients atteints de MA légère à modérée. Le traitement n'a pas entraîné de différence de score ADAS-cog12 chez les patients traités versus placebo (189). L'étude n'a pas atteint son critère de jugement principal et n'a donc pas réussi à démontrer d'efficacité clinique.

Une étude de phase III a débuté en 2014 testant les effets du GV-971 sur 818 patients atteints de MA légère à modérée. Cette fois-ci le traitement a montré un effet bénéfique avec un ADAS-cog12 plus élevé chez les patients traités versus placebo (190). En 2019, le laboratoire fabricant a annoncé que la Chine avait autorisé la commercialisation du GV-971 sous conditions dans le traitement de la MA légère à modérée (191). D'autres études de phase III sont toujours en cours afin de démontrer l'efficacité du GV-971 dans le traitement de la MA légère à modérée.

L'acide eicosapentaénoïque (EPA) ou VASCEPA

Le VASCEPA est une formulation à base d'acide eicosapentaénoïque, un acide gras de la famille des oméga-3 issu d'une huile de poisson puis purifié. Il est administré par voie orale sous forme de capsule.

Les oméga-3 sont utilisés dans le traitement des hypertriglycéridémies. Des études sur les oméga-3 ont déjà été menées dans le traitement de la MA mais elles n'ont pas réussi à montrer leur efficacité. La prise d'EPA sur 6 mois n'a pas réussi à ralentir le déclin cognitif chez des patients atteints de MA légère à modérée (192).

Une étude de phase II/III est en cours afin d'évaluer les effets de l'administration de 4grammes de VASCEPA par jour sur 150 patients âgés de 50 à 75 ans avec une fonction cognitive normale et portant l'allèle ApoE ϵ 4. Les résultats préliminaires sont attendus pour fin 2021 (193).

Losartan + amlodipine et atorvastatine

Le losartan est un antagoniste des récepteurs AT₁ à l'angiotensine II indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA). Il agit sur le système rénine-angiotensine afin de contrôler la pression artérielle. Le récepteur à l'angiotensine II serait aussi impliqué dans la régulation de l'inflammation, le maintien de la BHE, la survie neuronale. Une HTA correctement prise en charge permettrait de réduire le risque de survenue d'une MA (194). Administré dans un modèle murin présentant une MA, le losartan permettrait de réduire la surcharge amyloïde en favorisant la clairance de l'A β . Il aurait aussi la capacité de réduire la neuroinflammation et le déclin cognitif dans ce modèle murin (195).

L'amlodipine est un inhibiteur des canaux calciques à tropisme vasculaire indiqué dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. L'atorvastatine est une statine qui agit principalement en inhibant la synthèse de cholestérol endogène.

Ces 3 médicaments sont actuellement testés dans une étude de phase II/III. Elle a été initiée en 2017 afin d'évaluer les effets d'un contrôle médicamenteux de la pression artérielle (losartan + amlodipine) et du cholestérol (atorvastatine) ainsi que d'une activité physique adaptée sur les fonctions cognitives de patients à risques de développer une MA. L'étude est menée sur 513 patients sans déclin cognitif mais avec des antécédents familiaux de MA. L'étude devrait se terminer en 2022.

Metformine

La metformine est un médicament indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Elle agit en diminuant la glycémie et en restaurant la sensibilité des récepteurs à l'insuline. Une méta-analyse sur des modèles murins transgéniques présentant une pathologie amyloïde a montré que la metformine pouvait réduire la surcharge amyloïde et l'hyperphosphorylation de la protéine Tau (196). Certaines études épidémiologiques plaident pour une réduction du risque de survenue de MA avec la prise de metformine (197), alors que d'autres études suggèrent qu'une prise à long terme pourrait même accentuer ce risque (198).

En 2020, une étude de phase II a débuté afin d'évaluer les effets de la metformine associée à des mesures hygiéno-diététiques sur 80 personnes atteints de diabète de type 2 et présentant des TCL. L'étude devrait se terminer fin 2021. En parallèle, une étude de phase II/III est conduite depuis 2020 afin d'évaluer l'efficacité de la metformine en prévention de la MA sur 370 patients âgés de 55 à 90 ans présentant des TCL, un surpoids ou une obésité, mais sans diabète de type 2. Les résultats de l'étude sont attendus en 2024.

NE3107

Le NE3107 est une molécule qui possède une action anti-inflammatoire et permet de restaurer la sensibilité des récepteurs à l'insuline. Il agit en régulant l'inflammation via 3 voies de signalisation : ERK (extracellular signal regulated kinase), NF- κ B (nuclear factor- κ B), et du TNF (tumor necrosis factor). Des études cliniques menées sur des patients atteints de diabète de type 2 ont montré que le traitement possédait une action inhibitrice sur ERK et NF- κ B et donc une action anti-inflammatoire, et qu'il diminuait la résistance à l'insuline (199). Le NE3107 pourrait également atteindre le SNC afin d'y exercer son action anti-inflammatoire, ce qui permettrait de réduire la neuroinflammation et de prévenir une exacerbation de la MA.

Un essai de phase III est initié en 2021 afin d'évaluer l'effet du NE3107 sur des patients atteints de MA légère à modérée (200). Le critère de jugement principal de l'étude consiste en une amélioration de l'ADAS-cog par rapport au groupe placebo. Une surveillance de la glycémie et des marqueurs de l'inflammation est également effectuée durant l'étude. Les résultats sont attendus pour 2023.

Tricapriline

La tricapriline est un triglycéride à chaîne moyenne qui aurait la capacité d'augmenter le métabolisme mitochondrial. Une diminution du métabolisme glucidique pourrait être présente dans le cerveau de patients atteints de MA (201). La tricapriline permettrait alors d'augmenter le métabolisme cellulaire en apportant une source d'énergie alternative au glucose. Elle est métabolisée en un corps cétonique qui sera transformé en acétyl-CoA afin de produire de l'énergie.

Une étude de phase II a été conduite entre 2013 et 2016 afin de tester l'efficacité de la tricapriline sur 418 patients atteints de MA légère à modérée. Le traitement n'a pas montré d'efficacité clinique car le critère de jugement principal, à savoir une amélioration de l'ADAS-cog12 par rapport au groupe placebo, n'a pas été atteint (202). Une étude de phase III est actuellement en cours de recrutement afin d'évaluer l'efficacité de la tricapriline sur 300 patients atteints de MA légère à modérée. Les résultats devraient être publiés en 2024.

Troriluzole (BHV4157)

Le troriluzole est une prodrogue du riluzole qui a la capacité de réguler l'action du glutamate, un neurotransmetteur excitateur, en provoquant sa recapture par les neurones (203). Comme vu précédemment, une dérégulation de la voie glutamatergique peut entraîner une altération des fonctions synaptiques, une neurodégénérescence et une neuroinflammation médiée par la microglie. Le riluzole peut augmenter l'expression neuronale des transporteurs du glutamate et ainsi réduire les concentrations synaptiques en glutamate en favorisant sa recapture au niveau synaptique. Administré chez un modèle murin présentant une MA, il a réussi à prévenir le déclin de la mémoire spatiale. Au bout de cinq mois de traitement, une réduction de la charge amyloïde, du taux d'oligomères A β et de la quantité de plaques amyloïdes a été observée, même si le mécanisme mis en jeu n'a pas été identifié (204). Le troriluzole est actuellement évalué dans une étude de phase II/III (205). Les résultats préliminaires devraient être disponibles en 2021.

Récapitulatif d'études cliniques de phase III dans le traitement de la MA

Molécule	Mécanisme d'action	Identifiant de l'étude clinique de phase III	Compagnie	Date de début d'étude	Date de fin d'étude estimée
AGB101 (Faible dose de levetiracetam)	-Modulateur des protéines SV2A -Régulateur de la libération de neuromédiateurs -Diminution de l'hyperactivité neuronale dans la région de l'hippocampe	NCT03486938	AgeneBio, National Institute on Aging (NIA)	Janvier 2019	Déc 2022
ALZT-OP1	-cromoglicate de sodium : stabilisateur des mastocytes, modulateur de la neuroinflammation, inhibiteur de l'agrégation de l'A β + -ibuprofène : antiinflammatoire non stéroïdien (AINS)	NCT02547818	AZTherapies	Sept 2025	Nov 2020
<i>Atuzaginstat</i> (COR388)	-Inhibiteur des protéases gingipains provenant d'une infection à <i>Porphyromonas gingivalis</i> -Diminution de la neuroinflammation et de la dégénérescence de l'hippocampe	NCT03823404	Cortexyme	Mars 2019	Déc 2022
Azeliragon	-Antagoniste du récepteur RAGE -Diminution de la neuroinflammation, de l'agrégation de l'A β et de la phosphorylation de la protéine Tau	NCT03980730	vTv Therapeutics	Juin 2019	Juillet 2023
Blarcamesine (ANAVEX2-73)	-Agoniste du récepteur sigma-1 -Diminution de l'agrégation de la protéine Tau	NCT03790709	Anavex Life Sciences	Juillet 2018	Déc 2021

Molécule	Mécanisme d'action	Identifiant de l'étude clinique de phase III	Compagnie	Date de début d'étude	Date de fin d'étude estimée
GV-971	-Extrait d'une algue brune marine, <i>Ascophyllum nodosum</i> -Rééquilibre la flore intestinale, diminue la neuroinflammation, désagrège les amas de peptide A β	NCT04520412	Shanghai Greenvalley	Oct 2020	Oct 2026
EPA (Acide eicosapentaénoïque)	-Acide gras de la famille des oméga-3, issu d'une huile de poisson -Diminue le stress oxydatif	NCT02719327	VA Office of Research and Development, University of Wisconsin, Madison	Juin 2017	Nov 2021
Losartan + amlodipine et atorvastatine	-Losartan : antagoniste des récepteurs AT1 à l'angiotensine II, favorise la clairance de l'A β et diminue la neuroinflammation -Amlodipine : inhibiteur calcique à tropisme vasculaire, -Atorvastatine : inhibiteur de la HMG-CoA réductase,	NCT02913664	University of Texas Southwestern	Février 2017	Mars 2022
Metformine	-Hypoglycémiant -Augmente le métabolisme des neurones en restaurant la sensibilité des récepteurs à l'insuline -Diminution de la surcharge amyloïde et de l'hyperphosphorylation de Tau	NCT04098666	Columbia University, NIA	Janvier 2021	Avril 2024
NE3107	-Modulateur de l'inflammation sur les voies ERK, NF- κ B et du TNF -Diminution de la neuroinflammation -Restaure la sensibilité des récepteurs à l'insuline	NCT04669028	Neurmedix	Avril 2021	Janvier 2023

Molécule	Mécanisme d'action	Identifiant de l'étude clinique de phase III	Compagnie	Date de début d'étude	Date de fin d'étude estimée
Tricapriline	-Triglycéride à chaîne moyenne -Augmente le métabolisme mitochondrial des neurones via la voie des cétones	NCT04187547	Cerecin	Janvier 2021	Février 2023
Troriluzole (BHV4157)	-Prodrogue du riluzole -Modulateur du glutamate -Augmente l'expression des transporteurs du glutamate au niveau des synapses	NCT03605667	Biohaven Pharma, ADCS	Juillet 2018	Déc 2020

Tableau 5 : Récapitulatif d'études cliniques de phase III dans le traitement de la MA :

RAGE : Receptor of advanced glycation end products

Aβ : β-amyloïde

ERK : extracellular signal regulated kinase

NF-κB : nuclear factor-κB

TNF : tumor necrosis factor

HMG-CoA : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A

Conclusion :

Les immunothérapies sont aujourd'hui bien tolérées par les patients, même pendant des traitements au long cours. Les effets indésirables graves (survenue de méningo-encéphalites) apparus avec la première génération d'immunothérapie anti-A β ont pu être supprimés. Ce point est d'autant plus important dans le cas d'une pathologie chronique comme la maladie d'Alzheimer (MA).

Les premières immunothérapies développées ont été des immunothérapies actives anti-A β . Elles entraînent une réponse immune durable, ce qui permet de réduire le nombre d'administrations et d'améliorer l'observance. Cependant, elles n'ont pas démontré une efficacité clinique. L'immunosénescence chez les patients âgés atteints de MA constitue un obstacle pour ce type d'immunothérapie et explique peut-être ces résultats.

L'immunothérapie passive anti-A β a été développée secondairement. Elle n'est pas confrontée à ce problème d'immunosénescence et elle permet de cibler de manière plus spécifique la protéine à éliminer, ce qui diminue le risque de survenue de manifestations auto-immunes.

Les immunothérapies anti-A β sont les plus avancées et sont les seules qui présentent un grand nombre de résultats d'études cliniques. Cependant, aucun des candidats testés jusqu'alors n'a fait la preuve d'une efficacité clinique. Plusieurs raisons peuvent expliquer ces échecs :

- un faible passage des anticorps monoclonaux à travers la barrière hématoencéphalique,
- une connaissance limitée des espèces les plus toxiques de l'A β et de la protéine Tau,
- un manque de spécificité des anticorps monoclonaux qui conduit à leur saturation,
- une administration trop tardive des immunothérapies qui interviendrait après les principaux événements pathologiques.

L'immunothérapie anti-Tau est étudiée depuis une dizaine d'années, mais aucun résultat d'efficacité clinique n'a encore été publié. Devant ce constat décevant, la recherche s'oriente vers une combinaison de plusieurs thérapies afin de viser différentes cibles. Une thérapie anti-amyloïde pourrait par exemple être associée à une thérapie anti-Tau afin de combiner leurs effets.

Depuis quelques années, les études cliniques se sont diversifiées et de nouvelles cibles commencent à être étudiées, comme la neuroinflammation chronique. Contrairement aux deux autres cibles, elle ne semble pas jouer un rôle dans le déclenchement de la MA mais plutôt dans son exacerbation. Elle pourrait également servir de trait d'union entre la pathologie amyloïde et la maladie Tau. Malgré ces échecs répétés, les immunothérapies sont toujours plébiscitées par la communauté scientifique afin de développer un traitement curatif de la MA.

Les essais cliniques menés jusqu'à aujourd'hui ont permis d'acquérir des connaissances qui serviront à développer les futurs traitements. De toutes les leçons tirées des précédentes études à grande échelle, l'influence du moment d'administration de l'immunothérapie pourrait être la plus importante. Les chercheurs se concentrent désormais sur le stade prodromique ou préclinique de la MA. Les dépôts de protéines A β pourraient se produire des décennies avant l'apparition des symptômes cliniques de la MA. Les essais ciblant les stades avec un déclin cognitif, même léger, interviennent sans doute trop tard, le cerveau ayant déjà été endommagé par l'A β et certains processus irréversibles ayant déjà été initiés.

Des essais cliniques sur des immunothérapies en prévention de la MA sont conduits actuellement et permettront de renforcer nos connaissances sur la pathologie.

À côté des immunothérapies, d'autres traitements proposant de nombreux mécanismes d'action différents sont en cours de développement. Certains sont prometteurs et ont atteint la phase III d'études cliniques. Parmi eux se trouve peut-être le médicament capable d'arrêter ou d'inverser la progression de la maladie d'Alzheimer. Les malades et leurs proches attendent toujours avec espoir la découverte d'un traitement efficace, plus de 100 ans après la première description de la maladie d'Alzheimer.

Annexes :

Annexe 1 : MMSE (Mini Mental Score Examination)

Orientation

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

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

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

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

Apprentissage

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

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

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

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

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

Rappel

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

19. Cigare
20. Fleur
21. Porte

Langage

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

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

Praxies constructives

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
"Vous recopiez ce dessin ?"

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

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

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

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

Annexe 2 : Echelle ADL (Activities of Daily Living)

ECHELLE A.D.L		Nom
		Prénom
		Date
		Score
Hygiène Corporelle	Autonome Aide partielle Dépendant	1 ½ 0
Habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais besoin d'aide pour se chausser. Dépendant	1 ½ 0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite. Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller. Ne peut aller aux toilettes seul	1 ½ 0
Locomotion	Autonomie A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant) Grabataire	1 ½ 0
Continence	Continent Incontinence occasionnelle Incontinent	1 ½ 0
Repas	Se sert et mange seul Aide pour se servir, couper le viande ou peler un fruit Dépendant	1 ½ 0

Annexe 3 : IADL (Instrumental Activities of Daily Living)

Capacité à ...

Cocher puis relier les points pour visualiser l'évolution :

A – ... Utiliser le téléphone			
1 – De sa propre initiative, cherche et compose les numéros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Compose un petit nombre de numéros bien connus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Répond au téléphone mais n'appelle pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Incapable d'utiliser le téléphone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B – ... Faire les courses			
1 – Fait les courses de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Fait seulement les petits achats tout seul	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – A besoin d'être accompagné quelque soit la course	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Totalement incapable de faire les courses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C – ... Préparer les repas			
1 – Prévois, prépare et sert les repas de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Prépare les repas si on lui fournit les ingrédients	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Est capable de réchauffer les petits plats préparés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D – ... Entretien le domicile			
1 – Entretiens seul la maison avec une aide occasionnelle pour les gros travaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Ne fait que les travaux d'entretien quotidiens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Fais les petits travaux sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – A besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien du domicile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – Ne participe pas du tout à l'entretien du domicile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E – ... Faire la lessive			
1 – Fait toute sa lessive perso. ou la porte lui-même au pressing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Lave les petites affaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Toute la lessive doit être faite par d'autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F – ... Utiliser les moyens de transport			
1 – Peut voyager seul et de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Peut se déplacer seul en taxi ou par autobus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Peut prendre les transports en commun s'il est accompagné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Transport limité au taxi ou à la voiture avec accompagnement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – Ne se déplace pas du tout	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G – ... Prendre les médicaments			
1 – S'occupe lui-même de la prise (dosage et horaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Peut les prendre par lui-même s'ils sont préparés à l'avance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Incapable de les prendre de lui-même	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H – ... Gérer son budget			
1 – Totalement autonome (fait des chèques, paye ses factures,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer à long terme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bibliographie :

1. World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. :87.
2. Alzheimer (maladie d') [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 26 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>
3. Définition et chiffres de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. [cité 26 mars 2021]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
4. Bérard A, Gervès C, Aquino J-P. Combien coûte la maladie d'Alzheimer ? Fondation Médéric Alzheimer. :98.
5. Exalto LG, Whitmer RA, Kappelle LJ, Biessels GJ. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*. 1 nov 2012;47(11):858-64.
6. Bottlaender M, Lagarde J, Leroy C, Hamelin L, Gervais P, Caillé F, et al. Apports de l'imagerie Tau et Amyloïde par TEP dans la maladie d'Alzheimer débutante et l'amnésie progressive non liée à une MA. 2017;15.
7. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 1 août 2012;488(7409):96-9.
8. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. sept 2011;1(1):a006189-a006189.
9. Ingelsson M, Fukumoto H, Newell KL, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Frosch MP, et al. Early A β accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology*. 23 mars 2004;62(6):925.
10. Butterfield DA, Pocernich CB. The Glutamatergic System and Alzheimer's Disease. *CNS Drugs*. 1 août 2003;17(9):641-52.
11. Meraz-Ríos MA, Lira-De León KI, Campos-Peña V, De Anda-Hernández MA, Mena-López R. Tau oligomers and aggregation in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. 1 mars 2010;112(6):1353-67.
12. Okamura N, Yanai K. Applications of tau PET imaging. *Nature Reviews Neurology*. 1 avr 2017;13(4):197-8.
13. Bierer LM, Hof PR, Purohit DP, Carlin L, Schmeidler J, Davis KL, et al. Neocortical Neurofibrillary Tangles Correlate With Dementia Severity in Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*. 1 janv 1995;52(1):81-8.
14. Forloni G, Artuso V, La Vitola P, Balducci C. Oligomeropathies and pathogenesis of Alzheimer and Parkinson's diseases. *Movement Disorders*. 1 juin 2016;31(6):771-81.
15. Jin M, Shepardson N, Yang T, Chen G, Walsh D, Selkoe DJ. Soluble amyloid β -protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce Tau hyperphosphorylation and neuritic degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 5 avr 2011;108(14):5819.
16. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*. 1 juin 2016;8(6):595-608.
17. Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, Leroy C, Labit M, Comley RA, et al. Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18 F-DPA-714 PET imaging. *Brain*. 1 avr 2016;139(4):1252-64.
18. l'acetylcholine [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <http://neurobranches.chez-alice.fr/neurophy/acetylcholine.html>

19. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(1):101-15.
20. Terry AV, Buccafusco JJ. The Cholinergic Hypothesis of Age and Alzheimer's Disease-Related Cognitive Deficits: Recent Challenges and Their Implications for Novel Drug Development. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 sept 2003;306(3):821.
21. Guan Z, Zhang X, Ravid R, Nordberg A. Decreased Protein Levels of Nicotinic Receptor Subunits in the Hippocampus and Temporal Cortex of Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of neurochemistry*. 1 janv 2000;74:237-43.
22. Attwell D, Gibb A. Neuroenergetics and the kinetic design of excitatory synapses. *Nature Reviews Neuroscience*. 1 nov 2005;6(11):841-9.
23. Kravitz E, Schmeidler J, Beerli MS. Cognitive decline and dementia in the oldest-old. *Rambam Maimonides Med J*. 31 oct 2012;3(4):e0026-e0026.
24. Jost BC, Grossberg GT. The Natural History of Alzheimer's Disease: A Brain Bank Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1 nov 1995;43(11):1248-55.
25. recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf
26. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 1 mai 2011;7(3):280-92.
27. Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 6 janv 2011;3(1):1.
28. Comment être sûr qu'il s'agisse d'une maladie d'Alzheimer héréditaire ? [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/patients/diagnostic-alzheimer-hereditaire>
29. Corder E, Saunders A, Strittmatter W, Schmechel D, Gaskell P, Small G, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 13 août 1993;261(5123):921.
30. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis. *Biological Psychiatry*. 2015;77(1):43-51.
31. Grutzendler J, Morris JC. Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. *Drugs*. 1 janv 2001;61(1):41-52.
32. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI, et al. A 30-Week Randomized Controlled Trial of High-Dose Tacrine in Patients With Alzheimer's Disease. *JAMA*. 6 avr 1994;271(13):985-91.
33. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI, et al. A 30-Week Randomized Controlled Trial of High-Dose Tacrine in Patients With Alzheimer's Disease. *JAMA*. 6 avr 1994;271(13):985-91.
34. traitements_des_demences.pdf [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: http://dr.piechnik.free.fr/site_original/doc/reims/janvier_2005/traitements_des_demences.pdf
35. Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, Pulte I. Memantine and Cholinesterase Inhibitors: Complementary Mechanisms in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Neurotoxicity Research*. 1 oct 2013;24(3):358-69.

36. Okamura N, Funaki Y, Tashiro M, Kato M, Ishikawa Y, Maruyama M, et al. In vivo visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1 avr 2008;65(4):472-9.
37. Darreh-Shori T, Jelic V. Safety and tolerability of transdermal and oral rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 1 janv 2010;9(1):167-76.
38. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0249181.htm>
39. Prvulovic D, Hampel H, Pantel J. Galantamine for Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 1 mars 2010;6(3):345-54.
40. Rogers S, Farlow M, Doody R, Mohs R, Friedhoff L. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology*. janv 1998;50(1):136-45.
41. Herrmann N, Li A, Lanctôt K. Memantine in dementia: a review of the current evidence. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 1 avr 2011;12(5):787-800.
42. Gallini A, Sommet A, Montastruc J-L. Does memantine induce bradycardia? A study in the French Pharmacovigilance Database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 1 sept 2008;17(9):877-81.
43. Babai S, Auriche P, Le-Louët H. Comparison of Adverse Drug Reactions with Donepezil versus Memantine: Analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Therapies*. 1 mai 2010;65(3):255-9.
44. Babai S, Auriche P, Le-Louët H. Comparison of adverse drug reactions with donepezil versus memantine: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Thérapie*. 2010;65 3:255-9.
45. maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-recommandations.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-recommandations.pdf
46. has_2007_rapport_activite.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/has_2007_rapport_activite.pdf
47. rapport_evaluation_mdc_alzheimer_19-10-2011.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_evaluation_mdc_alzheimer_19-10-2011.pdf
48. Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2012;16(21):1-470.
49. presse_dp_travaux_alzheimer.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/presse_dp_travaux_alzheimer.pdf
50. Isabelle L-P. Haute Autorité de santé. 2018;35.
51. Dossier-de-presse-Sondage-France-Alzheimer-déremboursement-2018.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/wp-content/uploads/2019/02/Dossier-de-presse-Sondage-France-Alzheimer-d%C3%A9remboursement-2018.pdf>
52. Lok N, Buldukoglu K, Barcin E. Effects of the cognitive stimulation therapy based on Roy's adaptation model on Alzheimer's patients' cognitive functions, coping-adaptation skills, and quality of life: A randomized controlled trial. *Perspectives in Psychiatric Care*. 1 juill 2020;56(3):581-92.
53. Chancellor B, Duncan A, Chatterjee A. Art Therapy for Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;39(1):1-11.
54. Fang R, Ye S, Huangfu J, Calimag DP. Music therapy is a potential intervention for cognition of Alzheimer's Disease: a mini-review. *Translational Neurodegeneration*. 25 janv 2017;6(1):2.

55. Jimbo D, Kimura Y, Taniguchi M, Inoue M, Urakami K. Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 2009;9(4):173-9.
56. Luminothérapie [Internet]. Neuromedia. 2017 [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.neuromedia.ca/la-luminotherapie/>
57. Création d'un jardin thérapeutique [Internet]. Almage. 2017 [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.almage.com/creation-dun-jardin-therapeutique/>
58. Huang L-K, Chao S-P, Hu C-J. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *J Biomed Sci*. 6 janv 2020;27(1):18-18.
59. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 1 avr 2018;14(4):535-62.
60. Kehoe E, McNulty J, Mullins P, Bokde A. Advances in MRI biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Biomarkers in Medicine*. 1 oct 2014;8:1151-69.
61. Carswell CJ, Win Z, Muckle K, Kennedy A, Waldman A, Dawe G, et al. Clinical utility of amyloid PET imaging with (18)F-florbetapir: a retrospective study of 100 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 mars 2018;89(3):294.
62. Schraen DS. Les biomarqueurs t-Tau, p-Tau et Aβ1-42 dans le Liquide Céphalospinal : de nouveaux critères pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. :3.
63. A new rating scale for Alzheimer's disease. *AJP*. 1 nov 1984;141(11):1356-64.
64. Cummings J, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi D, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. déc 1994;44(12):2308-14.
65. Hughes CP, Berg L, Danziger W, Coben LA, Martin RL. A New Clinical Scale for the Staging of Dementia. *British Journal of Psychiatry*. 2018/01/29 éd. 1982;140(6):566-72.
66. Wang J, Logovinsky V, Hendrix SB, Stanworth SH, Perdomo C, Xu L, et al. ADCOMS: a composite clinical outcome for prodromal Alzheimer's disease trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016/03/23 éd. sept 2016;87(9):993-9.
67. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Assessing Quality of Life in Older Adults With Cognitive Impairment. *Psychosomatic Medicine* [Internet]. 2002;64(3). Disponible sur: https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2002/05000/Assessing_Quality_of_Life_in_Older_Adults_With.16.aspx
68. Vial T, Descotes J. Immune-mediated side-effects of cytokines in humans. *Toxicology*. 20 déc 1995;105(1):31-57.
69. Siegrist C-A, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nature Reviews Immunology*. 1 mars 2009;9(3):185-94.
70. Madav Y, Wairkar S, Prabhakar B. Recent therapeutic strategies targeting beta amyloid and tauopathies in Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*. 1 mars 2019;146:171-84.
71. Mullard A. BACE inhibitor bust in Alzheimer trial. *Nature Reviews Drug Discovery*. 1 mars 2017;16(3):155-155.
72. Das B, Yan R. A Close Look at BACE1 Inhibitors for Alzheimer's Disease Treatment. *CNS Drugs*. mars 2019;33(3):251-63.
73. PHASE II CLINICAL STUDY OF ELENBECESTAT DEMONSTRATES SAFETY AND TOLERABILITY IN MCI AND MILD TO MODERATE ALZHEIMER'S DISEASE AT 18-MONTHS | News Release : 2018 | Eisai Co., Ltd. [Internet]. [cité 5 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.eisai.com/news/2018/news201844.html>
74. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. A Phase 3 Trial of Semagacestat for Treatment of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 24 juill 2013;369(4):341-50.

75. Panza F, Lozupone M, Seripa D, Imbimbo BP. Amyloid- β immunotherapy for Alzheimer disease: Is it now a long shot? *Annals of Neurology*. 1 mars 2019;85(3):303-15.
76. Deane R, Du Yan S, Subramanian RK, LaRue B, Jovanovic S, Hogg E, et al. RAGE mediates amyloid- β peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nature Medicine*. 1 juill 2003;9(7):907-13.
77. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Dodart J-C, Paul SM, Holtzman DM. Peripheral anti-A β antibody alters CNS and plasma A β clearance and decreases brain A β burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 17 juill 2001;98(15):8850.
78. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1 juill 1999;400(6740):173-7.
79. Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke R-L, Games D, Grajeda H, et al. Peripherally administered antibodies against amyloid β -peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nature Medicine*. 1 août 2000;6(8):916-9.
80. Morgan D. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *J Intern Med*. janv 2011;269(1):54-63.
81. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al. Clinical effects of A β immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. 10 mai 2005;64(9):1553.
82. Heii Arai, Hideo Suzuki and Tamotsu Yoshiyama. Vanutide Cridificar and the QS-21 Adjuvant in Japanese Subjects with Mild to Moderate Alzheimer's Disease: Results from Two Phase 2 Studies. *Current Alzheimer Research*. 2015;12(3):242-54.
83. Schneeberger A, Mandler M, Otava O, Zauner W, Mattner F, Schmidt W. Development of AFFITOPE vaccines for Alzheimer's disease (AD) — From concept to clinical testing. *JNHA - The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 1 mars 2009;13(3):264-7.
84. Vandenberghe R, Riviere M-E, Caputo A, Sovago J, Maguire RP, Farlow M, et al. Active A β immunotherapy CAD106 in Alzheimer's disease: A phase 2b study. *Alzheimers Dement (N Y)*. 23 déc 2016;3(1):10-22.
85. Davtayan H, Ghochikyan A, Petrushina I, Hovakimyan A, Davtayan A, Poghosyan A, et al. Immunogenicity, Efficacy, Safety, and Mechanism of Action of Epitope Vaccine (Lu AF20513) for Alzheimer's Disease: Prelude to a Clinical Trial. *J Neurosci*. 13 mars 2013;33(11):4923.
86. Wang CY, Wang P-N, Chiu M-J, Finstad CL, Lin F, Lynn S, et al. UB-311, a novel UBITH^(®) amyloid β peptide vaccine for mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 14 avr 2017;3(2):262-72.
87. Muhs A, Hickman DT, Pihlgren M, Chuard N, Giriens V, Meerschman C, et al. Liposomal vaccines with conformation-specific amyloid peptide antigens define immune response and efficacy in APP transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007/05/21 éd. 5 juin 2007;104(23):9810-5.
88. Lacosta A-M, Pascual-Lucas M, Pesini P, Casabona D, Pérez-Grijalba V, Marcos-Campos I, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-A β 40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. *Alzheimer's Research & Therapy*. 29 janv 2018;10(1):12.
89. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 22 janv 2014;370(4):322-33.
90. Kate M, Ingala S, Schwarz A, Fox N, Chételat G, Berckel B, et al. Secondary prevention of Alzheimer's dementia: neuroimaging contributions. *Alzheimer's Research & Therapy*. 30 oct 2018;10.
91. Sperling R, Salloway S, Brooks DJ, Tampieri D, Barakos J, Fox NC, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2012/02/03 éd. mars 2012;11(3):241-9.
92. Sperling RA, Jack CR, Black SE, Frosch MP, Greenberg SM, Hyman BT, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: Recommendations from the

- Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimer's & Dementia*. 1 juill 2011;7(4):367-85.
93. Miller DL, Papayannopoulos IA, Styles J, Bobin SA, Lin YY, Biemann K, et al. Peptide Compositions of the Cerebrovascular and Senile Plaque Core Amyloid Deposits of Alzheimer's Disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 15 févr 1993;301(1):41-52.
94. Vidarsson G, Dekkers G, Rispen T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol*. 20 oct 2014;5:520-520.
95. La Porte SL, Bollini SS, Lanz TA, Abdiche YN, Rusnak AS, Ho W-H, et al. Structural Basis of C-terminal β -Amyloid Peptide Binding by the Antibody Ponezumab for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of Molecular Biology*. 24 août 2012;421(4):525-36.
96. Barten DM, Guss VL, Corsa JA, Loo A, Hansel SB, Zheng M, et al. Dynamics of β -Amyloid Reductions in Brain, Cerebrospinal Fluid, and Plasma of β -Amyloid Precursor Protein Transgenic Mice Treated with a γ -Secretase Inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 févr 2005;312(2):635.
97. Pardridge W. Alzheimer's disease: Future drug development and the blood-brain barrier. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2 juin 2019;28.
98. Ferrero J, Williams L, Stella H, Leitermann K, Mikulskis A, O'Gorman J, et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 20 juin 2016;2(3):169-76.
99. von Rosenstiel P, Gheuens S, O'Gorman J, Chiao P, Hock C, Nitsch R, et al. 24-MONTH ANALYSIS FROM PRIME, A PHASE 1B STUDY IN PATIENTS WITH PRODRONTAL/MILD ALZHEIMER'S DISEASE. *Innov Aging*. 11 nov 2018;2(Suppl 1):135-135.
100. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 1 sept 2016;537(7618):50-6.
101. Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. févr 2020;19(2):111-2.
102. Biogen Completes Submission of Biologics License Application to FDA for Aducanumab as a Treatment for Alzheimer's Disease | Biogen [Internet]. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-completes-submission-biologics-license-application-fda>
103. Research C for DE and. FDA's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer's Disease. FDA [Internet]. 6 juill 2021 [cité 14 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>
104. Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, Case M, Sethuraman G, Liu-Seifert H, et al. Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's & Dementia*. 1 févr 2016;12(2):110-20.
105. Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 24 janv 2018;378(4):321-30.
106. Cummings JL, Cohen S, van Dyck CH, Brody M, Curtis C, Cho W, et al. ABBY: A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2018/04/25 éd. 22 mai 2018;90(21):e1889-97.
107. Bohrmann B, Baumann K, Benz J, Gerber F, Huber W, Knoflach F, et al. Gantenerumab: A Novel Human Anti-A β Antibody Demonstrates Sustained Cerebral Amyloid- β Binding and Elicits Cell-Mediated Removal of Human Amyloid- β . *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012;28(1):49-69.
108. Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 8 déc 2017;9(1):95.

109. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, et al. Safety and tolerability of BAN2401 - a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimer's Research & Therapy*. 6 avr 2016;8(1):14.
110. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimer's Research & Therapy*. 17 avr 2021;13(1):80.
111. Tomiyama T, Matsuyama S, Iso H, Umeda T, Takuma H, Ohnishi K, et al. A mouse model of amyloid beta oligomers: their contribution to synaptic alteration, abnormal tau phosphorylation, glial activation, and neuronal loss in vivo. *J Neurosci*. 7 avr 2010;30(14):4845-56.
112. Goure WF, Krafft GA, Jerecic J, Hefti F. Targeting the proper amyloid-beta neuronal toxins: a path forward for Alzheimer's disease immunotherapeutics. *Alzheimers Res Ther*. 9 juill 2014;6(4):42-42.
113. ACU193 [Internet]. Acumen Pharmaceuticals, Inc. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.acumenpharm.com/acu193>
114. Takashima A. Tauopathies and Tau Oligomers. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013;37(3):565-8.
115. Lovestone S, Boada M, Dubois B, Hüll M, Rinne JO, Huppertz H-J, et al. A Phase II Trial of Tideglusib in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;45(1):75-88.
116. Medina M. An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(4).
117. Wilcock GK, Gauthier S, Frisoni GB, Jia J, Hardlund JH, Moebius HJ, et al. Potential of Low Dose Leuco-Methylthioninium Bis(Hydromethanesulphonate) (LMTM) Monotherapy for Treatment of Mild Alzheimer's Disease: Cohort Analysis as Modified Primary Outcome in a Phase III Clinical Trial. *J Alzheimers Dis*. 2018;61(1):435-57.
118. Boxer AL, Lang AE, Grossman M, Knopman DS, Miller BL, Schneider LS, et al. Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet Neurol*. 2014/05/27 éd. juill 2014;13(7):676-85.
119. Boutajangout A, Quartermain D, Sigurdsson EM. Immunotherapy Targeting Pathological Tau Prevents Cognitive Decline in a New Tangle Mouse Model. *J Neurosci*. 8 déc 2010;30(49):16559-66.
120. Shamir DB, Rosenqvist N, Rasool S, Pedersen JT, Sigurdsson EM. Internalization of tau antibody and pathological tau protein detected with a flow cytometry multiplexing approach. *Alzheimers Dement*. 2016/03/23 éd. oct 2016;12(10):1098-107.
121. Evans LD, Wassmer T, Fraser G, Smith J, Perkinson M, Billinton A, et al. Extracellular Monomeric and Aggregated Tau Efficiently Enter Human Neurons through Overlapping but Distinct Pathways. *Cell Rep*. 27 mars 2018;22(13):3612-24.
122. Asuni AA, Boutajangout A, Quartermain D, Sigurdsson EM. Immunotherapy targeting pathological tau conformers in a tangle mouse model reduces brain pathology with associated functional improvements. *J Neurosci*. 22 août 2007;27(34):9115-29.
123. Castillo-Carranza DL, Sengupta U, Guerrero-Muñoz MJ, Lasagna-Reeves CA, Gerson JE, Singh G, et al. Passive immunization with Tau oligomer monoclonal antibody reverses tauopathy phenotypes without affecting hyperphosphorylated neurofibrillary tangles. *J Neurosci*. 19 mars 2014;34(12):4260-72.
124. Sankaranarayanan S, Barten DM, Vana L, Devidze N, Yang L, Cadelina G, et al. Passive immunization with phospho-tau antibodies reduces tau pathology and functional deficits in two distinct mouse tauopathy models. *PLoS One*. 1 mai 2015;10(5):e0125614-e0125614.
125. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, Zilka N, Kovacech B, Skrabana R, et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet Neurology*. 1 févr 2017;16(2):123-34.

126. Novak P, Zilka N, Zilkova M, Kovacech B, Skrabana R, Ondrus M, et al. AADvac1, an Active Immunotherapy for Alzheimer's Disease and Non Alzheimer Tauopathies: An Overview of Preclinical and Clinical Development. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 1 janv 2019;6(1):63-9.
127. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, Kovacech B, Smolek T, Katina S, et al. FUNDAMANT: an interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 24 oct 2018;10(1):108-108.
128. Lathuilière A, Valdés P, Papin S, Cacquevel M, Maclachlan C, Knott GW, et al. Motifs in the tau protein that control binding to microtubules and aggregation determine pathological effects. *Sci Rep*. 19 oct 2017;7(1):13556-13556.
129. Theunis C, Crespo-Biel N, Gafner V, Pihlgren M, López-Deber MP, Reis P, et al. Efficacy and safety of a liposome-based vaccine against protein Tau, assessed in tau.P301L mice that model tauopathy. *PLoS One*. 19 août 2013;8(8):e72301-e72301.
130. Bright J, Hussain S, Dang V, Wright S, Cooper B, Byun T, et al. Human secreted tau increases amyloid-beta production. *Neurobiology of Aging*. 1 févr 2015;36(2):693-709.
131. Qureshi IA, Tirucherai G, Ahlijanian MK, Kolaitis G, Bechtold C, Grundman M. A randomized, single ascending dose study of intravenous BIIB092 in healthy participants. *Alzheimers Dement (N Y)*. 17 déc 2018;4:746-55.
132. Xiao C, Davis FJ, Chauhan BC, Viola KL, Lacor PN, Velasco PT, et al. Brain transit and ameliorative effects of intranasally delivered anti-amyloid- β oligomer antibody in 5XFAD mice. *J Alzheimers Dis*. 2013;35(4):777-88.
133. West T, Hu Y, Verghese P, Bateman R, Braunstein J, Fogelman I, et al. Preclinical and Clinical Development of ABBV-8E12, a Humanized Anti-Tau Antibody, for Treatment of Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2017;4(4):236-41.
134. Doody R. Developing Disease-Modifying Treatments in Alzheimer's Disease - A Perspective from Roche and Genentech. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2017;4(4):264-72.
135. Boutajangout A, Ingadottir J, Davies P, Sigurdsson EM. Passive immunization targeting pathological phospho-tau protein in a mouse model reduces functional decline and clears tau aggregates from the brain. *J Neurochem*. 2011/07/01 éd. août 2011;118(4):658-67.
136. Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. juill 2018;14(7):399-415.
137. Alam R, Driver D, Wu S, Lozano E, Key SL, Hole JT, et al. PRECLINICAL CHARACTERIZATION OF AN ANTIBODY [LY3303560] TARGETING AGGREGATED TAU. *Alzheimer's & Dementia*. 1 juill 2017;13(7, Supplement):P592-3.
138. Collin L, Bohrmann B, Göpfert U, Oroszlan-Szovik K, Ozmen L, Grüniger F. Neuronal uptake of tau/pS422 antibody and reduced progression of tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain*. 1 oct 2014;137(10):2834-46.
139. Panza F, Solfrizzi V, Seripa D, Imbimbo BP, Lozupone M, Santamato A, et al. Tau-based therapeutics for Alzheimer's disease: active and passive immunotherapy. *Immunotherapy*. 3 août 2016;8(9):1119-34.
140. Plotkin SS, Cashman NR. Passive immunotherapies targeting A β and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2020/07/16 éd. oct 2020;144:105010-105010.
141. Sigurdsson EM. Tau Immunotherapies for Alzheimer's Disease and Related Tauopathies: Progress and Potential Pitfalls. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(s1):S555-65.
142. Szabo P, Relkin N, Weksler ME. Natural human antibodies to amyloid beta peptide. *Autoimmunity Reviews*. 1 juin 2008;7(6):415-20.
143. Smith LM, Coffey MP, Klaver AC, Loeffler DA. Intravenous immunoglobulin products contain specific antibodies to recombinant human tau protein. *International immunopharmacology*. août 2013;16(4):424-8.

144. Moreth J, Mavoungou C, Schindowski K. Passive anti-amyloid immunotherapy in Alzheimer's disease: What are the most promising targets? *Immun Ageing*. 11 mai 2013;10(1):18-18.
145. Cattepoel S, Schaub A, Ender M, Gaida A, Kropf A, Guggisberg U, et al. Intravenous immunoglobulin binds beta amyloid and modifies its aggregation, neurotoxicity and microglial phagocytosis in vitro. *PLoS One*. 16 mai 2013;8(5):e63162-e63162.
146. Balakrishnan K, Andrei-Selmer C, Selmer T, Bacher M, Dodel R. Comparison of Intravenous Immunoglobulins for Naturally Occurring Autoantibodies against Amyloid-beta. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 1 févr 2010;20:135-43.
147. Relkin NR, Thomas RG, Rissman RA, Brewer JB, Rafii MS, van Dyck CH, et al. A phase 3 trial of IV immunoglobulin for Alzheimer disease. *Neurology*. 2017/04/05 éd. 2 mai 2017;88(18):1768-75.
148. Liu J, Wang L-N. Intravenous immunoglobulins for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: A systematic review with meta-analysis. *null*. 3 juin 2019;19(6):475-80.
149. Loeffler DA. Intravenous immunoglobulin and Alzheimer's disease: what now? *J Neuroinflammation*. 5 juin 2013;10:70-70.
150. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 6 sept 2018;4:575-90.
151. Griciuc A, Patel S, Federico AN, Choi SH, Innes BJ, Oram MK, et al. TREM2 Acts Downstream of CD33 in Modulating Microglial Pathology in Alzheimer's Disease. *Neuron*. 2019/07/10 éd. 4 sept 2019;103(5):820-835.e7.
152. Cappellano G, Carecchio M, Fleetwood T, Magistrelli L, Cantello R, Dianzani U, et al. Immunity and inflammation in neurodegenerative diseases. *Am J Neurodegener Dis*. 21 juin 2013;2(2):89-107.
153. Lai AY, McLaurin J. Clearance of amyloid- β peptides by microglia and macrophages: the issue of what, when and where. *Future Neurol*. 1 mars 2012;7(2):165-76.
154. Michelucci A, Heurtaux T, Grandbarbe L, Morga E, Heuschling P. Characterization of the microglial phenotype under specific pro-inflammatory and anti-inflammatory conditions: Effects of oligomeric and fibrillar amyloid- β . *Journal of Neuroimmunology*. 29 mai 2009;210(1):3-12.
155. Perry VH, Holmes C. Microglial priming in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*. 1 avr 2014;10(4):217-24.
156. Shi J-Q, Wang B-R, Jiang W-W, Chen J, Zhu Y-W, Zhong L-L, et al. COGNITIVE IMPROVEMENT WITH INTRATHECAL ADMINISTRATION OF INFLIXIMAB IN A WOMAN WITH ALZHEIMER'S DISEASE. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1 juin 2011;59(6):1142-4.
157. Butchart J, Brook L, Hopkins V, Teeling J, Püntener U, Culliford D, et al. Etanercept in Alzheimer disease: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Neurology*. 2015/05/01 éd. 26 mai 2015;84(21):2161-8.
158. Lansita JA, Mease KM, Qiu H, Yednock T, Sankaranarayanan S, Kramer S. Nonclinical Development of ANX005: A Humanized Anti-C1q Antibody for Treatment of Autoimmune and Neurodegenerative Diseases. *Int J Toxicol*. 1 nov 2017;36(6):449-62.
159. Zheng H, Cheng B, Li Y, Li X, Chen X, Zhang Y-W. TREM2 in Alzheimer's Disease: Microglial Survival and Energy Metabolism. *Front Aging Neurosci*. 23 nov 2018;10:395-395.
160. Wang S, Mustafa M, Yuede CM, Salazar SV, Kong P, Long H, et al. Anti-human TREM2 induces microglia proliferation and reduces pathology in an Alzheimer's disease model. *J Exp Med*. 7 sept 2020;217(9):e20200785.
161. Cummings J, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Taghva K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. *Alzheimers Dement (N Y)*. 25 mai 2021;7(1):e12179.
162. LÉVÉTIRAcétam : Kepra(md) [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Outils/Guide-Pratique/Medicaments/L/LevETIRAcetam>

163. Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, Mizuiri D, Honma SM, Dowling AF, et al. Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 1 déc 2016;80(6):858-70.
164. Minkeviciene R, Rheims S, Dobszay MB, Zilberter M, Hartikainen J, Fülöp L, et al. Amyloid beta-induced neuronal hyperexcitability triggers progressive epilepsy. *J Neurosci*. 18 mars 2009;29(11):3453-62.
165. Koh MT, Haberman RP, Foti S, McCown TJ, Gallagher M. Treatment Strategies Targeting Excess Hippocampal Activity Benefit Aged Rats with Cognitive Impairment. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2010 [cité 8 juin 2021];35(4). Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/doi:10.1038/npp.2009.207.epdf>
166. Bakker A, Albert MS, Krauss G, Speck CL, Gallagher M. Response of the medial temporal lobe network in amnesic mild cognitive impairment to therapeutic intervention assessed by fMRI and memory task performance. *Neuroimage Clin*. 21 févr 2015;7:688-98.
167. AgeneBio. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of AGB101 on Slowing Progression of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mai [cité 6 juin 2021]. Report No.: NCT03486938. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03486938>
168. Hori Y, Takeda S, Cho H, Wegmann S, Shoup TM, Takahashi K, et al. A Food and Drug Administration-approved asthma therapeutic agent impacts amyloid β in the brain in a transgenic model of Alzheimer disease. *J Biol Chem*. 2014/12/02 éd. 23 janv 2015;290(4):1966-78.
169. Zhang C, Griciuc A, Hudry E, Wan Y, Quinti L, Ward J, et al. Cromolyn Reduces Levels of the Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β -Protein by Promoting Microglial Phagocytosis. *Scientific Reports*. 18 janv 2018;8(1):1144.
170. Weggen S, Eriksen JL, Das P, Sagi SA, Wang R, Pietrzik CU, et al. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A β 42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature*. 1 nov 2001;414(6860):212-6.
171. Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology*. 6 mai 2008;70(19):1672-7.
172. Ryan J, Storey E, Murray AM, Woods RL, Wolfe R, Reid CM, et al. Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline. *Neurology*. 21 juill 2020;95(3):e320.
173. ALZT-OP1 | ALZFORUM [Internet]. [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.alzforum.org/therapeutics/alzt-op1>
174. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the Presence of Periodontopathic Virulence Factors in Short-Term Postmortem Alzheimer's Disease Brain Tissue. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013;36(4):665-77.
175. Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Funaki-Kato Y, Hagiwara M, et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ Aging Mech Dis*. 6 nov 2017;3:15-15.
176. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 23 janv 2019;5(1):eaau3333-eaau3333.
177. Kanagasingam S, Chukkapalli SS, Welbury R, Singhrao SK. *Porphyromonas gingivalis* is a Strong Risk Factor for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 14 déc 2020;4(1):501-11.
178. Haditsch U, Roth T, Rodriguez L, Hancock S, Cecere T, Nguyen M, et al. Alzheimer's Disease-Like Neurodegeneration in *Porphyromonas gingivalis* Infected Neurons with Persistent Expression of Active Gingipains. *J Alzheimers Dis*. 2020;75(4):1361-76.

179. Kaba S, Lynch C, Raha D, Ryder M, Goodman I, Thein S, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Repeat Dose Phase 1 Study of COR388 in Older Healthy Volunteers and Patients With Alzheimer's Disease. :1.
180. Wautier M-P, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier J-L. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1 mai 2001;280(5):E685-94.
181. Deane R, Du Yan S, Subramanian RK, LaRue B, Jovanovic S, Hogg E, et al. RAGE mediates amyloid- β peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nature Medicine*. 1 juill 2003;9(7):907-13.
182. Li X-H, Lv B-L, Xie J-Z, Liu J, Zhou X-W, Wang J-Z. AGEs induce Alzheimer-like tau pathology and memory deficit via RAGE-mediated GSK-3 activation. *Neurobiology of Aging*. 1 juill 2012;33(7):1400-10.
183. Burstein AH, Sabbagh M, Andrews R, Valcarce C, Dunn I, Altstiel L. DEVELOPMENT OF AZELIRAGON, AN ORAL SMALL MOLECULE ANTAGONIST OF THE RECEPTOR FOR ADVANCED GLYCATION ENDPRODUCTS, FOR THE POTENTIAL SLOWING OF LOSS OF COGNITION IN MILD ALZHEIMER'S DISEASE. *J Prev Alz Dis*. 2018;1-6.
184. Galasko D, Bell J, Mancuso JY, Kupiec JW, Sabbagh MN, van Dyck C, et al. Clinical trial of an inhibitor of RAGE-A β interactions in Alzheimer disease. *Neurology*. 2014/04/02 éd. 29 avr 2014;82(17):1536-42.
185. Monassier L, Bousquet P. Les récepteurs sigma : de leur découverte à la mise en évidence de leur implication dans l'appareil cardiovasculaire. *P HARMACOLOGIE*. 2001;15:7.
186. Hampel H, Williams C, Etcheto A, Goodsaid F, Parmentier F, Sallantin J, et al. A precision medicine framework using artificial intelligence for the identification and confirmation of genomic biomarkers of response to an Alzheimer's disease therapy: Analysis of the blarcamesine (ANAVEX2-73) Phase 2a clinical study. *Alzheimers Dement (N Y)*. 19 avr 2020;6(1):e12013-e12013.
187. Anavex Life Sciences Corp. Open Label Extension Study for Patients With Early Alzheimer's Disease (AD) Enrolled in Study ANAVEX2-73-AD-004 [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 avr [cité 7 juin 2021]. Report No.: NCT04314934. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04314934>
188. Wang X, Sun G, Feng T, Zhang J, Huang X, Wang T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Research*. 1 oct 2019;29(10):787-803.
189. Wang T, Kuang W, Chen W, Xu W, Zhang L, Li Y, et al. A phase II randomized trial of sodium oligomannate in Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*. 14 sept 2020;12(1):110.
190. Xiao S, Chan P, Wang T, Hong Z, Wang S, Kuang W, et al. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther*. 17 mars 2021;13(1):62-62.
191. Green Valley Announces NMPA Approval Of Oligomannate For Mild To Moderate Alzheimer's Disease- Press Release-Green Valley [Internet]. [cité 5 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.greenvalleypharma.com/En/Index/pageView/catid/48/id/28.html>
192. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, et al. ω -3 Fatty Acid Treatment in 174 Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease: OmegAD Study: A Randomized Double-blind Trial. *Archives of Neurology*. 1 oct 2006;63(10):1402-8.
193. VA Office of Research and Development. Impact of Icosapent Ethyl on Alzheimers Disease Biomarkers in Preclinical Adults [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 avr [cité 7 juin 2021]. Report No.: NCT02719327. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02719327>
194. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 12 févr 2019;321(6):553-61.

195. Drews HJ, Yenkovyan K, Lourhmati A, Buadze M, Kabisch D, Verleysdonk S, et al. Intranasal Losartan Decreases Perivascular Beta Amyloid, Inflammation, and the Decline of Neurogenesis in Hypertensive Rats. *Neurotherapeutics*. juill 2019;16(3):725-40.
196. Craig A, Parvez F, Issberner J. A systematic literature review of the effect of insulin sensitizers on the cognitive symptoms of Alzheimer's Disease in transgenic mice. *Behavioural Brain Research*. 17 oct 2019;372:112015.
197. Campbell JM, Stephenson MD, de Courten B, Chapman I, Bellman SM, Aromataris E. Metformin Use Associated with Reduced Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2018;65(4):1225-36.
198. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, Other Antidiabetic Drugs, and Risk of Alzheimer's Disease: A Population-Based Case–Control Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1 mai 2012;60(5):916-21.
199. PhD PI. Phase 3 Trial for Oral Therapy of Mild-Moderate Alzheimer's to Open in US [Internet]. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: <https://alzheimersnewstoday.com/2021/02/08/phase-3-trial-ne3107-neurmedix-oral-therapy-inflammation-insulin-sensitivity-opening-us/>
200. Neurmedix Inc. A Phase 3, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of NE3107 in Subjects Who Have Mild to Moderate Alzheimer's Disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 déc [cité 7 juin 2021]. Report No.: NCT04669028. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04669028>
201. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003/12/19 éd. 6 janv 2004;101(1):284-9.
202. Henderson ST, Morimoto BH, Cummings JL, Farlow MR, Walker J. A Placebo-Controlled, Parallel-Group, Randomized Clinical Trial of AC-1204 in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;75(2):547-57.
203. Troriluzole | ALZFORUM [Internet]. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.alzforum.org/therapeutics/troriluzole>
204. Okamoto M, Gray JD, Larson CS, Kazim SF, Soya H, McEwen BS, et al. Riluzole reduces amyloid beta pathology, improves memory, and restores gene expression changes in a transgenic mouse model of early-onset Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 14 août 2018;8(1):153-153.
205. Biohaven Pharmaceuticals, Inc. A Phase 2 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of BHV-4157 in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 juin [cité 7 juin 2021]. Report No.: NCT03605667. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03605667>

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 instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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