

Conférence Alzheimer Europe

Les enjeux pour la recherche européenne sur la maladie d'Alzheimer

Le vendredi 30 juin 2006

Contribution de Jean MARIMBERT, Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

Comment peut-on mieux traduire les progrès de la science et garantir un accès plus rapide des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer à de nouvelles thérapies ?

I – La maladie d'Alzheimer et les syndromes qui lui sont apparentés représentent un enjeu majeur pour la santé publique autant qu'un défi imposant pour la recherche : 25 millions de personnes touchées dans le monde, près de 900.000 dans notre pays, et près de 3 millions si l'on inclut l'entourage familial, ces chiffres donnent la mesure de l'ampleur de cette maladie, mais les projections sur l'avenir sont encore plus inquiétantes du fait notamment du vieillissement de la population et de l'amélioration des techniques de diagnostic.

La prise de conscience de cet enjeu a progressé dans notre pays au cours des dernières années, comme en témoigne notamment la loi du 5 août 2004 relative à la santé publique, dont le rapport annexé range au nombre de ses objectifs (N°63) la promotion de l'autonomie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et la maîtrise de son retentissement sur leurs proches. Dans le sillage de cette loi, le rapport de l'office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, adopté en juillet 2005, a analysé l'état actuel du dispositif de prévention, de dépistage et de prise en charge, et formulé une série de propositions pour l'améliorer.

Si la stratégie de prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées est loin de se réduire à la question du traitement médicamenteux, il n'en est pas moins vrai que nous ne pourrions faire reculer ce fléau sanitaire et social que moyennant de nouveaux progrès dans la recherche de médicaments plus efficaces. De ce point de vue, nous sommes aujourd'hui à un moment charnière, où il s'agit de trouver des médicaments qui ne se contentent plus d'atténuer ou de freiner l'essor des symptômes, mais qui parviennent à

influencer directement le développement de la maladie en pesant sur les mécanismes qui provoquent et entretiennent la « cascade » des lésions caractéristiques d'Alzheimer.

Actuellement, l'arsenal thérapeutique comprend deux classes de médicaments : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) et les antagonistes des récepteurs NMDA du glutamate (NMDA).

Les IACHÉ, de première puis de seconde génération (donépézil, rivastigamine, galantamine) sont indiqués dans les formes légères à modérées, où ils contribuent à ralentir la perte d'autonomie du patient en atténuant les troubles de la mémoire, la dégradation des fonctions cognitives et les troubles du comportement.

Les antagonistes NMDA (memantine) retardent la perte des fonctions cognitives, voire parfois les améliorent, et ils exercent un effet bénéfique sur l'état général, notamment les troubles du comportement. Ils sont indiqués pour les formes modérées à sévères.

Un malade sur trois environ a accès à ces spécialités dans notre pays, ce qui nous place en très bon rang dans le concert européen mais laisse encore une marge de progrès importante pour une prise en charge plus précoce. Dans un cas comme dans l'autre, le traitement reste fondamentalement symptomatique.

D'où l'enjeu des démarches tournées vers la recherche de traitement plus étiologiques, visant à agir sur les mécanismes physio-pathologiques produisant les liaisons cérébrales, qu'il s'agisse des dépôts de substances amyloïdes (plaques séniles) ou des dégénérescences neurofibrillaires.

Les recherches sur les thérapeutiques anti-amyloïdes projetées ont notamment exploré la voie de la « vaccination », par injection sous-cutané produisant des anticorps susceptibles de diminuer la charge en substance amyloïde dans le cerveau. Après la suspension en 2002 du premier grand essai international de phase 2 portant sur l'immunisation contre le peptide

amyloïde Aβ42, à la suite de la survenue de cas d'encéphalite, de nouveaux essais d'immunisation active et d'autres voies de recherche se dessinent.

II – Les agences sanitaires compétentes – EMEA à l'échelon européen, AFSSAPS en France – se doivent bien entendu de favoriser un accès précoce des patients aux innovations qui pourraient bientôt poindre, tout en prenant en compte l'exigence de maîtrise de la toxicité des produits concernés.

Certes, les agences ne sont pas des organismes de recherche, et il est d'ailleurs heureux qu'elles ne soient pas juges et parties dans ce domaine, puisqu'elles sont désormais chargées, en application de la directive de 2001, d'autoriser les essais cliniques de médicaments.

Pour autant, elles peuvent et elles doivent favoriser le mouvement qui engendre le progrès thérapeutique, en maniant les leviers dont elles disposent.

Le premier, situé en amont et parfois très en amont, est celui de l'aide au développement par la production d'avis scientifiques. C'est une activité en plein essor aussi bien au sein de l'EMEA, avec une participation active d'experts français, qu'au sein de l'Afssaps.

A la vérité, les maladies du système nerveux central sont nettement moins représentées dans l'activité de conseil scientifique depuis dix ans que le SIDA, les maladies cardio-vasculaires ou le cancer. Mais au sein du groupe des SNC, la démence occupe une part significative : elle a donné lieu à 6 avis scientifiques de l'Afssaps dans les 5 dernières années, et à 16 avis scientifiques de l'EMEA dans les 8 dernières années.

La deuxième contribution d'une agence comme l'Afssaps consiste à s'efforcer de participer aux réunions scientifiques les plus importantes qui portent sur le développement des médicaments dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. C'est ainsi par exemple que deux scientifiques de l'Afssaps ont pris part le 15 décembre 2005 à la réunion de l'European Task Force qui a rassemblé à Bordeaux des universitaires, des régulateurs et des industriels. Cette réunion a permis de réfléchir sur la conception des études dans ce domaine, et notamment sur les

critères de substitution susceptibles de permettre d'accélérer le développement de la recherche clinique, en particulier les biomarqueurs.

Le troisième terrain d'intervention, le plus en aval, est celui des procédures dites accélérées ou compassionnelles qui permettent d'assurer un accès précoce à de nouveaux produits sur la base d'éléments de preuve d'efficacité et de données de sécurité qui, sans atteindre exactement ceux de l'AMM classique, peuvent être considérés comme suffisants pour justifier l'accès des patients au traitement.

La France a joué dans ce domaine un rôle précurseur avec le système des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), mis en place dès le milieu des années 90. Il a largement inspiré les procédures qui ont ensuite été introduites à l'échelon européen et étendues par la directive pharmaceutique de 2004 : approbation conditionnelle pour les produits destinés au traitement de maladies inéluctables graves ou potentiellement mortelles, en situation de besoin médical non satisfait et lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque, malgré le constat de données incomplètes ; approbation accélérée – 150 jours au lieu de 210 jours – pour les produits destinés au traitement de maladies remplissant ces conditions, lorsque le produit présente un avantage thérapeutique majeur.

Souhaitons que cet ensemble de mécanismes de facilitation du développement puis d'accélération de l'accès des patients aux produits innovants puisse servir avant longtemps pour promouvoir des percées thérapeutiques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et des symptômes apparentés. Il en va de l'amélioration de la santé et de la qualité de vie de très nombreux patients, mais aussi de l'équilibre individuel et familiale de leur entourage, et en définitive de notre capacité de mieux maîtriser les conséquences sanitaires et sociales du phénomène durable du vieillissement qui est à l'œuvre.