

Note n° 38 – Avancées thérapeutiques dans la prise en charge des maladies neurodégénératives

– Juin
2023

N°1394 ASSEMBLÉE NATIONALE –



Résumé

- *Aucun traitement capable d'interrompre la mort des neurones n'est disponible. Certaines maladies neurodégénératives n'ont d'ailleurs aucun traitement symptomatique. De grandes avancées ont néanmoins été réalisées ces dernières décennies dans la connaissance de ces maladies.*
- *Des avancées technologiques (dispositifs médicaux, biotechnologies) permettent d'envisager de nouveaux traitements innovants à moyen terme.*
- *L'arrivée des nouvelles immunothérapies dans la maladie d'Alzheimer est porteuse d'espoir mais risque de bouleverser le parcours de soin ; une réflexion doit être engagée pour encourager le diagnostic et permettre la prise en charge des patients éligibles ; ces thérapies contribueront à alléger le fardeau que représente la maladie pour le patient, sa famille et la société.*

Mme Florence Lassarade, sénatrice

Les maladies neurodégénératives¹ sont causées par la mort de certains neurones dans le cerveau. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents diffèrent d'une maladie à l'autre et concernent des régions différentes de celui-ci. Elles constituent un fardeau très important pour la société car la plupart entraînent une grande dépendance. En France, la maladie d'Alzheimer touche 1,2 million de personnes, la maladie de Parkinson 200 000, et la sclérose en plaques plus de 115 000² ; ces effectifs continueront de progresser avec le vieillissement de la population.

Dans l'attente de traitements curatifs ou symptomatiques plus efficaces, beaucoup d'espoirs ont été placés dans les immunothérapies ces dernières décennies, mais ce n'est que très récemment que deux anticorps ont enfin montré une efficacité sur les symptômes cognitifs dans la maladie d'Alzheimer. De nouvelles thérapies continuent d'être testées : classiques, reposant sur de petites molécules, ou innovantes, comme les thérapies cellulaires ou géniques³. La neurologie est le deuxième secteur de recherche clinique le plus dynamique dans le monde⁴.

Les spécialistes s'accordent sur la nécessité d'une prise en charge plus précoce car les symptômes apparaissent alors que le cerveau est déjà atteint par la mort neuronale, dont il masque, un temps, les effets.

■ Les stratégies thérapeutiques disponibles et les avancées récentes

La modulation chimique des voies de signalisation

Dans le cerveau, la mort d'un groupe de neurones induit un défaut de stimulation des neurones en aval dans les réseaux de communication. Les neurones communiquant via des molécules (neurotransmetteurs), il est possible de compenser ce défaut en restaurant les niveaux de neurotransmetteurs. Dans la maladie de Parkinson, la voie de signalisation dans laquelle sont impliqués les neurones qui disparaissent peut être modulée chimiquement par l'administration de précurseurs (L-DOPA) ou d'analogues de dopamine ou d'inhibiteurs de la dégradation de la dopamine⁵.

Les seuls traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer disponibles en France sont également des modulateurs chimiques. La Haute Autorité de santé a cependant estimé que la balance bénéfiques/risques de ces traitements n'était pas assez favorable pour continuer à justifier leur remboursement⁶. Patients et médecins, soutenus par les sociétés savantes, regrettent cette décision⁷, alors que les conséquences de l'arrêt de ces traitements sont mal connues⁸.

Les dispositifs médicaux stimulant le cerveau

La stimulation cérébrale profonde consiste à appliquer, à l'aide d'électrodes, une stimulation dans le noyau sous-thalamique⁹. Celle-ci réduit efficacement les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson par une restauration de l'équilibre excitation/inhibition¹⁰.

Depuis 30 ans, l'intervention pour la pose du dispositif, assistée par la technologie, a été écourtée¹¹, et est désormais réalisée sous anesthésie générale, plus confortable pour les patients. Le dispositif existe maintenant dans une version rechargeable, augmentant sa durée de vie à 25 ans quand les dispositifs classiques doivent être changés tous les 4 ans¹², et des électrodes directionnelles permettent de cibler plus précisément la zone à stimuler. On teste actuellement des dispositifs qui enregistrent l'activité cérébrale et s'y adaptent pour délivrer une stimulation ajustée aux besoins des patients, en espérant diminuer les effets secondaires.

Seuls 500 patients sont opérés par an quand les spécialistes estiment qu'ils sont cinq fois plus à être éligibles. L'intervention reste en effet relativement peu accessible aux populations éloignées des centres hospitaliers qui la pratiquent de façon régulière¹³.

La modulation de l'inflammation

Des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs ont été développés pour contrôler avec succès les poussées inflammatoires associées à la sclérose en plaques. Il s'agit notamment d'anticorps monoclonaux dirigés contre des acteurs du système immunitaire des patients, pour les inhiber. La progression inéluctable des lésions cérébrales, menant progressivement à un handicap, pourrait être contrecarrée par la stimulation de la régénération de la myéline, neuroprotectrice¹⁴.

Le contrôle de l'expression du génome

Dans le cas des maladies d'origine génétique, la mutation d'un gène peut conduire à l'expression d'une protéine dysfonctionnelle. Des oligonucléotides antisens ont été conçus pour empêcher l'expression du gène muté et donc la synthèse de la protéine toxique¹⁵. Ainsi le tofersen vient d'être autorisé aux Etats-Unis pour certains patients atteints de sclérose latérale amyotrophique¹⁶. Ces thérapies sont aussi testées dans la maladie de Huntington.

L'immunothérapie passive

L'administration d'anticorps contre les agrégats protéiques des maladies neurodégénératives est testée depuis plusieurs décennies¹⁷. Deux thérapies se sont récemment révélées efficaces en induisant une

amélioration des patients malades d'Alzheimer sur le plan biologique (disparition des plaques séniles du cerveau) et clinique (ralentissement du déclin cognitif et fonctionnel)¹⁸. Le meilleur ciblage des patients éligibles aux traitements testés¹⁹ et la précocité du traitement²⁰ ont vraisemblablement contribué à cette avancée, ainsi que la précision des cibles contre lesquelles les anticorps sont dirigés²¹.

Des effets indésirables sont cependant associés à ces traitements : œdèmes cérébraux et microhémorragies se sont déclarés chez 13 à 31 % des patients traités²², mais la plupart sans symptômes²³. Les patients étant très attentifs aux effets indésirables, et peu enclins à les subir tant que leur état cognitif ne se dégrade pas trop²⁴, l'engouement suscité par l'arrivée de ces nouveaux traitements s'en trouve un peu diminué.

Les thérapies non médicamenteuses

La stimulation cognitive et physique des patients donne des résultats, mais l'accès à ces soins est rendu difficile par le manque de kinésithérapeutes, d'orthophonistes, de psychologues, et de psychomotriciens²⁵.

En établissement, le robot Paro (phoque en peluche) est utilisé pour diminuer l'anxiété des patients atteints de démence. Les robots humanoïdes sont plutôt utilisés pour améliorer leur engagement dans des activités de type psychomotricité. Les professionnels rapportent un vif intérêt pour les robots. Les outils technologiques, qu'ils soient des aides à la vie quotidienne²⁶ ou destinés à la stimulation cognitive²⁷, sont complémentaires de l'intervention humaine, mais manquent de référencement et d'évaluation²⁸.

Un tiers des cas de maladie d'Alzheimer serait lié à des facteurs de risque modifiables comme le tabagisme, la dépression et l'isolement social²⁹. Les interventions combinant stimulation cognitive, activité physique et nutrition³⁰, ou la méditation³¹ ont également montré un intérêt en prévention, chez des personnes à risque de développer la maladie.

L'éducation thérapeutique du patient, dans la sclérose en plaques ou la maladie de Parkinson, lui permet de mieux comprendre sa maladie et éventuellement de mieux la vivre. Formés par les associations, les patients-experts partagent leur savoir expérientiel avec les soignants, pour améliorer la prise en charge.

■ Les pistes pour de futurs développements

Le diagnostic, un préliminaire du traitement

L'arrivée des immunothérapies va accentuer la nécessité de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer, encore concernée par l'errance médicale³². Le

diagnostic repose en partie sur la recherche de biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)³³. Ces marqueurs peuvent être recherchés dans le sang, mais leur concentration y est bien moindre. Le déploiement de techniques de détection de routine par la filière industrielle du diagnostic facilitera le développement des analyses sanguines.

Elles devraient constituer, à court terme, un préliminaire renseignant sur l'intérêt de réaliser une ponction lombaire. À moyen terme, les spécialistes imaginent les médecins généralistes les prescrire en tant que test d'orientation diagnostique avant adressage des patients à des spécialistes. Ils alertent néanmoins sur la nécessité d'encadrer le déploiement de ces tests qui pourrait aboutir à une dérive commerciale³⁴.

À long terme, la question de la pertinence d'un dépistage de la maladie en l'absence de symptômes, afin de mieux la traiter, est posée. Il n'existe cependant pas de diagnostic fiable basé sur les seuls biomarqueurs amyloïdes³⁵. Par ailleurs, le bénéfice de traiter des sujets atteints de lésions cérébrales en l'absence de symptômes est inconnu, mais l'hypothèse est actuellement testée³⁶.

Si les peptides A β et Tau sont spécifiques de la maladie d'Alzheimer, d'autres marqueurs, non spécifiques, sont utiles pour caractériser les atteintes du cerveau³⁷. Les progrès sont plus modestes concernant les marqueurs des autres maladies³⁸.

Des avancées technologiques contribuent à ouvrir les possibilités

L'augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique

Le cerveau est isolé du reste de l'organisme par une barrière dite hématoencéphalique. La paroi des vaisseaux sanguins, en quelque sorte renforcée, ne laisse que très peu de molécules pénétrer le tissu cérébral – trop peu pour l'action thérapeutique recherchée, ce qui contrarie de nombreuses stratégies médicamenteuses.

L'application à la surface du crâne d'ultrasons focalisés sur une zone bien définie du cerveau permet de déstabiliser cette barrière pendant quelques heures, et de délivrer au patient un traitement en intraveineuse pour une pénétration optimale dans les tissus. Cette technique, encore à l'essai chez le primate, permettrait de reconsidérer de nombreux traitements abandonnés faute de pénétration dans le cerveau. Plusieurs équipes françaises travaillent à développer un tel outil, utile aussi en oncologie³⁹.

La photobiomodulation

S'inspirant de la stimulation cérébrale profonde, des

chercheurs tentent de développer une technique stimulant *in situ* les neurones qui dégèrent dans la maladie de Parkinson, cette fois par application d'une stimulation lumineuse. La lumière proche de l'infrarouge permet de dynamiser l'activité des neurones, ce qui ralentit voire interrompt la mort neuronale⁴⁰. Cette technique de neuroprotection, inédite dans la prise en charge de la maladie de Parkinson, est en cours d'essai.

La thérapie génique

Avec l'objectif de compenser les conséquences de la mort neuronale, des stratégies de thérapie génique consistent à conférer à d'autres neurones la capacité à produire le neurotransmetteur en défaut. Dans le cas de la maladie de Parkinson, des chercheurs insèrent des gènes impliqués dans la synthèse de la dopamine dans les neurones du striatum⁴¹. Cette structure cérébrale se trouve en aval, dans les circuits neuronaux, de celle où les neurones meurent. Ainsi des taux normaux de dopamine sont rétablis.

La thérapie cellulaire

Dans le même objectif, la greffe de cellules souches est testée dans la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington et la sclérose en plaques⁴². Des résultats encourageants ont été obtenus pour cette dernière, la greffe favorisant la remyélinisation : les cellules greffées ont une action de neuroprotection en remplaçant les cellules lésées et en apportant *in situ* des facteurs stimulant la remyélinisation spontanée⁴³.

La découverte des cellules souches pluripotentes induites, obtenues par reprogrammation de cellules épithéliales (par exemple de peau), a ouvert de nouveaux horizons à cette technique, auparavant dépendante des cellules souches embryonnaires⁴⁴.

Les organoïdes, un nouveau modèle de recherche

Le développement de ces nouvelles thérapies est contraint par une grande dépendance aux modèles de recherche. Le cerveau étant un organe particulièrement complexe, les modèles classiquement utilisés tels que les rongeurs trouvent leurs limites, d'où un intérêt de la discipline pour les primates, nécessaires à la translation clinique de ces technologies. L'essor récent des cellules souches pluripotentes induites a permis de développer un modèle intermédiaire, les cérébroïdes⁴⁵.

Ces structures, bien qu'éloignées de la complexité du cerveau animal, ont l'avantage d'être constituées de cellules humaines, ce qui en fait un modèle de choix pour tester des thérapies géniques et cellulaires. Elles sont intéressantes pour le criblage de médicaments. Des approches de type « brain-on-a-chip »⁴⁶ et greffon sur hôte⁴⁷ ouvrent de nouvelles perspectives pour l'étude de ces structures sur le long terme.

■ Les freins à la recherche

Les difficultés liées à l'organisation des soins

Les patients atteints de maladies neurodégénératives subissent les difficultés rencontrées par notre système de santé. Dans le cas des patients parkinsoniens, il est difficile de consulter rapidement pour ajuster un traitement symptomatique ou d'organiser sa prise à heure fixe dans des structures, à cause du manque de personnel. La place des infirmiers en pratique avancée auprès de ces patients pourrait être renforcée⁴⁸.

Outre l'absence de traitement efficace, le manque de soignants contribue au sous-diagnostic de la maladie d'Alzheimer dans certains territoires. Pourtant, la seule nécessité d'organiser la vie du patient justifie de diagnostiquer le plus tôt possible et l'arrivée des immunothérapies va accentuer ce besoin.

Si ces thérapies sont administrées dans les mêmes conditions qu'au cours des essais cliniques (de façon bimensuelle, en intraveineuse), leur mise à disposition auprès de la population des patients éligibles – 1 à 2 millions – nécessitera un personnel dont l'effectif actuel est insuffisant⁴⁹. La communauté médicale a engagé une réflexion sur l'organisation des soins pour préparer l'arrivée de ces traitements ; elle estime urgent qu'elle soit élargie à l'ensemble des acteurs⁵⁰.

Les difficultés liées à la recherche clinique

Les acteurs de la recherche clinique regrettent les difficultés que connaît tout le secteur de la recherche en biologie-santé, notamment des financements de trop courte durée et inadaptés à la durée des projets de recherche ainsi qu'à la prise de risque⁵¹ et un manque d'attractivité des carrières⁵².

Ils déplorent également la lourdeur des démarches administratives et juridiques et les multiples tutelles⁵³. Les Comités de protection des personnes sont souvent perçus comme trop frileux et freinant les initiatives de recherche clinique. Une spécialisation des comités permettrait de limiter des décisions trop hétérogènes, d'un comité à l'autre⁵⁴.

Dans le cas des maladies rares, pour lesquelles les effectifs nationaux sont faibles, il est très compliqué, voire impossible de coopérer avec des cohortes étrangères à cause de la loi Informatique et libertés, du fait de la règle du rattachement territorial⁵⁵. Plus généralement, les acteurs souhaitent vivement que la recherche clinique soit facilitée. Des mesures prises en ce sens pendant la Covid-19 ont été appréciées, avec la mise en place d'essais plateforme tel Discovery. Le soutien du réseau F-CRIN⁵⁶ pour la mise en place des essais cliniques est salué.

■ Conclusions

L'incidence des maladies neurodégénératives dans la population progresse du fait du vieillissement mais les pistes à l'étude sont prometteuses et laissent espérer des traitements curatifs. Les immunothérapies et les oligonucléotides anti-sens autorisés cette année⁵⁷ illustrent le fait que le peu de traitements disponibles pour ces maladies jusqu'ici ne reflète pas l'état de la connaissance. Ils démontrent la nécessité d'investir sur le long terme dans cette recherche.

Après avoir été à la pointe de la recherche dans le cadre du premier plan Alzheimer, la communauté des chercheurs, médecins et associations estime que ces maladies ne sont pas considérées à la hauteur de leurs conséquences pour la société. Les attentes vis-à-vis de la feuille de route Maladies neurodégénératives actualisée, notamment pour les moyens financiers alloués, sont fortes.

Il importe de faciliter l'innovation et de l'alléger des contraintes administratives trop restrictives. Il convient aussi de sécuriser l'accès des patients à l'innovation.

■ Recommandations

- Lutter contre le sous-diagnostic et l'errance médicale associés aux maladies telles que celles de Parkinson et d'Alzheimer, dans la mesure où des prises en charge thérapeutiques existent déjà et où de futurs traitements devraient permettre une meilleure prise en charge, en associant pleinement la médecine générale.
- Sécuriser l'accès à l'implantation de dispositifs médicaux pour les patients parkinsoniens en réunissant les équipes expérimentées et à la pointe de la technologie dans des centres dédiés⁵⁸.
- Encadrer le développement des tests sanguins visant à rechercher des biomarqueurs liés aux maladies neurodégénératives, en restreignant, dans un premier temps, leur prescription aux centres mémoire.
- Faire du rendez-vous de prévention à 65 ans, adopté dans le budget de la Sécurité sociale pour 2023, un moment clef de la prévention des maladies neurodégénératives.
- Préparer l'arrivée probable des nouvelles immunothérapies amyloïdes afin que chaque patient éligible qui le souhaite puisse y accéder.

Site Internet de l'OPECST :

<http://www.assemblee-nationale.fr/commissions/opepst-index.asp>

<http://www.senat.fr/opepst>

■ Personnes consultées

- Mme Gaël Chételat, directrice de recherche Inserm, responsable de l'équipe « Imagerie multimodale et facteurs de vie dans le vieillissement et la maladie d'Alzheimer » au sein de la plateforme Cyceron de l'Université Caen Normandie ;
- M. Emmanuel Roux, directeur de l'accès au marché et des relations institutionnelles, Mme Emmanuelle Baloché, responsable médical sénior neurologie et Mme Anouch Mouradian, responsable de l'accès au marché sénior de la filiale française d'Eisai ;
- Pr. Stéphane Chabardès, chef du service de neurochirurgie du CHU Grenoble Alpes et directeur médical du centre Clinatéc (CEA-Leti, Grenoble) ;
- Pr. Anne-Sophie Rigaud Monnet, chef du service de gériatrie 2 de l'hôpital Broca (AP-HP, Paris), professeure de médecine gériatrique, directrice de l'unité de recherche universitaire « Maladie d'Alzheimer, facteurs de risque et prise en charge des patients et des aidants », co-animatrice du Centre mémoire ressource et recherche sud Ile-de-France ;
- Pr. Béchir Jarraya, neurochirurgien à l'hôpital Foch (Suresnes), directeur de l'équipe « Conscience et cognition du primate » au centre Neurospin du CEA Paris-Saclay, professeur de neurologie et membre du Conseil scientifique de l'Opecst ;
- Personnes rencontrées au cours d'une table-ronde dédiée à l'action des associations de patients :
 - o Mme Amandine Lagarde, directrice générale de France Parkinson, accompagnée de Marie Fuzzati, directrice médicale ;
 - o Mme Lorène Gilly, responsable du suivi des politiques publiques pour France Alzheimer et maladies apparentées, et Kevin Rabiant, responsable études et recherche ;
 - o Mme Sophie Tortosa, directrice générale de la Ligue française contre la sclérose en plaques, accompagnée de Marine Petit, patiente-experte ;
- Personnes rencontrées au cours d'une table-ronde dédiée aux biomarqueurs sanguins :
 - o Pr. Olivier Hanon, chef du service de gériatrie 1 de l'hôpital Broca (AP-HP, Paris), responsable de l'équipe « Facteurs de risque vasculaire et génétique » au sein de l'unité « Maladie d'Alzheimer, facteurs de risque et prise en charge des patients et des aidants », coordinateur de la cohorte Baltazar ;
 - o Pr. Claire Paquet, neurologue à l'hôpital Lariboisière (AP-HP) et au Centre mémoire ressource et recherche nord Ile-de-France, membre de l'unité de recherche Inserm « Biomarqueurs et neurocognition », ancienne co-référente scientifique de la mission maladies neurodégénératives du Ministère de la santé, présidente du comité scientifique de la Fondation Vaincre Alzheimer ;
 - o Pr. Sylvain Lehmann, responsable du laboratoire de biochimie-protéomique clinique du CHU de Montpellier et directeur du centre d'excellence en maladies neurodégénératives de Montpellier ;
- Personnes rencontrées au cours de la visite de l'Institut des maladies neurodégénératives de Bordeaux :
 - o M. Thomas Boraud, directeur de l'Institut, directeur de recherche CNRS, praticien hospitalier ;
 - o M. Erwan Bezaud, ancien directeur de l'Institut, directeur de recherche Inserm ;
 - o Pr. Wassilios Meissner, chef du service de neurologie – maladies neurodégénératives du CHU de Bordeaux, responsable de la branche clinique de l'Institut des maladies neurodégénératives de Bordeaux et du centre de référence maladies rares de l'atrophie multisystématisée, professeur de neurologie ;
- Personnes rencontrées au cours de la visite de l'Institut du cerveau de Paris :
 - o Pr. Alexis Brice, directeur général de l'Institut, accompagné de Corinne Fortin, secrétaire générale et Jean-Louis Da Costa, directeur de la communication ;
 - o Pr. Catherine Lubetzki, directrice médicale, responsable de l'équipe « La remyélinisation dans la sclérose en plaque : de la biologie à la translation clinique » ;
 - o Pr. Richard Lévy, directeur de l'équipe « Frontlab : fonctions et dysfonctions de systèmes frontaux », professeur de neurologie, responsable de l'Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer et de l'Unité de neurologie comportementale au sein du département de neurologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP) ;
 - o Pr. Jean-Christophe Corvol, responsable de l'équipe « Physiopathologie moléculaire de la maladie de Parkinson » et chef de service du département de neurologie de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière ;
 - o Mme Céline Louapre, responsable du Centre d'investigation Clinique, professeur associée de neurologie à Sorbonne université ;
 - o Mme Louise-Laure Mariani, responsable de la plateforme d'essais cliniques Neurotrials, professeur associée de neuropharmacologie ;
 - o Mme Séverine Boillée, responsable de l'équipe « Causes de la sclérose latérale amyotrophique et mécanismes de la dégénérescence motoneuronale », directrice de recherche Inserm ;

- M. François Salachas, chercheur au sein de l'équipe de l'équipe « Causes de la sclérose latérale amyotrophique et mécanismes de la dégénérescence motoneuronale », neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, responsable du centre de référence de la sclérose latérale amyotrophique ;
 - Pr. Alexandra Durr, responsable de l'équipe « Neurogénétique fondamentale et translationnelle » et professeur de génétique médicale à Sorbonne université ;
- Personnes rencontrées au cours de la visite de l'Institut de biologie François Jacob du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives :
- Mme Simone Mergui, directrice adjointe de l'Institut ;
 - M. Philippe Hantraye, directeur du département MIRCen (Molecular Imaging Research Center) ;
 - M. Anselme Perrier, directeur de l'équipe Interactions cellulaires dans les maladies neurodégénératives : modèles et thérapies ;
 - M. Julien Flament, responsable de la plateforme de RMN (résonance magnétique nucléaire) ;
 - M. Jean-Philippe Deslys, chef du Service d'étude des prions et des maladies atypiques (SEPIA) ;
 - M. Frank Yates, enseignant-chercheur à Sup'Biotech et chercheur au SEPIA ;
- Contribution écrite du LEEM.

■ **Annexe** : résumé des caractéristiques des principales maladies neurodégénératives

Maladie	Lésions	Protéine agrégée	Origine	Prévalence / incidence	Temporalité
Maladie d'Alzheimer	enchevêtrements fibrillaires dans l'hippocampe	protéines Tau phosphorylées	1 à 5 % des cas d'origine génétique et le reste sporadique	5 % des plus de 65 ans - 1,1 à 2 millions de personnes	Diagnostic vers 73 ans en moyenne, puis évolution de la maladie sur plusieurs années voire décennies
	plaques amyloïdes dans le cortex	peptides amyloïdes			
Maladie de Parkinson	agrégats protéiques (corps de Lewy) dans la substance noire	α -synucléine	5 à 15 % des cas d'origine génétique et le reste sporadique	1 % des plus de 65 ans - 200 000 personnes - incidence annuelle de près de 40 cas pour 100 000 habitants	Diagnostic vers 75 à 80 ans, évolution sur plusieurs décennies avec une première phase de bon contrôle des symptômes par les traitements symptomatiques
Sclérose en plaques	destruction de la gaine de myéline dans la substance blanche et la moelle épinière		maladie sporadique	115 000 personnes - incidence annuelle de 5 à 7 cas pour 100 000 habitants	Phase de poussées inflammatoire et progression parallèle des lésions menant au handicap. Maladie dépistée la plupart du temps chez le jeune adulte
Sclérose latérale amyotrophique	mort des neurones moteurs du cerveau et de la moelle épinière	TDP-43, FUS	10 % des cas d'origine génétique et le reste sporadique	5000 à 7000 personnes - incidence annuelle d'environ 2,5 cas pour 100 000 habitants	Paralysie progressive à l'issue fatale, débute en moyenne vers 55-60 ans : décès du patient dans les 3 à 5 ans
Maladie de Huntington	mort des neurones dans le cortex et le striatum	huntingtine	maladie génétique	6000 personnes	Des anomalies apparaissent dès le développement mais les symptômes ne commencent que vers 30 à 50 ans

Sources : Feuille de route Maladies neurodégénératives du Ministère de la santé, dossiers thématiques de l'Inserm, Association pour la recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique

Références

- ¹ Voir le tableau en annexe pour un résumé des caractéristiques des principales maladies neurodégénératives.
- ² Feuille de route Maladies neurodégénératives 2021 – 2022 du Ministère de la Santé https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_pmnd_version_longue.pdf
- ³ 72 % des thérapies testées en phase I pour des maladies neurologiques sont des petites molécules, 16 % des molécules biologiques (telles que des anticorps), 4 % des thérapies cellulaires, 4 % des thérapies génétiques et 3 % des thérapies visant à modifier l'expression du génome en agissant sur l'ARN. Données LEEM – IQVIA.
- ⁴ Après l'oncologie, le plus grand nombre d'essais cliniques de phase I conduits dans le monde revient à la neurologie. Dans ce domaine, les quatre maladies neurodégénératives les plus fréquentes figurent dans le top 5 des maladies en nombre de thérapies testées : maladies d'Alzheimer et de Parkinson, sclérose en plaques et sclérose latérale amyotrophique. Données LEEM – IQVIA.
- ⁵ Principalement administrés par voie orale, ils peuvent également l'être par une pompe sous-cutanée (pompe à apomorphine) ou par voie transdermique (patch). Haute Autorité de Santé. « La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques ». Consulté le 11 avril 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/c_272069/fr/la-maladie-de-parkinson-criteres-diagnostiques-et-therapeutiques et VIDAL. « Le traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson ». Consulté le 11 avril 2023. <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/traitement.html>.
- ⁶ Ces traitements n'ont notamment pas fait la preuve de leur efficacité sur les troubles du comportement, la qualité de vie, le délai d'entrée en institution ou la charge de la maladie pour les aidants (a). Des scientifiques estiment même qu'ils devraient être retirés du marché ; « Médicaments de la maladie d'Alzheimer : enfin non remboursables en France ! » (b) :
- (a) Commission de la transparence, Haute Autorité de santé. « Rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer » ; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/annexe_-_rapport_devaluation_des_medicaments.pdf
- (b) <https://www.prescrire.org/fr/3/31/55116/0/NewsDetails.aspx>.
- ⁷ Les sociétés savantes de neurologie et gériatrie ont notamment exprimé la crainte que ce déremboursement retarde la démarche diagnostique. Seuls trois pays européens, dont la France, ont pris cette initiative. Ces thérapies restent recommandées ailleurs ; « Déremboursement des traitements symptomatiques dits « anti-Alzheimer » : une injustice difficile à comprendre ». France Alzheimer ; <https://www.francealzheimer.org/deremboursement-des-traitements-symptomatiques-dits-anti-alzheimer-une-injustice-difficile-comprendre/> ; Tribune initiée par Serge Bakchine « Non au déremboursement des médicaments symptomatiques de la maladie d'Alzheimer », 17 juin 2018. <https://www.lefigaro.fr/sciences/2018/06/17/01008-20180617ARTFIG00034-non-au-deremboursement-des-medicaments-symptomatiques-de-la-maladie-d-alzheimer.php>.
- ⁸ Les résultats varient d'une étude à l'autre. Une revue systématique Cochrane datant de 2021 conclut que l'interruption de ces traitements symptomatiques est plutôt délétère pour les patients, mais ce, avec un niveau de preuve relativement modeste. Parsons, Carole et al. « Withdrawal or Continuation of Cholinesterase Inhibitors or Memantine or Both, in People with Dementia ». Cochrane Database of Systematic Reviews, n° 2 (2021). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009081.pub2>.
- ⁹ Inventée dans les années 1990, la stimulation cérébrale profonde est aujourd'hui une technique de référence dans le traitement de la maladie de Parkinson. Elle est issue de la recherche française : la technique a été développée par les Pr. Alim-Louis Benabid et Pierre Pollak à Grenoble, à partir des travaux préliminaires réalisés par Abdelhamid Benazzouz à Bordeaux.
- ¹⁰ Le noyau sous-thalamique est une structure imbriquée dans une boucle de communication avec d'autres ganglions de la base qui contrôlent la motricité, incluant celui dont les neurones dégèrent dans la maladie de Parkinson – la substance noire. Cette dégénérescence et le manque de dopamine qui en découle entraînent un déséquilibre des stimulations qui conduit aux symptômes moteurs de la maladie. La stimulation à haute-fréquence de la zone implantée permet de les réduire efficacement par une restauration de l'équilibre excitation/inhibition. Cette intervention permet de grandement diminuer les doses de précurseurs et analogues de dopamine, responsables d'effets indésirables ; Benazzouz, Abdelhamid. « Stimulation à haute fréquence du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson ». médecine/sciences 20, n° 4 (1 avril 2004): 397-98. <https://doi.org/10.1051/medsci/2004204397>.
- ¹¹ L'électrode est implantée à l'aide d'un bras robotique. L'utilisation d'un scanner et de logiciels de visualisation permet de repérer la structure à cibler avec plus de précision. Ces innovations ont contribué à réduire la durée de l'intervention de 20 heures il y a une vingtaine d'années à environ 4 heures aujourd'hui.
- ¹² Les interventions consistant à un changement du dispositif représentent ainsi plus des 2/3 des hospitalisations consacrées à la stimulation cérébrale profonde.

¹³ Cette activité, moins prioritaire que les soins en oncologie ou les urgences, a en effet subi les conséquences des difficultés que connaît l'hôpital. Alors que 22 établissements de santé la pratiquaient en France, seule une dizaine continue de manière régulière et avec un haut niveau d'expertise.

¹⁴ La gaine de myéline est une gaine constituée de lipides, entourant les axones et permettant la propagation de l'influx nerveux sur de grandes distances, à l'échelle de ces cellules. Cette gaine est attaquée par le système immunitaire des patients malades. La remyélinisation est une stratégie qui permettrait de limiter la neurodégénérescence et le handicap qui en résulte. De nombreuses molécules sont testées dans cet objectif ainsi que des thérapies cellulaires, comme décrit plus loin.

¹⁵ Les oligonucléotides anti-sens sont de petits fragments d'ARN, complémentaires de certaines parties de l'ARN messenger ciblé. S'y fixant, ils empêchent la machinerie cellulaire de traduire l'ARN messenger en protéine dysfonctionnelle. Ces molécules doivent être administrées par voie intrathécale, c'est-à-dire directement dans le liquide céphalo-rachidien, auquel le praticien accède au niveau lombaire (comme pour une ponction lombaire). Pour plus de détails, voir le dossier Inserm « Les thérapies à ARN – un domaine thérapeutique en pleine expansion » (2022) ; <https://www.inserm.fr/dossier/therapies-a-arn/>.

¹⁶ Le tofersen cible le gène codant pour la protéine SOD1, enzyme dysfonctionnelle dans 10 % des cas de sclérose latérale amyotrophique d'origine génétique. « FDA Grants Accelerated Approval for QALSODY™ (Tofersen) for SOD1-ALS, a Major Scientific Advancement as the First Treatment to Target a Genetic Cause of ALS | Biogen ». Consulté le 1^{er} juin 2023. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/fda-grants-accelerated-approval-qalsodytm-tofersen-sod1-als>.

¹⁷ Il s'agit d'anticorps exogènes, administrés aux patients par voie intraveineuse. Ceux-ci vont diriger le système immunitaire des patients contre des éléments à éliminer – les plaques amyloïdes, dans le cas de la maladie d'Alzheimer. En plus des immunothérapies décrites dans le paragraphe, d'autres sont testées, pour cibler la protéine Tau impliquée dans la maladie d'Alzheimer ou l' α -synucléine mal repliée, impliquée dans la maladie de Parkinson.

¹⁸ Il s'agit du lécanémab (Leqembi®) du consortium Eisai-Biogen et le donanémab d'Eli Lilly. Les résultats positifs des essais cliniques de phase III ont été divulgués, respectivement, en septembre 2022 et en mai 2023. Les patients bénéficiant des anticorps ont présenté un déclin cognitif et fonctionnel moindre que les patients contrôles. Le déclin cognitif était réduit de 27 % avec le lécanémab et de 40 % avec le donanémab, mais ces résultats ne sont pas comparables, du fait de l'utilisation de deux échelles de mesure des capacités cognitives différentes, dans des populations différentes. « Lecanemab Confirmatory Phase 3 Clarity AD Study Met Primary Endpoint, Showing Highly Statistically Significant Reduction of Clinical Decline in Large Global Clinical Study of 1,795 Participants with Early Alzheimer's Disease ». <https://media-us.eisai.com/2022-09-27-LECANEMAB-CONFIRMATORY-PHASE-3-CLARITY-AD-STUDY-MET-PRIMARY-ENDPOINT,-SHOWING-HIGHLY-STATISTICALLY-SIGNIFICANT-REDUCTION-OF-CLINICAL-DECLINE-IN-LARGE-GLOBAL-CLINICAL-STUDY-OF-1,795-PARTICIPANTS-WITH-EARLY-ALZHEIMERS-DISEASE> et « Lilly's Donanemab Significantly Slowed Cognitive and Functional Decline in Phase 3 Study of Early Alzheimer's Disease | Eli Lilly and Company ». <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-donanemab-significantly-slowed-cognitive-and-functional>.

¹⁹ La définition de la maladie d'Alzheimer a varié dans le temps et reste hétérogène d'un pays à l'autre. En France, le diagnostic repose sur des critères cliniques (évaluation neuropsychologique, permettant notamment d'objectiver une perte de mémoire) et la recherche de marqueurs biologiques : peptides amyloïdes et protéines Tau à partir d'un prélèvement de liquide céphalo-rachidien, ou visualisation de plaques séniles (peptides amyloïdes) en imagerie TEP-scan. Un examen d'imagerie IRM permet également de caractériser l'atrophie cérébrale et d'identifier une éventuelle composante vasculaire. Par le passé, des patients atteints de démences vasculaires par exemple, qui peuvent être indépendantes d'une pathologie amyloïde, ont pu être inclus dans des essais cliniques cherchant à évaluer l'efficacité des anticorps ciblant les peptides amyloïdes.

²⁰ Les patients inclus dans les essais cliniques présentent soit un déclin cognitif léger associé à des lésions de la maladie d'Alzheimer, soit une forme légère de la maladie d'Alzheimer.

²¹ Dans le cas du lecanémab, ce sont les formes protofibrillaires des peptides amyloïdes qui sont visées. L'étude de la mutation dite suédoise de la maladie d'Alzheimer a permis d'identifier cette forme, la plus toxique adoptée par les peptides A β . Dans le cas du donanémab, ce sont les formes de peptides tronquées et débutant par un pyroglutamate qui sont ciblées. Les anticorps monoclonaux développés contre ces différents peptides A β , grâce à l'action de cellules du cerveau dont c'est la fonction, nettoient les plaques séniles du cerveau.

²² Les essais de phase III rapportent une survenue d'événements (détectés par IRM) de type œdème chez 13 % des patients traités par lecanémab (dont moins de 3 % de cas symptomatiques) et 24 % des patients traités par donanémab (dont 6 % de symptomatiques), et des événements de type microhémorragie chez 17 % des patients ayant reçu le lecanémab (dont seuls 0,7 % de cas symptomatiques), et 31 % des patients ayant reçu le donanémab. Seuls 1,6 % des cas étaient sévères concernant le donanémab. « Lecanemab Confirmatory Phase 3 Clarity AD Study Met Primary Endpoint, Showing Highly Statistically Significant Reduction of Clinical Decline in Large Global Clinical Study of 1,795 Participants with Early Alzheimer's Disease ». <https://media-us.eisai.com/2022-09-27-LECANEMAB-CONFIRMATORY-PHASE-3-CLARITY-AD-STUDY-MET-PRIMARY-ENDPOINT,-SHOWING-HIGHLY-STATISTICALLY-SIGNIFICANT-REDUCTION-OF-CLINICAL-DECLINE-IN-LARGE-GLOBAL-CLINICAL-STUDY-OF-1,795-PARTICIPANTS-WITH-EARLY-ALZHEIMERS-DISEASE> et « Lilly's Donanemab Significantly Slowed

Cognitive and Functional Decline in Phase 3 Study of Early Alzheimer's Disease | Eli Lilly and Company ». <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-donanemab-significantly-slowed-cognitive-and-functional>.

²³ Ces événements peuvent être en lien avec le dépôt, courant, des peptides amyloïdes dans les parois des vaisseaux sanguins. L'action des anticorps fragilise alors ces vaisseaux. La présence de dépôts amyloïdes dans la paroi des vaisseaux sanguins cérébraux est dénommée angiopathie amyloïde cérébrale ; elle est très fréquente chez le sujet âgé atteint de la maladie d'Alzheimer. Raposo, Nicolas, et al. « Angiopathie Amyloïde Cérébrale : avancées récentes et perspectives ». Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 205, n° 2 (1 février 2021): 180-91. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.12.005>.

²⁴ Résultats d'une consultation des patients demandée par le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne du médicament, diffusée par Alzheimer Europe auprès de patients européens.

²⁵ L'activité physique adaptée, plébiscitée pour la maladie de Parkinson ou la sclérose en plaques, n'est cependant pas remboursée par l'Assurance maladie. Elle l'est parfois par les collectivités, les caisses de retraite et les mutuelles. Les interventions d'orthophonistes et de kinésithérapeutes sont prises en charge par la sécurité sociale dans le cadre d'une affection longue durée (ALD). Il en va de même pour celles d'ergothérapeutes et de psychologues dans le cas de la sclérose en plaques et celles de psychomotriciens pour la maladie d'Alzheimer.

Description des actes et prestations comprises dans les ALD correspondantes :

- 15 - maladie d'Alzheimer et autres démences : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/lap_alzheimer_finale_web_juin2009.pdf
- 16 - maladie de Parkinson : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/syndromes_parkinsoniens_liste_actes_presta.pdf
- 25 - sclérose en plaques : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/lap_ald_25_sep_actualisation.pdf

²⁶ Montres ou piluliers connectés, téléalarmes, etc.

²⁷ Logiciels, jeux-vidéo, réalité virtuelle, etc.

²⁸ En conséquence, ils sont trop peu connus des familles et des soignants, pourtant essentiels à l'apprentissage et à la bonne utilisation de ces outils. Les initiatives de technicothèques sont à saluer, mais elles restent trop peu nombreuses. Les EqlAAT (Equipes locales d'accompagnement sur les aides techniques), déployées par la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie, pourraient jouer un rôle dans le déploiement des aides techniques utiles au quotidien des patients atteints de maladies neurodégénératives. Voir le rapport sur les progrès récents des technologies au service de la prise en charge du handicap établi au nom de l'Opecst par la députée Huguette Tiegna (2022) ; https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b5145_rapport-information, <https://www.senat.fr/rap/r21-561/r21-561.html>.

²⁹ Les facteurs de risque diffèrent en fonction de l'âge : le niveau d'éducation joue d'abord ; les troubles de l'audition, l'hypertension ou les traumatismes crâniens ensuite ; après 60 ans, tabagisme, dépression et isolement social sont prépondérants. Livingston, Gill, et al. « Dementia Prevention, Intervention, and Care: 2020 Report of the Lancet Commission ». The Lancet 396, n° 10248 (8 août 2020): 413-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6).

³⁰ Ngandu, Tiia, et al. « A 2 Year Multidomain Intervention of Diet, Exercise, Cognitive Training, and Vascular Risk Monitoring versus Control to Prevent Cognitive Decline in at-Risk Elderly People (FINGER): A Randomised Controlled Trial ». The Lancet 385, n° 9984 (6 juin 2015): 2255-63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5).

³¹ La méditation permet de cibler spécifiquement les facteurs de risque émotionnels tels que la dépression, le stress et l'anxiété. Lutz, Antoine, et al. « The Protective Effect of Mindfulness and Compassion Meditation Practices on Ageing: Hypotheses, Models and Experimental Implementation ». Ageing Research Reviews 72 (1 décembre 2021): 101495. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101495>.

³² Comme évoqué également en page 4, dans le paragraphe « Les difficultés liées à l'organisation des soins », la maladie d'Alzheimer en particulier est souvent tardivement diagnostiquée. Plusieurs facteurs y contribuent, dont l'absence de traitement, la faible démographie médicale et le manque de temps et de connaissances des médecins généralistes – en particulier des anciennes générations. Les associations de patients ont donné l'exemple des Landes, région française très peu concernée par la maladie d'Alzheimer, aberration liée, selon elle, au manque cruel de neurologues sur ce territoire. L'errance médicale pose problème car elle est responsable d'iatrogénie (effets indésirables dus à des traitements ; ceci survient, par exemple, chez les patients qui ne savent plus s'ils ont déjà pris le traitement qui leur est prescrit pour une autre pathologie), d'accidents de la route ou domestiques et de problèmes dans la gestion des finances personnelles.

³³ Sont recherchés les peptides amyloïdes A β qui composent les plaques séniles – plus précisément, les peptides A β 40 et A β 42 – ainsi que l'ensemble des protéines Tau et celles phosphorylées en position 181 (P-Tau181). Lorsque la ponction lombaire est contraindiquée, un examen d'imagerie TEP-scan est réalisé, permettant de visualiser les plaques amyloïdes.

³⁴ Des précautions doivent être prises avant toute utilisation routine en clinique, en particulier pour la définition de seuils distinguant valeurs normales et pathologiques, alors que les concentrations plasmatiques de peptides A β et Tau connaissent une variabilité interindividuelle plus grande que les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien, notamment en lien avec la fonction rénale du patient. Les industriels du diagnostic restent d'ailleurs prudents : le faible écart entre la concentration plasmatique de peptides A β des sujets sains et celle des malades ne permettant pas de garantir une qualité de diagnostic suffisante, certaines firmes ont abandonné le développement d'un diagnostic de routine pour ces peptides. En tout état de cause, le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer, à court et moyen terme, continuera certainement de reposer sur une triade tests cognitifs, imagerie et biomarqueurs – la recherche de biomarqueurs sanguins devant être restreinte à un rôle de test d'orientation diagnostique.

³⁵ Près d'un tiers des personnes de plus de 70 ans présentent même des dépôts amyloïdes sans symptômes. Dans l'étude mentionnée ci-après, 28 % des personnes de plus de 70 ans présentent des dépôts amyloïdes sans que cela n'occasionne de symptômes. Après 2,5 ans de suivi, moins de 5 % en ont présenté et ceux-ci présentaient des facteurs de risque aggravant (de moins bons scores cognitifs à l'inclusion dans l'essai et 3 sur 4 étaient porteurs de l'allèle APOE ϵ 4, connu pour être un facteur de risque de la maladie). Dubois, Bruno, et al. « Cognitive and Neuroimaging Features and Brain β -Amyloidosis in Individuals at Risk of Alzheimer's Disease (INSIGHT-PreAD): A Longitudinal Observational Study ». *The Lancet. Neurology* 17, n° 4 (avril 2018): 335-46. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30029-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30029-2).

³⁶ Cette hypothèse est actuellement testée pour les deux immunothérapies qui ont montré une efficacité chez les patients atteints de symptômes légers de la maladie d'Alzheimer. Les deux essais cliniques en cours (a et b) sont réalisés chez des patients présentant des fonctions cognitives normales mais dont un biomarqueur (Tau ou A β) est évocateur de lésions dues à la maladie d'Alzheimer. L'arrivée d'autres nouveaux traitements neuroprotecteurs pourrait augmenter l'intérêt d'un tel dépistage.

(a) Eisai Inc. « AHEAD 3-45 Study: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Treatment With Lecanemab in Participants with Preclinical Alzheimer's Disease and Elevated Amyloid and Aaso in Participants with Early Preclinical Alzheimer's Disease and Intermediate Amyloid ». Clinical trial registration. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04468659), 17 avril 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04468659>

(b) Eli Lilly and Company. « A Study of Donanemab versus Placebo in Participants at Risk for Cognitive and Functional Decline of Alzheimer's Disease ». Clinical trial registration. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05026866), 16 mai 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05026866>

³⁷ Les neurofilaments, utilisés en routine dans le contexte de la sclérose en plaques ou celui d'accidents vasculaires cérébraux ; le marqueur GFAP, associé aux astrocytes, cellules non nerveuses du cerveau, renseignant sur l'état d'inflammation ; les marqueurs synaptiques, qui rendent bien compte des symptômes cognitifs dans la mesure où ceux-ci sont affectés par la perte de ces structures, responsables de la communication neuronale. Les avancées sur les biomarqueurs sanguins, qu'ils soient spécifiques de la maladie d'Alzheimer ou non, ont largement bénéficié des travaux effectués à partir des grandes cohortes françaises de patients telles que Memento et Baltazar.

³⁸ Notamment, dans la maladie de Parkinson, la détection de l' α -synucléine mal repliée est délicate et n'est pas réalisable en clinique, en routine. Des avancées ont néanmoins été réalisées dans l'identification de marqueurs utilisables en imagerie TEP-scan pour une meilleure caractérisation de la maladie et une meilleure compréhension des mécanismes pathologiques.

³⁹ https://joliot.cea.fr/drf/joliot/Pages/Actualites/actualites/actualites_scientifiques/2018/Ultrasons-acces-medicaments-cerveau.aspx

⁴⁰ La stimulation lumineuse dans le proche infrarouge a pour effet de stimuler les mitochondries des neurones, les « centrales à énergie » de ces cellules. Le fait de restaurer des niveaux d'énergie normaux permet de protéger les neurones contre une mort par apoptose ; on peut parler d'effet neuroprotecteur de la lumière proche infra-rouge. Moro, Cécile, et al. « Photobiomodulation inside the Brain: A Novel Method of Applying near-Infrared Light Intracranially and its Impact on Dopaminergic Cell Survival in MPTP-Treated Mice ». *Journal of Neurosurgery* 120, n° 3 (mars 2014): 670-83. <https://doi.org/10.3171/2013.9.JNS13423>.

⁴¹ Malgré des résultats précliniques et cliniques encourageants, le développement d'une thérapie génique pour combattre les symptômes de la maladie de Parkinson a été interrompu. Bryson, Steve. « Development Halted on Parkinson's Therapy Candidate AXO-Lenti-PD », 2 février 2022, *Parkinson's News Today*. <https://parkinsonsnewstoday.com/news/sio-gene-therapies-oxford-biomedica-therapy-candidate-axo-lenti-pd-parkinsons/>.

⁴² Rapport de l'Opecst sur le clonage, la thérapie cellulaire et l'utilisation thérapeutique des cellules embryonnaires établi par le député Alain Claeys et le sénateur Claude Huriet (février 2000) ; <https://www.assemblee-nationale.fr/11/rap-off/i2198.asp>, <https://www.senat.fr/rap/r99-238-1/r99-238-1.html>.

⁴³ Genchi, Angela, et al. « Neural Stem Cell Transplantation in Patients with Progressive Multiple Sclerosis: An Open-Label, Phase 1 Study ». *Nature Medicine* 29, n° 1 (janvier 2023): 75-85. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02097-3>.

⁴⁴ Or, pour des raisons éthiques, les cellules souches d'origine embryonnaire sont soumises à une législation stricte. Voir le rapport de l'Opecst sur l'évaluation de l'application de la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique établi par le député Jean-François Eliaou et la sénatrice Annie Delmont-Koropoulis (2018); https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b1351_rapport-information, <https://www.senat.fr/notice-rapport/2018/r18-080-notice.html>.

⁴⁵ Les cérébroïdes ou organoïdes cérébraux sont constitués de cellules cultivées se différenciant en cellules neurales et s'agglomérant en une structure sphérique qui a conduit à lui donner l'appellation de mini-cerveau.

⁴⁶ Ou « cerveau-sur-puce ». Les organoïdes ont bénéficié de l'essor de la microfluidique. Ces mini organes peuvent être installés sur une puce microfluidique où des capillaires permettent une irrigation contrôlée par des solutions physiologiques, et où elles peuvent même être imbriquées dans un réseau de mini organes. Voir également le rapport de l'Opecst sur l'utilisation des animaux en recherche et les alternatives à l'expérimentation animale établi par le député Cédric Villani et la sénatrice Florence Lassarade (2019); https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b1794_rapport-information, <https://www.senat.fr/rap/r18-400/r18-400.html>.

⁴⁷ Les organoïdes peuvent être greffés sur un hôte animal génétiquement immunodéprimé pour un développement de l'organoïde dans un environnement plus favorable que le milieu de culture et pour étudier ses caractéristiques sur le long terme. Cela a récemment été fait chez le rat et il a été constaté que le cérébroïde a établi des connexions fonctionnelles avec le cerveau de l'animal. Jgamadze, Dennis, et al. « Structural and Functional Integration of Human Forebrain Organoids with the Injured Adult Rat Visual System ». *Cell Stem Cell* 30, n° 2 (2 février 2023): 137-152.e7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.01.004>.

⁴⁸ De l'avis des spécialistes, les infirmiers en pratique avancée ont un rôle à jouer dans la prise en charge des patients atteints des maladies neurodégénératives courantes. Mais leur formation ne fait pas assez de place à ces maladies, incluses dans l'item « pathologies chroniques stabilisées » qui, par ailleurs, n'inclut pas la sclérose en plaques. Arrêté du 18 juillet 2018 fixant la liste des pathologies chroniques stabilisées prévue à l'article R. 4301-2 du code de la santé publique; <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000037218197>

⁴⁹ Si seules 400 000 personnes bénéficient de l'ALD 15 en France (a), le pays compterait au moins 1,2 million de personnes atteintes de la maladie (b). Un industriel du secteur évalue même à 2 millions le nombre de personnes éligibles aux immunothérapies anti-amyloïde. Il s'agit de 1,65 million de personnes vivant avec des troubles cognitifs légers associés à la maladie et un peu plus de 300 000 personnes vivant avec la maladie d'Alzheimer à un stade léger (c).

(a) CNAM. Effectifs, prévalences et caractéristiques des personnes prises en charge pour ALD30-31-32 par type d'affection et modalité d'ALD30-31-32, pour le régime général en 2021; https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021_ald-prevalentes_serie-annuelle.xls.

(b) Feuille de route Maladies neurodégénératives 2021 – 2022 du Ministère de la Santé; https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_pmnd.pdf.

(c) Gabelle, Audrey, et al. « Forecasting the Prevalence of Alzheimer's Disease at Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia Stages in France in 2022 ». *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 10, n° 2 (1 février 2023): 259-66. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.22>.

⁵⁰ Cela implique également l'accès à des infrastructures d'imagerie IRM pour réaliser un examen avant de commencer le traitement et pendant celui-ci pour surveiller l'apparition d'effets indésirables de type microhémorragies et œdème cérébral. Il est à noter que l'administration d'un traitement par intraveineuse peut être faite en ambulatoire voire à domicile, ce qui avait été autorisé au cours de l'essai clinique réalisé par Eisai, qui a eu lieu pendant la crise sanitaire de Covid-19. Les spécialistes plaident pour traiter les patients qui le souhaitent au sein des centres mémoire, qui en ont l'habitude, pour avoir participé aux essais cliniques. Les centres mémoire de ressource et de recherche et les consultations mémoire effectuent le diagnostic et la prise en charge thérapeutique et médico-sociale des maladies d'Alzheimer et apparentées sur tout le territoire; <https://www.centres-memoire.fr/presentation-de-la-federation-des-centres-memoires/>.

⁵¹ Ainsi que l'a également souligné l'Académie nationale de médecine au cours de l'audition de l'Opecst organisée sur le thème du financement et de l'organisation de la recherche en biologie – santé (juin 2021); https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b4373_rapport-information, <https://www.senat.fr/rap/r20-770/r20-7700.html>.

⁵² Les postes de chercheurs et techniciens recrutés sur des projets de recherche étant contractuels, il est impossible de maintenir les équipes plus de 6 ans, ce qui entraîne une perte d'expertise et gêne la conduite de longs projets de recherche. Ces postes demeurent non attractifs, ce que l'instauration des CDI de mission par la Loi de programmation de la recherche ne semble pas avoir résolu. Le statut de PU-PH (professeur d'université – praticien hospitalier), qui permet à un médecin

hospitalier de conduire des recherches, perd de son attractivité en raison de fortes contraintes (en termes de temps de travail, de responsabilités et de charge administrative) et d'un calcul de la retraite sur le seul salaire universitaire ; <https://www.le-shu.fr/recours-aupres-du-conseil-detat/>.

⁵³ Les délais pour mettre en place des collaborations avec les industriels, beaucoup trop longs, sont souvent pointés du doigt. Inserm Transfert a d'ailleurs été critiqué par la Cour des comptes à ce sujet (a). Les acteurs entendus ont formulé le vœu que la nouvelle Agence de l'innovation en santé apporte des solutions, une de ses missions étant de simplifier les procédures pour stimuler l'innovation en santé.

(a) « Les comptes et la gestion de l'Inserm et d'Inserm Transfert | Cour des comptes », 23 janvier 2023. <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/les-comptes-et-la-gestion-de-linserm-et-dinserm-transfert>.

⁵⁴ Notamment, il serait actuellement impossible de conduire des essais cliniques chez des personnes atteintes d'une mutation qui les condamne à développer une maladie neurogénétique, en l'absence de symptômes, alors que la précocité du traitement pourrait être une clef, comme le suggèrent des travaux récents effectués sur la maladie de Huntington. Des chercheurs français ont montré que corriger les anomalies neuronales dues à la maladie de Huntington (dont les symptômes ne sont pourtant observés que chez l'adulte) dans les premiers jours de vie de la souris, permettait de retarder l'apparition des symptômes. Voir « Maladie de Huntington: restaurer la transmission neuronale à la naissance pourrait prévenir l'apparition de la maladie à l'âge adulte ». Salle de presse de l'Inserm, 22 septembre 2022. <https://presse.inserm.fr/maladie-de-huntington-restaurer-la-transmission-neuronale-a-la-naissance-pourrait-prevenir-lapparition-de-la-maladie-a-lage-adulte/65676/> et Braz, Barbara Yael, et al. « Treating early postnatal circuit defect delays Huntington's disease onset and pathology in mice ». *Science* 377, n° 6613 (23 septembre 2022): eabq5011. <https://doi.org/10.1126/science.abq5011>.

⁵⁵ La loi Informatique et libertés (a) s'applique en effet à tous les promoteurs cliniques travaillant avec des données de patients français. Pour les chercheurs, le droit français est trop restrictif en comparaison du droit européen (b).

(a) Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000886460>

(b) Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), 119 OJ L § (2016). <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj/fra>.

⁵⁶ Ce réseau est composé de réseaux de recherche et d'investigation clinique thématiques, dont un dédié à la sclérose en plaques, un à la sclérose latérale amyotrophique et un à la maladie de Parkinson ; <https://www.fcrin.org/infrastructure/organisation>.

⁵⁷ Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été faite auprès de l'Agence européenne du médicament pour le lécanemab (a). Eisai a déjà obtenu une autorisation accélérée de mise sur le marché par la FDA (b), l'agence sanitaire des Etats-Unis. En attendant la décision de l'Agence européenne du médicament, Eisai pourrait demander une demande d'accès précoce à la Haute Autorité de santé pour accélérer la mise à disposition du traitement à certains patients. Le tofersen, oligonucléotide anti-sens, a obtenu une autorisation de mise sur le marché par la FDA (c).

(a) Eisai Co., Ltd. « Marketing authorization application for Lecanemab as treatment for early Alzheimer's disease accepted by European Medicines Agency | News Release : 2023 ». <https://www.eisai.com/news/2023/news202311.html>

(b) « FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Disease Treatment ». FDA. 1 juin 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-disease-treatment>.

(c) « FDA Grants Accelerated Approval for QALSODY™ (Tofersen) for SOD1-ALS, a Major Scientific Advancement as the First Treatment to Target a Genetic Cause of ALS | Biogen ». Consulté le 1 juin 2023. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/fda-grants-accelerated-approval-qalsodytm-tofersen-sod1-als>.

⁵⁸ Il conviendra d'organiser la prise en charge des patients géographiquement éloignés de ces centres experts et d'augmenter la capacité d'accueil totale de ces centres pour répondre à la demande.