UNIVERSITÉ DE NANTES

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2015 **N° 039**

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marion Vivien

Présentée et soutenue publiquement le 16/01/2015

Développement clinique dans la maladie d'Alzheimer : Enjeux et difficultés

Président : Mr Gaël GRIMANDI, Professeur de Pharmacie Galénique

Membres du jury :

Mr Jean-Michel ROBERT, Professeur de chimie thérapeutique

Melle Morgane JEGU, Pharmacien, CHU Nantes

Remerciements

Je tiens à saluer ici les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse d'exercice.

A mon Président du Jury, Monsieur Gaël Grimandi,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de thèse. Pour votre disponibilité en ce jour de thèse.

Mes sincères remerciements.

A mon Directeur de thèse, Monsieur Jean-Michel Robert

Mes plus vifs remerciements pour avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour vos enseignements à l'université, votre disponibilité pour les étudiants et vos conseils dans la filière industrie.

Au reste du jury, Mademoiselle Morgane Jegu

Merci pour ta disponibilité à chacune de mes sollicitations, tes conseils avisés et tes encouragements qui m'ont permis de réaliser ce travail.

Mais aussi, un grand merci à

Ma Mère, pour m'avoir supportée tout au long de mes études et pour ces nombreuses heures passés à m'aider à réviser en P1, sans quoi je ne serais pas là aujourd'hui.

Mon père, qui m'a montré qu'à force de travail l'on pouvait réussir tout ce que l'on décidait d'entreprendre et qui a toujours cru en moi.

Jean-Philippe, merci pour ta présence, ton soutien et merci pour ce que tu m'apportes au quotidien.

A ma sœur et à toute ma famille, qui m'ont toujours soutenue, ont suivi de près mon parcours et continuent encore aujourd'hui.

Et enfin merci à

Mes très chers amis, Florence, Hélène, Delphine, Alex, Mélanie, Alix, Anne-So, Loren pour ces bons moments partagés au cours de nos années de pharmacie et à tous ceux rencontrés à l'université au cours de mes études.

A mes chères amies, Jeanne, Alexia, Claire, Caro, merci pour tous les bons moments que nous avons déjà passés ensemble et ceux à venir.

Merci à mes chers collègues de travail, Sandrine, Anthony, Nadège, Sonia, Roxane, Laure-Anne pour votre confiance et soutien au quotidien.

Table des matières

Remerciements **1**

Table des matières **3**

Tables des illustrations **6**

Glossaire **8**

Définitions **10**

Introduction **11**

Partie 1 : La Maladie d'Alzheimer **12**

1 Pathologie **12**

1.1 Epidémiologie et impact économique de la Maladie d'Alzheimer 16

1.1.1 Dans le monde 16

1.1.2 En Europe 18

1.1.3 En France 19

1.2 Facteurs de risque 21

1.2.1 Facteurs sociodémographiques et mode de vie 21

1.2.2 Génétique 22

1.3 Facteurs protecteurs 23

1.4 Diagnostic 23

1.4.1 Diagnostic clinique de probabilité 24

1.4.2 Tests neurologiques et échelles 24

1.4.2.1 Le Mini Mental Status Examination (MMSE) 24

1.4.2.2 L'ADAS-cog 26

1.4.3 Diagnostic tardif 27

2 Thérapeutique actuelle **28**

2.1 Les traitements sur le marché 28

2.1.1 Les inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase 28

2.1.2 Les antagonistes glutaminergiques 30
2.1.3 Recommandations de l'utilisation des traitements 31
2.2 Prise en charge hors traitements pharmacologiques 33
2.3 Rôle de l'entourage, famille, association de patients 37
2.3.1 Les différents stades de la maladie 37
2.3.2 Rôle de la famille, de l'aidant et des associations de patients 37
2.4 Rôle des professionnels de santé 42
2.4.1.1 Pharmacien d'officine 42
2.4.1.2 Industrie pharmaceutique 43
3 Etat des lieux des produits en développement 47
3.1 Nouvelles voies de développement 50
3.2 Enjeux 53
3.2.1 Problématique 53
Partie II : Le développement d'un médicament 57
1 De la recherche à la mise sur le marché d'un médicament 57
2 A la recherche du candidat au développement 59
3 Les différentes phases du développement clinique (développement chez l'homme) ... 62
4 Contexte juridique et réglementaire des études cliniques 64
5 Les différentes étapes d'une étude de phase II 66
5.1 La mise en place d'une étude clinique de phase II, exemple dans la MA 68
5.1.1 Etude de faisabilité 68
5.1.2 Rédaction de documents 69
5.1.3 Case Report Form (CRF) 71
5.1.4 Design de l'étude 71
5.1.5 La sous-traitance 73
5.1.6 Objectifs de l'étude 74
5.1.7 Caractérisation des patients 75

5.2 Le suivi de l'étude 77
5.2.1 Le recrutement....77
5.2.2 La sous-traitance 77
5.2.3 La sécurité 78
5.2.4 Communication sur l'avancée de l'étude 79
5.3 Validation de l'étude 79
Partie III : Les difficultés de développer un nouveau médicament : particularités de la MA 82
1. L'Ethique lors d'un essai clinique dans la MA 82
2. La population dans un essai clinique 83
3. Les critères de jugements 85
4. Le choix des pays et des centres....87
5. Le facteur temps....88
6. La concurrence....88
Partie IV : Stratégie proposée pour développer un nouveau médicament 90
Conclusion....95
Bibliographie....97
Annexes 104
Résumé de la thèse

Tables des illustrations

Figures

Figure 1: Alois Alzheimer 12

Figure 2: Plaque amyloïde 13

Figure 3: Voies non-amyloïdogénique et amyloïdogénique de maturation de la βAPP 15

Figure 4: Croissance du nombre de patients déments à revenus moyens ou faibles et à revenus élevés 17

Figure 5: Schéma étiologique proposé pour la Maladie d'Alzheimer 21

Figure 6: Progression des symptômes de la MA 25

Figure 7: Résultats d'une étude menée par l'INPES sur les aidants Alzheimer 40

Figure 8: Affiche pour une formation des aidants Alzheimer 41

Figure 9: Brochure d'information 43

Figure 10: Guide pratiques des aidants familiers 43

Figure 11: Partenaires de l'ADNI 46

Figure 12: Nombres d'essais cliniques dans le monde 47

Figure 13: Pistes thérapeutiques 51

Figure 14 : Nombres d'échecs dans le développement de nouvelles molécules dans la MA 54

Figure 15: Développement d'un médicament 57

Figure 16: Du hit au candidat au développement (EDC) 59

Figure 17: Représentation des principales étapes de la mise au point d'un candidat médicament 59

Figure 18: Organisation du développement clinique 67

Figure 19: Design de l'étude 72

Figure 20: Métiers impliqués dans le data management 80

Tableaux

Tableau 1: Population de plus de 60 ans, estimation de la prévalence des démences, nombre estimé des personnes atteintes de démence et accroissements proportionnels 18

Tableau 2: Prise en charge médicamenteuse dans la maladie d'Alzheimer 31

Tableau 3: Molécules en développement en Mai 2011 d'après le LEEM 49

Glossaire

AAP :	Association Américaine de Psychiatrie
AC :	Autorité Compétente
AChE :	Acétylcholinesterase
ADAS-ADL :	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of daily living
ADAS-Cog :	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale
ADAS-CGIC:	Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change
ADNI :	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
ADRQL :	Alzheimer's Disease Related Quality of Life
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ApoE4 :	Apolipoproteine E4
APP :	Amyloid beta A4 Precursor Protein (précurseur de la protéine amyloïde)
BPC :	Bonnes Pratiques Clinique
CDR :	Clinical Dementia Rating
CEI :	Comité d'Ethique Indépendant
CIBIC :	Clinician Interview-Based Impression of Change
CRO :	Contrat Research Organisation
DAD :	Disability Assessment Of Dementia (instrument de mesure des capacités fonctionnelles)
DMC :	Data Monitoring Comittee
DNF:	Dégénérescence Neurofibrillaire
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDC :	Candidat au développement
EI :	Evénement indésirable
EMA :	European Medicines Agency
EuroCoDe :	European Collaboration Dementia
HAS :	Haute Autorité de Santé
HTA :	Hypertension artérielle
ICH :	International conference of harmonisation

IRM :	Imagerie par Résonnance Magnétique
IRS :	Interactive Response System
LEEM :	Les entreprises du médicament
MA :	Maladie d'Alzheimer
MAIA :	Maison pour l'Autonomie et l'Intégration des malades Alzheimer
MCI :	Mild Cognitif Impairment
MMSE:	Mini-Mental State Examination
NINCDS-ADRDA:	National Institut of Neurogical and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer's disease and Related Disorders Association
NMDA :	N-méthyl-D-aspartique
NPI :	Neuropsychiatry inventory
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ONIAM :	Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux
OPEPS :	Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé
P-tau :	Tau phosphorylée
QOL-AD :	Quality of life in Alzheimer's disease
RSA :	Relation Structure-Activité
UT :	Unité thérapeutique

Définitions

Praxies : Ensemble de mouvements coordonnés en fonction d'un but

Gnosies: capacité qui permet de reconnaître, de percevoir, grâce à l'utilisation de l'un des sens (toucher, vue etc.)

Médico-social : tient compte du contexte social et des conditions sanitaires d'une population et agit sur les maux sociaux et sanitaires qui amènent les détériorations de la santé.

Ergothérapie : L'ergothérapie se caractérise par l'éducation, la rééducation, la réadaptation ou encore la réhabilitation, par l'activité (Ergon en grec). C'est par le biais d'activités de la vie quotidienne (soins personnels, travail et loisirs) et d'autres exercices globaux et analytiques que l'ergothérapeute organise une thérapie visant à améliorer des capacités d'agir et des compétences, cela individuellement ou en groupe.

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est la 1ère cause de troubles de la mémoire et des fonctions intellectuelles ainsi qu'une des causes principales de dépendance chez les personnes âgées.

L'espérance de vie augmentant, notamment dû aux découvertes et avancées scientifiques ainsi qu'en matière de développement de thérapies, le nombre de patients atteints de la MA tend à augmenter.
Cette maladie dont le nombre de malades s'accroit dans le monde d'année en année est un enjeu majeur de santé publique.

En effet, la prise en charge de cette pathologie est complexe, et les traitements actuels sont uniquement utilisés à visée symptomatique, dans le but de diminuer les symptômes mais ils n'empêchent pas l'évolution de la maladie.

Toutefois, depuis plus de 10 ans aucun traitement n'a pu aboutir à l'obtention d'une AMM dans l'indication de la MA. Cela met en évidence les difficultés rencontrées lors du développement de nouveaux traitements dans cette indication.

Le but de cette thèse est d'apporter des éléments de réponses aux questions : pourquoi est-il difficile de développer un nouveau médicament ? Quelles sont les principales causes d'échec de la mise sur le marché de nouvelle molécule dans la maladie d'Alzheimer ?

Ce travail se divisera en trois parties. La pathologie de la maladie d'Alzheimer sera tout d'abord présentée avec notamment la physiopathologie, les outils existants d'aide au diagnostic, les traitements existants et la nécessité d'en développer de nouveaux dans les années à venir. Dans une seconde partie, nous décrirons l'ensemble des étapes, de la recherche au développement clinique des médicaments.
Puis, seront exposés les difficultés rencontrées lors d'un essai clinique pour démontrer une efficacité dans la MA.
Enfin, dans la dernière partie de ce travail nous proposerons des solutions qui pourraient aider lors du développement clinique d'un nouveau médicament dans la MA.

Partie 1 : La Maladie d'Alzheimer

1 Pathologie

En 1901, un neurologue allemand, Alois Alzheimer (Figure 1), examine Auguste DETER, une femme de 51 ans souffrant de troubles de mémoire ainsi que d'autres troubles psychologiques : désorientation, hallucinations. Elle décède en 1906.

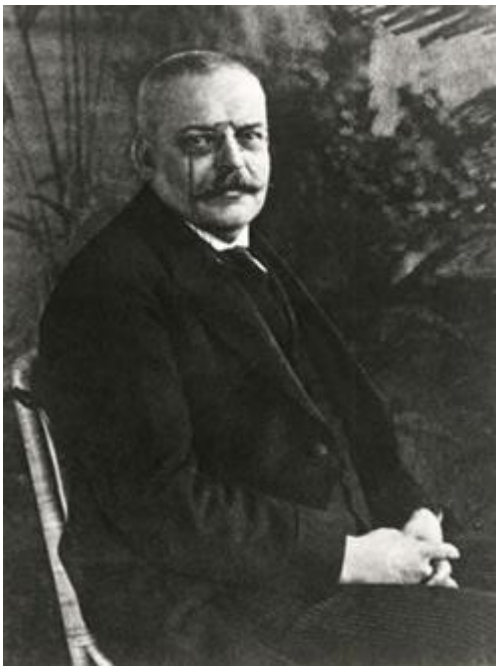


Figure 1: Alois Alzheimer

Alois Alzheimer obtient la permission de pratiquer une autopsie sur sa patiente. Il constate d'abord une grande atrophie de son cerveau, principalement au niveau du cortex, qui est impliquée dans la mémoire, le langage, le jugement et la pensée en général.

Deux types de « dépôts » anormaux apparaissaient à l'intérieur et entre les cellules nerveuses. En novembre 1906, lors de la 37e Conférence des psychiatres allemands à Tübingen, en Allemagne, Alzheimer décrit pour la première fois la « maladie particulière du cortex cérébral » de sa patiente.

La publication écrite de cette présentation suit en 1907, mais c'est seulement en 1911 qu'il va publier un article plus détaillé sur l'interprétation de ses observations.

A. Alzheimer mourut le 19 décembre 1915 à l'âge de 51 ans. Sa contribution à la neuropathologie est maintenant établie, sa plus grande réussite ayant été de mettre en relation les données de ses travaux anatomiques et cliniques, chose peu commune à son époque.

C'est sur des critères histologiques que la maladie a été définie par Alzheimer et ce sont encore au jour d'aujourd'hui les lésions histologiques post-mortem qui permettent d'affirmer le diagnostic avec certitude. Cette maladie est caractérisée par une détérioration progressive des capacités cognitives.[1]

Selon la définition de l'OMS, la MA est une « altération progressive de la mémoire et de l'idéation, suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie quotidienne, apparue depuis au moins 6 mois et en présence d'au moins un trouble suivant : langage, calcul, jugement, altération de la pensée abstraite, praxies, gnosies ou modification de la personnalité ».[2]

Il existe deux formes de la MA, une forme familiale (environ 5% des cas) et une forme sporadique (95% des cas).

Le cerveau du patient est victime d'un double processus de dégénérescence et d'inflammation, caractérisé par deux types de lésions locales participant à une lésion plus globale du cerveau : une accumulation de plaques Aβ amyloïdes (Figure 2) enchevêtrées et une hyperphosphorylation de la protéine tau provoquant une neurodégénerescence fibrillaire.

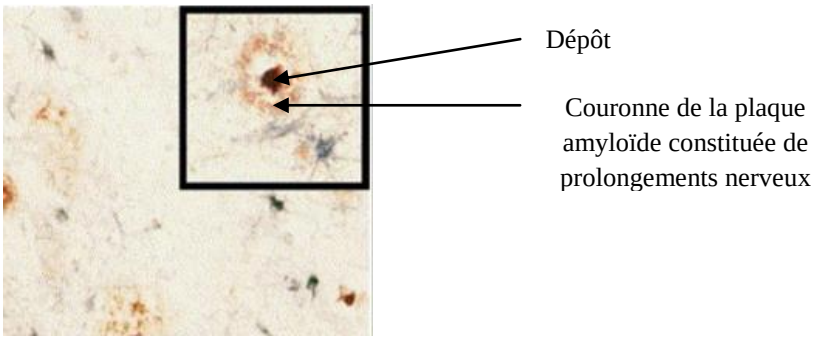


Figure 2: Plaque amyloïde

[1] DUBOIS B, FELDMAN HH, JACOVA C, et al, Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon, The Lancet, Oct 2010; 9:1118-27

[2] OMS, La démence, aide-mémoire Avril 2012, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/fr/ consulté le 09/12/2013

Les plaques d'amyloïdes

L'Amyloïde β (Aβ) est un peptide produit dans le cerveau. Son précurseur, la protéine transmembranaire βAPP (bêta-Amyloïde Precursor Protein) dont le gène correspondant se trouve au niveau du chromosome 21 est métabolisé selon deux voies (Figure 3[3]):

- Une voie non amyloïdogénique

- Une voie amyloïdogénique (ou maturation non physiologique de l'APP) au cours de laquelle l'APP est clivée de part et d'autre du peptide amyloïde β, via une β-sécrétase puis une y-sécrétase. Selon le site de clivage de la y-secrétase résultent 2 peptides amyloïdes neurotoxiques : le peptide Aβ1-42 et le peptide Aβ 1-40. L'Aβ1-42 est généralement plus toxique.

La voie amyloïdogénique n'est pas systématiquement synonyme de pathologie mais c'est le dérèglement de cette production qui est pathogène. C'est l'accumulation de l'amyloïde en raison d'une surproduction ou d'un défaut de production qui est pathologique. Cette accumulation peut alors se traduire par la modification du rapport Aβ 1-40 / Aβ 1-42.

[3] CHECLER F, ALVES DA COSTA C, PAITEL E. et al, Métabolisme du précurseur du peptide amyloïde et préséniles. Médecine/sciences, Vol.18.2002 Juin-Juillet ; 717-24.

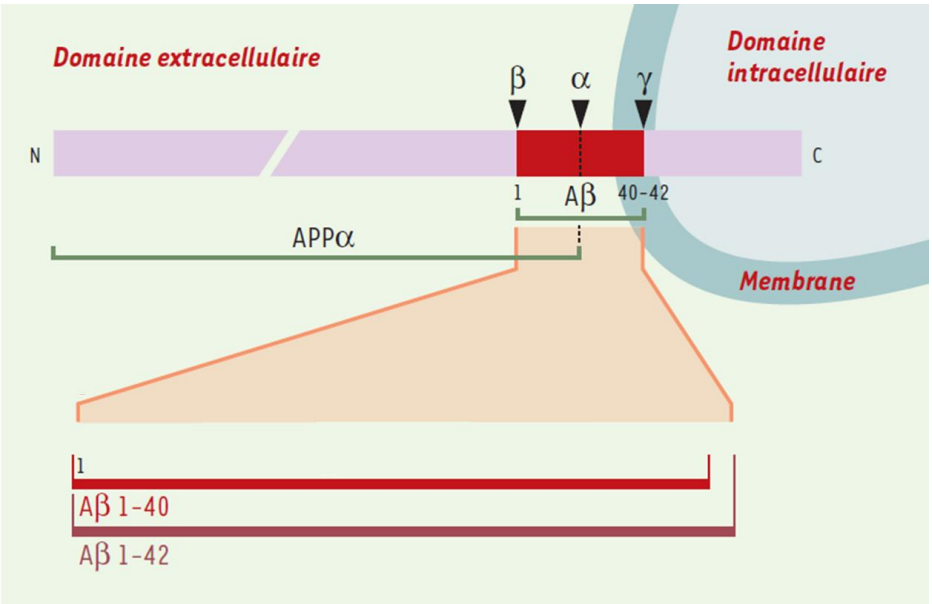


Figure 3: Voies non-amyloïdogénique et amyloïdogénique de maturation de la βAPP

La voie amyloïdogénique de maturation de l'APP (Apolipoproteine), consiste en l'action combinée de 2 secrétases : la β-secrétase et la γ-secrétase, aboutissant à la formation du peptide amyloïde β (Aβ).

L'hypothèse la plus communément admise aujourd'hui de la « cascade amyloïde » suppose que les dépôts de peptide Aβ sont à l'origine de la pathologie neurofibrillaire. Ces dépôts d'Aβ seraient toxiques et responsables des dysfonctions synaptiques et de la mort neuronale.

De nombreuses inconnues demeurent dans la neuropathologie de la MA et dans ses corrélations cliniques, notamment du fait de la rareté des études post mortem systématiques de patients atteints de MA et de sujets âgés normaux.

La dégénérescence neurofibrillaire : accumulation intracellulaire de protéine tau

La pathologie neurofibrillaire observée dans la MA est due à l'accumulation dans le neurone d'une protéine naturellement présente, la protéine tau.

Les protéines tau se fixent sur les microtubules (filaments du cytosquelette) et jouent un rôle physiologique important dans la stabilisation et le fonctionnement de ces derniers (transports des constituants cellulaire dans les axones, croissance des prolongements neuronaux..).

Dans la MA, mais aussi dans d'autres maladies « taupathies », le site de phosphorylation de la protéine peut faire l'objet d'une hyper-phosphorylation, donnant alors naissance à des protéines tau hyper-phosphorylées (P-tau), incapables de se lier aux microtubules.

Ces protéines P-tau s'agrègent en fibrilles, la présence de ces neurofibrilles intracellulaires provoque la dégénérescence, puis la mort neuronale.

Selon l'hypothèse amyloïde, les changements de la protéine tau et les dégénérescences neurofibrillaires consécutives à ces changements seraient provoqués par les concentrations toxiques en Aβ.[4]

1.1 Epidémiologie et impact économique de la Maladie d'Alzheimer

1.1.1 Dans le monde

La prévalence des démences neurodégénératives augmente, en particulier dans les pays émergents.

Il s'agit d'une priorité de santé et de soins sociaux pour de nombreux pays développés. Les gouvernements du Royaume-Uni, France, Norvège, Etats-Unis et la Corée du Sud ont récemment mis au point des plans ou des stratégies spécifiques.

L'augmentation du nombre de personnes âgées est particulièrement rapide pour la Chine, l'Inde, et l'Amérique latine.

En 2030, 65,7 millions de personnes vivront avec une démence, il y aura 115,4 millions de personnes concernées en 2050.

Aujourd'hui, environ deux-tiers des personnes atteintes de démences vivent dans des pays à revenus faibles et moyens[5] (Figure 4).

[4] BALLARD C, GAUTHIER S, CORBETT A, et al, Alzheimer's disease. Lancet. 2011 Mar 1; 0(5):2092-6.

[5] World Alzheimer report 2010, Alzheimer's disease international, http://www.alz.co.uk/research/worldreport

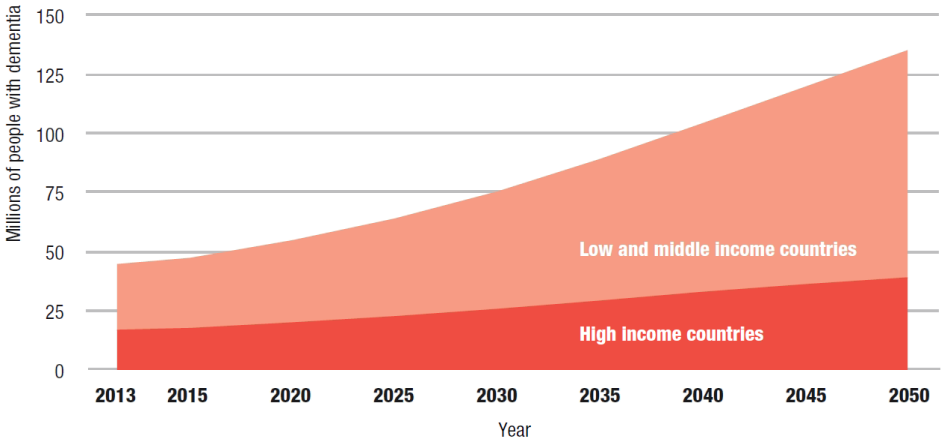


Figure 4: Croissance du nombre de patients déments à revenus moyens ou faibles et à revenus élevés[6]

Chaque année, 4,6 millions nouveaux cas de démences dans le monde devraient apparaitre, avec des chiffres qui doublent tous les 20 ans pour atteindre 81,1 millions d'ici à 2040.[7]

La sixième cause de décès aux États-Unis est due à la MA et c'est la cinquième cause de décès chez les Américains âgés de plus de 65 ans. Entre 2000 et 2008, la proportion de décès dues aux maladies cardiaques, accidents vasculaires cérébraux et le cancer de la prostate a diminué de 13%, 20% et 8%, respectivement, alors que la proportion de décès découlant de la MA a augmenté de 66%.

Environ 800 000 personnes atteintes de la MA vivent seules et presque la moitié d'entre elles n'ont pas de proches veillant sur elles.

Les personnes atteintes de démence vivant seules sont exposées à des risques qui dépassent ceux encourus par les personnes atteintes de démence et vivant avec d'autres personnes.

Les risques sont multiples : l'insuffisance de soins auto-administrés, la malnutrition, les chutes, l'errance, pouvant conduire à des morts accidentelles.[8]

[6] The global impact of dementia 2013-2050, http://www.alz.co.uk/research/GlobalImpactDementia2013.pdf, consulté le 20/01/2014

[7] MARTIN P, RENATA B, EMILIANO A, et al; The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis, Alzheimer & Dementia, Vol 9, Issue 1, January 2013, pages 63–75

[8] ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2012 Alzheimer's disease facts and figures, Alzheimer's & Dementia Volume 8, Issue 2, March 2012, Pages 131–168

En 2012, les coûts pour les soins de santé, soins de longue durée et les services de soins palliatifs pour les personnes ayant un âge supérieur à 65 ans atteintes de la MA et les autres démences était d'environ 200 milliards de dollars (les contributions des aidants ne sont pas comprises).

La prévalence des démences augmente de façon exponentielle avec l'âge dans chaque région, en doublant tous les 5,5 ans en Amérique et en Asie-Pacifique, tous les 5,6 ans en Asie de l'Est, tous les 6,3 ans en Europe occidentale et en Asie du Sud, et tous les 6,7 ans en Asie du Sud Est et en Australie.[9]

Dans le tableau 1, nous pouvons constater cette augmentation de la prévalence, la population totale de plus de 60 ans y est représentée.

Région	Population de plus de 60 ans (millions)	Estimation brute de la prévalence (%)	Nombre de personnes atteintes de démence (millions)			Augmentations proportionnelles (%)	
	2010	2010	2010	2030	2050	2010-2030	2010-2050
Asie	406,55	3,9	15,94	33,04	60,92	107	282
Europe	160,18	6,2	9,95	13,95	18,65	40	87
Amériques	120,74	6,5	7,82	14,78	27,08	89	246
Afrique	71,07	2,6	1,86	3,92	8,74	111	370
Monde	758,54	4,7	35,56	65,69	115,38	85	225

Tableau 1: Population de plus de 60 ans, estimation de la prévalence des démences, nombre estimé des personnes atteintes de démence et accroissements proportionnels[10]

1.1.2 En Europe

En Europe, l'impact socio-économique de la MA et des maladies apparentées a été estimé à 168 milliards d'euros en 2008 (dont 55% de coûts d'aide informelle apportée par les aidants) selon le groupe d'experts du projet EuroCoDe[11] (European Collaboration on Dementia).

[9] Alzheimer's Disease International, Coût actuel et futur et prévalence de la maladie d'Alzheimer et autres formes de démences, 2013

[10] Alzheimer's Disease International, Rapport mondial Alzheimer 2009

[11] WIMO A, JONSSON L, GUSTAVSSON A, International Journal of Geriatric Psychiatry, The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Eurocode project, Volume 26, Issue 8, pages 825-832, Aug 2011

1.1.3 En France

En France, les démences touchent 1 à 1.5% de la population, et 70% de ces personnes sont atteintes de la MA. En 2010, 1 million de personnes étaient atteintes de démences avec une incidence annuelle de 165 000 nouveaux cas. Le nombre de malades devrait atteindre 2 millions en France en 2020.[12]

Le rapport de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) estime le coût annuel moyen par patient à 22 098 €, dont 5 791 € de dépenses médicales et 16 307 € de dépenses médico-sociales (dont 55% à charge des familles).

Trois observations ont été faites suite à ces études :

- C'est au niveau médico-social que la collectivité dépense le plus et non au niveau médical,

- La part des dépenses de médicaments est limitée : 369 euros en moyenne, par patient et par an,

- C'est une maladie très couteuse pour le patient et son entourage : 12 146 € en moyenne resterait à la charge de la famille par an sur les 22 098 € cité plus haut. [13]

Les efforts pour développer des thérapies visant à améliorer la MA ont débuté depuis plusieurs années.
La recherche clinique, le domaine réglementaire ainsi que les politiques sont concernés pour identifier les besoins, les obstacles et les solutions à chaque étape du développement d'un médicament. L'une des plus grandes priorités est de mieux comprendre la physiopathologie des troubles liés à la MA et pour cela il est nécessaire d'élargir la recherche pour englober les domaines cardiovasculaires, métaboliques et les maladies inflammatoires, qui jouent également un rôle important dans le développement de la démence.

[12] La maladie d'Alzheimer en chiffres,
http://www.alzheimer-adna.com/Alz_/Alzheimer_Chiffres.html, Jun 2006

[13] Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, juillet 2005

Au-delà des malades eux-mêmes, les aidants familiaux et l'entourage sont souvent les secondes victimes. Face à cet enjeu de société, il a fallu agir à la fois pour les malades mais aussi pour leurs proches.

La réponse de l'Etat Français, est un « plan Alzheimer » présenté le 1er février 2008 par le Président de la République pour la période 2008-2012. Ce plan traduit un engagement politique tant envers les malades qu'envers leurs proches. Son objectif est de construire un parcours personnalisé pour chaque malade, depuis le diagnostic jusqu'à la prise en charge à domicile et le cas échéant en établissement.
Le plan Alzheimer 2008-2012 se décline en 44 solutions concrètes, étalées sur 5 ans, et financées à hauteur de 1.6 milliards d'euros, dont 1.2 milliards pour le volet médico-social[14].

Trois plans Alzheimer ont déjà été mis en place : 2001-2005, 2004-2007 et 2008-2012.

Lors de la journée mondiale de la MA en septembre 2013, les représentants du gouvernement français ont annoncé la mise en œuvre d'un nouveau plan : « maladies neurodegénératives », incluant la MA.
Ils font suite au dernier du rapport d'évaluation du troisième plan Alzheimer.

Quatre groupes de travail constitués d'experts du champ médical et médico-social et de chercheurs, sont en train d'être mis en place, afin d'identifier les mesures et les actions du futur plan :

1. Améliorer le diagnostic, la prise en charge précoce des affections, l'entrée dans la maladie,
2. Répondre aux besoins des personnes à chaque étape de la maladie et sur tous les territoires,
3. Adapter la société et accompagner l'évolution des pratiques dans une démarche respectueuse d'éthique, de qualité et de bientraitance,
4. Développer et structurer la recherche.[15]

[14]Dossier de presse, Réunion sur le plan Alzheimer 2008-2012, 01/02/2010

[15] Communique de presse de Mmes les ministres Touraine-Fioraso-Delaunay Journée mondiale de la maladie d'Alzheimer.21/09/2013

Ainsi, un nouveau plan vient d'être mis en place sur Alzheimer mais il est également ouvert à d'autres maladies dégénératives. Il s'inscrira dans la continuité du plan 2008-2012 et s'étendra de 2014 à 2019.

1.2 Facteurs de risque

La ou les causes de la MA ne sont pas encore connues, la plupart des experts s'accordent à dire que cette pathologie, comme la plupart des pathologies chroniques, serait probablement le résultat de multiples facteurs.

Les causes de la forme sporadique demeurent inconnues; des facteurs de risques ont été identifiés comme l'âge, les traumatismes crâniens et la diminution de la réserve de la capacité cérébrale. A l'inverse, certains facteurs comme l'activité physique, la réserve cognitive et la diététique seraient protecteurs.

1.2.1 Facteurs sociodémographiques et mode de vie

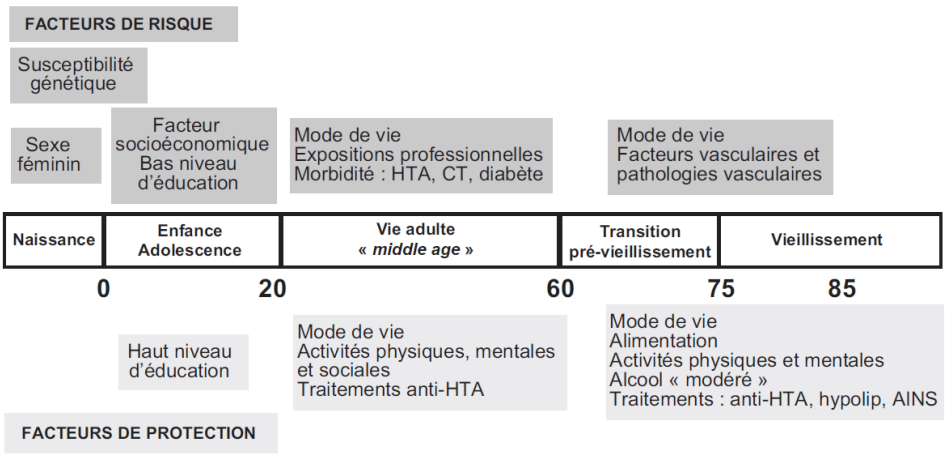


Figure 5: Schéma étiologique proposé pour la Maladie d'Alzheimer[16]

[16] FRATIGLIONO L, PAILLARD-BORD S, WINBLAD B, An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. Lancet Neurol. 2004; 3(6):343-53

Parmi les facteurs sociodémographiques, l'âge demeure le principal facteur de risque, lorsque la MA est diagnostiquée chez un sujet de moins de 65 ans, elle est considérée comme d'apparition précoce.

Les autres facteurs de risque qui ont été identifiés sont :

- Le **sexe** : la prévalence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes.
- Le **niveau d'éducation** : un bas niveau d'éducation (niveau d'étude atteint) serait associé à un risque plus important de développer la MA.
- Les **accidents vasculaires cérébraux** et d'autres maladies qui touchent le cerveau semblent également augmenter la survenu d'un déclin cognitif.
- Les **facteurs de risques cardiovasculaires** tel que l'hypertension artérielle (HTA), l'obésité, le tabagisme, le diabète ont également été reportés.[17]
- L'**alcoolism**e et d'autres problèmes de santé, notamment les pathologies neurologiques, sont des facteurs aggravants, avec des déclins 1,4 à 5 fois plus rapides chez les personnes concernées.

1.2.2 Génétique

Trois gènes sont impliqués dans les formes familiales précoces, associées à une transmission autosomique dominante (APP, préséniline 1, préséniline 2). Plusieurs associations génétiques ont été décrites dans les formes tardives. L'allèle APOEe4, présent chez 10 à 20 % de la population, multiplie le risque de MA par deux[18].

[17] LUCHSINGER JA, TANG M-X, SHEA S, MAYEUX R, Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. Neurology. 2004, 63(7):1187-92.

[18] LEUBA G, Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer, décryptage scientifique, http://www.futura-sciences.com/; consulté le 10/08/2014

Parmi les facteurs de risque ayant été cités dans la littérature, mais toujours débattus, nous pouvons citer l'exposition à l'aluminium et aux solvants organiques, les microtraumatismes crâniens à répétition ou une faible stimulation intellectuelle. [19]

1.3 Facteurs protecteurs

Les facteurs protecteurs comme la consommation régulière de vin rouge, les traitements anti-inflammatoires à base de substances non stéroïdiennes (AINS), le traitement hormonal substitutif, la consommation régulière d'anti-oxydants, le fait de vivre en couple, d'avoir une activité sociale, une activité physique (bricoler, jardiner, etc.), ainsi que la diversité et l'intensité des activités intellectuelles sont tout aussi discutés. [20]

- Le **contrôle de l'hypertension artérielle** (HTA) : la relation entre MA et l'HTA est établie. L'HTA aggrave la MA et pour certains, pourrait en être la cause. Des études ont montré que le traitement de l'HTA diminue le risque de développer la MA sans que l'on sache si le résultat est lié à l'effet direct des molécules ou au contrôle de l'HTA.[21]

1.4 Diagnostic

Le diagnostic de la MA exige un diagnostic clinique de démence avec une confirmation histopathologique *post-mortem*, mais de récents progrès dans le développement de biomarqueurs de la MA pourraient permettre un diagnostic à un stade précoce de la MA. En l'absence de marqueur biologique spécifique, le diagnostic clinique de la MA ne peut pas être un diagnostic de certitude.

[19] Dossier d'information Alzheimer réalisé en collaboration avec AMOUYEL P, consulté le 20/01/2014

[20] Maladie d'Alzheimer – Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux, facteurs de risque et facteurs de protection, chapitre 16, p 379

[21] MIIA K, EEVALIISA H, MIKKO P, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ 2001;322:1447–51.

1.4.1 Diagnostic clinique de probabilité

Aujourd'hui le diagnostic de probabilité de la MA est d'abord clinique. Il repose sur l'interrogatoire du patient et de l'entourage, et il permet de faire ressortir les troubles cognitifs, les troubles comportementaux et leurs incidences dans la vie quotidienne. Le diagnostic clinique repose sur les critères du DSM-IV. Pour les stades précoces, ces critères n'ont pas une spécificité suffisante, et ne permettent d'établir qu'un diagnostic probable. C'est un manuel publié par l'Association Américaine de Psychiatrie (AAP) qui inclut tous les troubles actuels reconnus de la santé mentale (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (Annexe 1) et du NINCDS-ARDA7 (Annexe 2) qui identifient les patients atteints de la MA mais déjà à un stade avancé. Le DSM V est sortie en Mai 2013.

Bien que des progrès importants aient été effectués pour comprendre et soigner cette maladie, il n'existe pas à ce jour de traitement curatif. Il est donc évident que le développement de nouvelles thérapies dans ce domaine est nécessaire.

1.4.2 Tests neurologiques et échelles

1.4.2.1 Le Mini Mental Status Examination (MMSE)

La perturbation de certaines activités quotidiennes constitue un marqueur sensible de la détérioration intellectuelle. Celles-ci peuvent être évaluées à l'aide d'échelles, en routine le MMSE (Mini Mental Status Examination) est l'examen le plus souvent utilisé (Annexe 3).

Le MMSE, est un test qui évalue l'orientation, la mémoire, l'attention, la concentration, la dénomination, la répétition, la compréhension, la capacité de créer une phrase entière et l'habileté à copier des polygones. Il est réalisable en 10 minutes environ. Le MMSE est une échelle de 30 points, le score le plus bas indiquant le plus de difficultés cognitives.

Cette batterie de tests, très simple, administrée en environ 10 minutes, n'est pas un outil de diagnostic. Il doit être utilisé lorsqu'il existe une plainte et que l'on veut évaluer rapidement les fonctions cognitives d'un patient. Si le MMSE confirme la possibilité d'une détérioration cognitive, il ne permet pas de s'affranchir d'un bilan neuropsychologique plus détaillé.

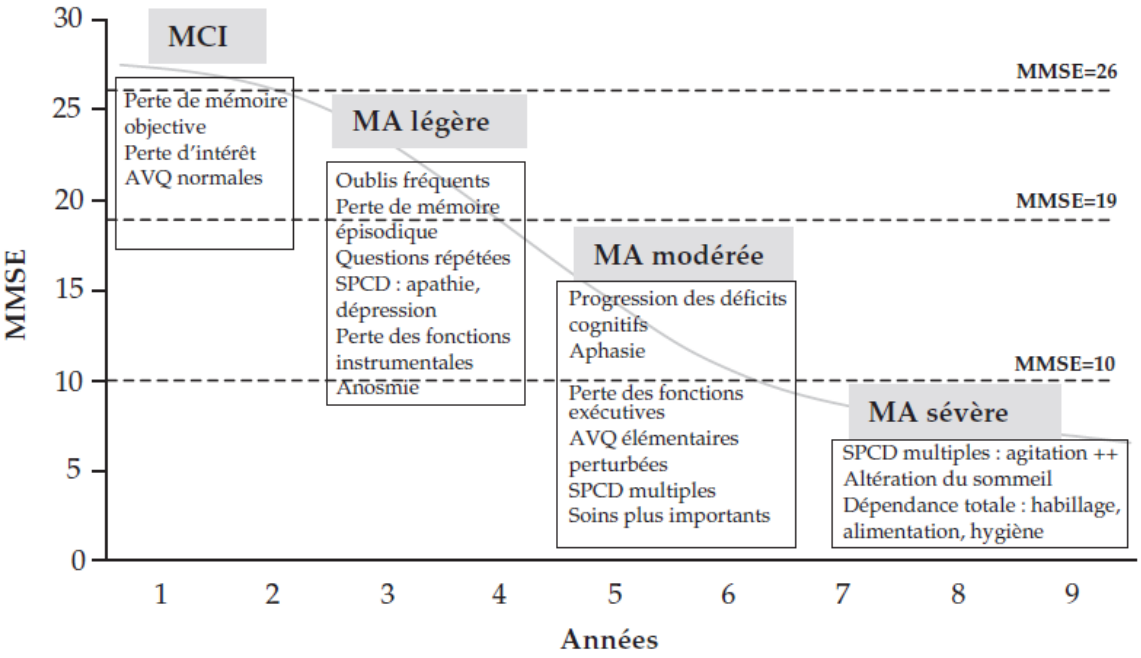


Figure 6: Progression des symptômes de la MA[22]

MMSE : Mini Mental State Examination ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; MA : Maladie d'Alzheimer ; AVQ : Activités de la vie quotidienne ; SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences

Le déclin cognitif ne serait pas linéaire dans le temps ni homogène. Il serait plus lent aux stades MCI et sévères de la maladie et plus rapide aux stades intermédiaires (modérés) comme le montre la figure 6.

Le MCI (Mild Cognitif Impairment) est un syndrome défini par l'association d'une plainte cognitive détectée par une évaluation neuropsychologique contrastant avec une autonomie préservée dans la vie quotidienne. Environ 50% de ces cas évolueront vers une MA. Mais tous les patients MCI n'évoluent pas vers une démence de type Alzheimer. Certains restent stables ou s'améliorent, d'autres progressent vers d'autres maladies neurodégeneratives ou non neurodégeneratives[23].

[22] Maladie d'Alzheimer – Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux, Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (d'après Feldman et Woodward, 2005), INSERM

[23] GAUTHIER S, REISHERG B, ZAUDIG M, et al. Mild cognitive impairment. The Lancet, Volume 367, Issue 9518, Pages 1262 - 1270, April 2006

Une étude prospective portant sur 289 patients atteints de la MA et 230 personnes âgées non démentes n'a pas réussi à prédire, au plan individuel, les patients qui auront un déclin cognitif lent ou rapide[24].

On considère comme « déclineur » rapide un patient qui perd 3 points par an ou plus au score de MMSE et un « déclineur » lent un patient dont le score au MMSE diminue de moins de 2 points par an. Selon les études, le score au MMSE diminue annuellement de 1,8 à 6,7 points.[25]

1.4.2.2 L'ADAS-cog

L'ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assesment Scale-cognitive) (Annexe 4) a été spécifiquement conçu pour mesurer les variations cognitives dans le cadre d'essais cliniques. Ce test clinique est utilisé pour démontrer l'efficacité des médicaments actuellement sur le marché, c'est une recommandation de l'EMA. C'est une échelle de suivi de l'efficacité. Elle est ciblée pour la MA et est organisée en 11 items: intelligibilité du langage oral, compréhension, manque du mot, rappel de mots, orientation, exécution, praxies, reconnaissance de mots, rappel de consigne...

Le score maximal est de 70. Plus il est élevé, plus les perturbations cognitives sont importantes.

La progression évaluée par l'ADAS-Cog ne semble pas non plus linéaire. Dans les essais cliniques, l'évolution du score sous placebo peut augmenter de 3,44 à 6,3 points par an; elle est plus rapide chez les patients au stade modéré (MMSE<18) qu'au stade léger (MMSE>18).

Les examens complémentaires permettent surtout d'éliminer certaines autres causes de démence ou d'apporter un argument supplémentaire à la suspicion de MA.[26]

[24] STORANDT M, GRANT M, MILLER JP. Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. Neurology. 2002; 59:1034-1041

[25] Maladie d'Alzheimer – Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux, Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer, INSERM

[26] SELLAL F, KRUCZEK, Maladie d'Alzheimer, 2ème édition 2007, édition Doins.

1.4.3 Diagnostic tardif

Les troubles neurologiques caractéristiques de la MA n'apparaissent pas brutalement, ils sont le résultat d'un processus lent et progressif dont les premiers stades peuvent passer inaperçus ce qui justifierait un retard du diagnostic de la MA.

Aujourd'hui, il n'existe pas de marqueurs biologiques ou para cliniques de la maladie. De plus, nos critères cliniques ne permettent pas un diagnostic précoce. Alors que les troubles cognitifs et comportementaux sont, suffisamment intenses pour retentir sur l'autonomie du patient.

Les justifications du diagnostic précoce sont en contrepartie nombreuses. La MA n'est pas d'emblée une démence. Le patient ne perd pas systématiquement tout son libre arbitre et tout son jugement. Connaitre le diagnostic précocement pourrait lui permettre de prendre des décisions utiles pour gérer l'avenir (choix des soins, d'une institution, rédaction du testament..), alors qu'il en est encore capable.

La connaissance du diagnostic à ce stade est pour le malade un droit lui permettant de conserver son autonomie. Sur le plan relationnel, il est également important pour les proches de savoir que leur proche est malade. Ceci permet de prévenir une mauvaise interprétation des signes de la maladie, qui peut aboutir dans certains cas à des conflits.

En effet, l'amnésie, si elle n'est pas encore reconnue, est volontiers perçue comme du désintérêt pour l'autre, de la négligence ou de la mauvaise foi, et l'apathie comme de la mauvaise volonté. Tous ces troubles, s'ils ne sont pas compris comme étant pathologiques, risquent de déboucher sur des réactions inappropriées de l'entourage.

L'annonce du diagnostic va permettre dans certains cas de déculpabiliser la famille et éviter le rejet du malade. Elle va permettre de préparer au mieux l'avenir avec la famille.

Mais dans d'autres cas selon la réaction de l'entourage, l'annonce du diagnostic peut modifier le support et la tolérance dont bénéficiait jusqu'ici le patient, ainsi que de contribuer à lui retirer certaines facultés, diminuer son autonomie et *in fine* aggraver ses troubles.

Il existe désormais une prise en charge médicamenteuse qui repose sur des traitements symptomatiques. La MA s'accompagne d'une perte neuronale progressive, on peut intuitivement supposer que de tels médicaments symptomatiques seront plus efficaces lorsqu'il reste encore de nombreux récepteurs neuronaux qu'au moment où la perte neuronale et donc la perte de récepteurs est majeure. En outre, la démarche thérapeutique dans les années à venir ne va certainement pas se limiter à des traitements symptomatiques.

Bien que la physiopathologie de la MA reste encore imprécise, dès à présent de nombreux essais cliniques sont et seront entrepris afin de ralentir l'évolution de la maladie. Cette approche curative ne trouve sa validité que si le diagnostic de la MA est porté tôt.

2 Thérapeutique actuelle

2.1 Les traitements sur le marché

Les traitements actuels ne sont pas curatifs mais peuvent aider à ralentir la progression symptomatique de la maladie.
Actuellement quatre médicaments sont disponibles sur le marché. Leurs molécules agissent en empêchant la destruction des neuro-transmetteurs.
Sous essais contrôlés, il a été montré une amélioration modérée mais significative des fonctions cognitives, des activités quotidiennes et du jugement global porté sur le patient, par ses proches et le médecin.

Les traitements actuels sont des inhibiteurs de l'acétylcholine :
L'Aricept® (donepezil), le Reminyl® (galantamine), l'Exelon® (rivastigmine).
Et il existe également un antiglutamate (antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate) : l'Ebixa® (mémantine).

2.1.1 Les inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase

Ce sont les premiers médicaments ayant eu une indication pour la MA. Les lésions observées concernent préférentiellement les neurones cholinergiques. Ils interviennent dans le processus de mémoire en transmettant les informations aux neurones voisins par l'intermédiaire de l'acétylcholine (ACh).

Les symptômes seraient alors diminués en stimulant les neurones encore intacts et cette stimulation passerait par une augmentation d'acétylcholine dans le cerveau. L'acétylcholine est dégradée par une enzyme : l'acétylcholinestérase.

Les traitements actuels utilisent des inhibiteurs de cette enzyme. Ils sont efficaces surtout dans la phase débutante, lorsqu'il reste encore des récepteurs à l'acétylcholine.

Ces médicaments peuvent avoir des effets secondaires comme par exemple : des nausées, des vertiges, des vomissements, des douleurs abdominales, des maux de têtes…et entrainent parfois une anorexie avec une perte de poids.

Ces effets indésirables sont principalement observés en début de traitement ainsi que lors d'un changement de dosage. C'est pourquoi il est nécessaire d'augmenter progressivement les doses.

Le donépézil

En novembre 1996, le donepezil ou ARICEPT, un inhibiteur sélectif et réversible de l'ACh a été autorisé par la FDA (Food and Drug Administration) et en septembre 1997, il a reçu son AMM en France. Il a été commercialisé par le Laboratoire Esai sous le nom commercial ARICEPT.
Son indication est limitée au traitement symptomatique de la MA dans ses formes légères à modérément sévères.
Les différentes formes et dosages disponibles en France sont:

- ARICEPT 5 mg, comprimés pelliculés et comprimés orodispersibles
- ARICEPT 10 mg, comprimés pelliculés et comprimés orodispersibles

Le donepezil doit être pris une fois par jour à la dose de 5mg, le soir avant le coucher. Cette posologie doit être maintenue pendant un mois. Après 1 mois de traitement, la dose peut être augmentée à 10 mg/jour en fonction de l'évaluation des premières réponses cliniques au traitement.[27]

La rivastigmine

La rivastigmine a reçu son AMM en 1998 en France et dans de nombreux pays européens. Il est commercialisé par le laboratoire Novartis sous le nom d'EXELON.

[27] Issue du RCP, Vidal 2014

Plusieurs formes d'administration existent : comprimé, gélule, solution buvable ou patch.

Pour les comprimés ou les gélules, le traitement doit être instauré à une dose de 5mg administré le soir pendant au moins un mois, durée au bout de laquelle le médecin évaluera les premières réponses cliniques aux traitements. Le médecin pourra alors augmenter la dose à 10mg, qui est la posologie quotidienne maximale recommandée.[28]

La Rivastigmine facilite la neurotransmission cholinergique, en ralentissant la dégradation de l'ACh libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel.

La galantamine

C'est le dernier anticholinestérasique ayant obtenu l'AMM (en 2000 et 2005 pour la forme à libération prolongée), commercialisé par Janssen. La galantamine (REMINYL) est un inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'ACh. Elle potentialise l'action intrinsèque de l'ACh sur les récepteurs nicotiniques. Il en résulte une augmentation de l'activité du système cholinergique associé. Ce médicament existe sous forme de comprimés ou de solution buvable.

La galantamine nécessite une recherche de doses par paliers successifs (augmentation tous les mois) sous couvert de tolérance essentiellement digestive, avec une posologie initiale de 8 mg/j, et maximale de 24 mg/j.[29]

2.1.2 Les antagonistes glutaminergiques

Une seconde approche pour traiter la MA est le blocage de la transmission glutaminergique. Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur principal du système nerveux central. Celui-ci serait impliqué dans la MA, en activant de manière excessive des récepteurs au acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA), ce qui a comme conséquence une entrée et une accumulation intracellulaire de Ca^{2+} engendrant la mort neuronale. Cette approche suggérerait que des antagonistes des récepteurs NMDA, des molécules capables de bloquer l'effet du glutamate, pourraient être neuroprotecteurs. Cette hypothèse a conduit au développement et à l'utilisation en clinique de la mémantine EBIXA®. L'EBIXA® est indiqué dans les formes modérément sévères à sévères de la MA.

[28] Issue du RCP vidal 2014

[29] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) : Répertoire des Médicaments, Réminyl.

Le laboratoire Lunbeck a obtenu l'AMM pour l'EBIXA en 2002, puis une extension d'indication en 2005 et 2007[30].

La posologie de 5 à 10mg doit être progressivement augmentée durant 4 semaines.

2.1.3 Recommandations de l'utilisation des traitements

Ces traitements peuvent engendrer une amélioration de l'état du patient, en augmentant ses capacités d'attention et d'autonomie. Généralement, on observe un ralentissement dans l'évolution de la maladie et une diminution de certains troubles du comportement. Les traitements actuellement disponibles comportent des effets secondaires le plus souvent gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) mais peuvent aussi provoquer des crampes musculaires ou une bradycardie. Le médecin peut donc être amené à prescrire d'autres médicaments pour réduire ces effets indésirables[31].

Selon les recommandations, le choix du traitement peut être adapté selon la valeur du MMSE (Tableau 2). Ce sont tous des traitements symptomatiques, avec des problèmes de tolérance, et leur efficacité est remise en cause par les autorités (avec beaucoup de non répondeurs et une efficacité limitée dans le temps).

Stade de la maladie	Traitement
MMSE > 20 : (stade léger)	Inhibiteur de l'Acétylcholinestérase
10 < MMSE < 20 : (stade modéré)	Inhibiteur de l'Acétylcholinestérase ou Antagoniste des récepteurs NMDA
MMSE < 10 : (stade sévère)	Antagoniste des récepteurs NMDA

Tableau 2: Prise en charge médicamenteuse dans la maladie d'Alzheimer[32]

[30] European Medicine Agency, EBIXA
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/- _Product_Information/human.pdf

[31] France Alzheimer, Article du 23/10/2012, http://www.francealzheimer.or, consulté le 17/02/2014

[32] FCMRR, Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des pathologies apparentées, Recommandations, Février 2012

En raison de l'efficacité limitée des traitements et de l'absence de traitements appelés « disease modifyer », c'est-à-dire les traitements curatifs qui ont un impact direct sur la maladie, peu de solutions sont actuellement disponibles pour traiter les patients atteints de la MA.

La Commission de la Transparence (CT), en charge de l'évaluation des médicaments au sein de la Haute Autorité de Santé (HAS), a conclu à un intérêt thérapeutique faible des médicaments de la MA. Consciente du problème de santé publique majeur que représente cette maladie et la détresse de l'entourage des malades, la HAS a rappelé que la prise en charge de cette maladie ne devait pas se limiter à une prescription médicamenteuse mais doit être globale.

La commercialisation des quatre médicaments a donc été réévaluée en 2011: Ebixa®, Aricept®, Exelon® et Reminyl®.
Le rapport entre l'efficacité de ces médicaments et leurs effets indésirables est jugé faible par la CT:
- Des effets au mieux modestes : une efficacité versus placebo principalement établie sur la cognition à court terme et dont la pertinence clinique reste discutable,
- Un risque de survenue d'effets indésirables pouvant nécessiter l'arrêt du traitement (troubles digestifs, cardiovasculaires et neuropsychiatriques notamment),
- Un risque accru d'interactions médicamenteuses du fait de la polymédication habituelle chez les patients âgés.

La CT considère qu'il n'y a pas de différence de tolérance et d'efficacité entre les quatre médicaments et qu'ils apportent un service médical rendu faible (SMR) [33] et pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR niveau V).

La mise sur le marché d'un nouveau médicament ainsi qu'une prise en charge globale reste primordiale.

[33] Rapport HAS, bon usage du médicament, Place des médicaments du traitement symptomatiques de la maladie d'Alzheimer, Mars 2012

2.2 Prise en charge hors traitements pharmacologiques

En complément de l'approche médicamenteuse, différentes approches sont utilisées dans la prise en charge des patients atteints de démence. En effet, en l'absence de traitements médicamenteux curatifs, il s'avère important de mettre à la disposition du malade d'autres types de prise en charge.

Le plan Alzheimer 2008-2012 a permis de développer des maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades Alzheimer (MAIA) en France. Elles visent à améliorer l'accueil, l'orientation et la prise en charge des malades atteints de la MA ou d'une maladie apparentée et des personnes âgées en perte d'autonomie.
Le but de la création de ces endroits est de mettre fin aux difficultés rencontrées par les malades et leurs familles face à de nombreux services présents en France mais n'aboutissant pas à une prise en charge coordonnée.

Les expérimentations ont par ailleurs montré que le bénéfice des MAIA ne se limite pas seulement aux malades Alzheimer mais que sur les territoires couverts par une MAIA, l'intégration des services disponibles bénéficie à l'ensemble des personnes âgées.

En 2012, 148 MAIA étaient accessibles, le but étant d'en ouvrir 400[34].

Parallèlement à la création de ces nouvelles structures, la formation des aidants familiaux, qui constitue une réponse directe et efficace aux besoins de l'entourage, est l'autre avancée incontestable du plan Alzheimer. En 2010, les associations France Alzheimer avaient ainsi proposé 400 actions de formation à plus de 4 000 proches de malades.

L'agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux a publié des recommandations en Février 2009.
Ces recommandations de bonnes pratiques professionnelles s'inscrivent dans le cadre des mesures du plan Alzheimer 2008-2012[35].

[34] France Alzheimer, MAIA, un dispositif encore méconnu des familles, avril 2013, http://www.francealzheimer.org/maia-dispositif-encore-m%C3%A9connu-familles/710 consulté le 15/09/2014

[35] Plan alzheimer 2008-2012, mesure numéro 2 : http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/mesure-no2.html

Ces recommandations portent sur le soutien des personnes atteintes d'une MA ou apparentée, quels que soient l'âge et le degré de sévérité de la maladie.

L'objectif est de permettre une meilleure qualité de vie pour les personnes atteintes de la MA.
Dans ce sens, l'accompagnement en établissement médico-social a pour but d'après les recommandations de bonnes pratiques professionnelles:
« - De préserver et/ou maintenir l'autonomie de la personne, dans les choix et actes de la vie courante comme dans les décisions à prendre,
- De mettre en place des mesures préventives et thérapeutiques des troubles psychologiques et comportementaux,
- D'assurer à chaque personne un accès à des soins de qualité, sans discrimination liée à l'âge ou aux troubles cognitifs,
- De soutenir les proches en fonction de leurs attentes, de les aider à maintenir du lien avec le malade et de leur proposer une participation active au projet personnalisé ».[36]

Il est recommandé d'encourager les personnes à continuer de stimuler leurs envies de sortir afin de maintenir le lien avec le monde extérieur, les interactions sociales et d'encourager l'autonomie, par exemple en leur laissant la liberté de faire leurs achats. Il peut être proposé aux personnes d'avoir sur elles un numéro de téléphone à appeler en cas de problème.

Selon la HAS, l'approche non pharmacologique de la MA a pour objectif :
- d'améliorer les fonctions cognitives, l'humeur, les troubles du comportement,
- réduire le stress lié à la maladie et les causes du stress,
- préserver le plus longtemps possible l'autonomie fonctionnelle (se nourrir, se laver…),
- préserver le plus longtemps possible les liens et échanges sociaux,
- maintenir et améliorer la qualité de vie,
- retarder le passage en institution,

[36] Recommandations de bonnes pratiques professionnelles, le questionnement éthique dans les établissements et services sociaux et médico-sociaux, Anesm, juin 2010

- aider, soulager et préserver la santé mentale et physique des aidants[37]. »

Il existe plusieurs catégories d'interventions non pharmacologiques avec pour but des stimulations différentes :

- La stimulation cognitive : cette technique permet une stabilisation ou une amélioration de certaines fonctions cognitives comme la mémoire, le langage, et l'orientation spatio-temporelle grâce à un entraînement.
Les moyens utilisés sont entre autres des séances d'orthophonie, d'ergothérapie ou de psychothérapie.[38]

- La stimulation sensorielle est utilisée dans le but de réduire le stress, l'angoisse des patients, les troubles du comportement, l'amélioration du confort et de la qualité de vie des malades qui peuvent exister selon l'évolution de la maladie. Des outils comme l'aromathérapie, la musicothérapie, les massages sont privilégiés dans cette approche.

Différentes études ont signalé les bénéfices thérapeutiques de l'aromathérapie dans les cas d'agitation chez les personnes souffrant de la MA dans une étape avancée sans entrainer d'effets indésirables ou secondaires. [39]
La lavande et la citronnelle sont deux huiles essentielles recommandées pour tranquilliser les patients souffrant de la MA.
Des substances appelées terpines présentes dans ces huiles essentielles ont des effets cholinergiques semblables aux spécialités pharmaceutiques telles que Aricept® (Donepezil), Reminyl® (Galantamine) et Exelon® (Rivastigmine). [40]

[37] HAS, Recommandation de bonne pratique : Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostique et prise en charge, dec 2011

[38] CHAUSSON C, La stimulation cognitive,
http://www.stimulationcognitive.fr consulté le 15/09/2014

[39] JIMBO D, KIMURA Y, TANIGUCHI M, Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease, Psychogeriatrics. 2009 Dec;9(4):173-9.

[40] www.naturalexis.com, consulté le 08/03/13

- La stimulation de l'activité motrice permet de lutter contre toutes les formes d'inactivité du malade. L'activité physique peut induire des changements physiques chez les personnes âgées en général et permet d'améliorer leurs fonctions cognitives. Les promenades, les exercices d'étirements par exemple, ont pour but d'améliorer l'autonomie physique de la personne.[41]

En conclusion, il parait important de stimuler l'activité cérébrale en lisant, en faisant des mots croisés, des mots fléchés ou des exercices de logique, en écoutant la radio. Il est également conseiller de pratiquer du sport et d'être actif socialement.

La médecine douce est aussi utilisée pour prévenir ou retarder la MA. On peut faire appel à la phytothérapie et plus précisément au ginkgo. Cette plante possèderait des vertus anti-oxydantes et stimulerait la mémoire. Il peut être consommé parallèlement à un traitement classique tel que les anti-cholinestérasiques[42].

Certaines personnes consomment de l'huile d'onagre qui est riche en acides gras essentiels[43]. Le thé noir ou vert japonais, le curcuma ou encore la lécithine de soja à disperser sur les plats amélioreraient également la fonction cognitive bien qu'aucune étude ne le démontre.

Pour prévenir la MA, il serait également conseillé de consommer un maximum de légumes et de fruits frais, ces derniers renfermant une forte teneur en antioxydants.
Parmi les aliments à privilégier pour prévenir la MA, on peut aussi citer les poissons gras, riches en oméga-3, les fruits secs, les céréales complètes ou encore l'huile d'olive[44].

---

[41] Maladie d'Alzheimer et EFT pour les aidants et les aidés,
http://alzheimer-aidants-aides-eft-a-portee-de-tous.com/ consulté le 15/09/2014

[42] KALRA L., Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. Neurology. Apr 2014 1;82(13):1192

[43] BARNARD D, I.BUCH A, Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease, Neurobiology of aging, Jul 2013

[44] FREUND-LEVI Y, VEDIN I, HJORTH E, Effects of Supplementation with Omega-3 Fatty Acids on Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Alzheimer's Disease: The OmegAD Study. J Alzheimers Dis. 2014 Jan 1;42(3):823-31.

2.3 Rôle de l'entourage, famille, association de patients

2.3.1 Les différents stades de la maladie

Pour la famille et les proches, devenir aidant auprès d'une personne souffrant de la MA n'est pas une tâche évidente. Ce changement de rôle est souvent involontaire et imposé. La famille, l'aidant, et le patient vont souvent passer par plusieurs étapes dans l'acceptation de la maladie.

Les différentes étapes d'acceptation de la MA par l'aidant sont les suivantes :

- Le déni : À ce stade, l'aidant essaye de se convaincre que les symptômes sont reliés au vieillissement naturel seulement et non à la MA, que le médecin a dû faire une erreur.
- La colère : L'aidant éprouve de la colère envers tout ce qui confirme le diagnostic de la MA : envers le système, le médecin, le malade, l'entourage du malade…
- La négociation : À cette étape, l'aidant essaye par tous les moyens de retarder le processus de la maladie, il recherche des solutions pour changer la situation.
- La dépression : A ce stade, l'aidant c'est rendu compte que l'évolution de la maladie est incontournable, et qu'aucun traitement curatif n'existe.
- L'acceptation : À ce stade, les émotions vécues par l'aidant sont parfois paradoxales. Il a l'espoir que la maladie se termine au plus vite, et de l'autre, il appréhende la perte du malade[45].

2.3.2 Rôle de la famille, de l'aidant et des associations de patients

A l'heure actuelle, les deux tiers des personnes âgées dépendantes de plus de 60 ans résident à domicile, chez elles ou dans leur famille et peuvent bénéficier d'une aide familiale et professionnelle. Dans quatre cas sur dix, l'aide n'est apportée que par la famille. Si ce mode de prise en charge présente des avantages matériels et financiers, ce n'est pas toujours facile à vivre

[45] Institut universitaire en santé mentale, Maladie d'Alzheimer : conseils pour la famille, http://www.douglas.qc.ca/info/alzheimer-conseils-famille, consulté le 24/09/2014

pour l'entourage. D'après les données de l'enquête PAQUID[46] (cohorte constituée en 1988 avec pour objectif principal l'étude épidémiologique du vieillissement cognitif et fonctionnel de la population générale, notamment l'épidémiologie de la MA et des maladies apparentées, mais aussi l'épidémiologie de la dépendance du sujet âgé), six patients sur dix souffrant de la MA vivent à domicile. La prise en charge des malades atteints de la MA est une réalité difficile à vivre au quotidien. L'entourage est souvent tiraillé entre deux discours qui portent à la fois sur son rôle primordial dans la prise en charge de la personne et les difficultés auxquelles ils sont soumis. Cette maladie n'est pas sans conséquence sur la vie même des aidants. En effet, l'entourage est également touché par l'isolement incontournable et souvent l'épuisement.

Une étude a montré que la moitié des personnes de l'entourage du malade se trouvait gêné ou avait un sentiment d'embarras vis-à-vis de la MA, ce qui peut conduire à une exclusion volontaire de la vie sociale. L'étude menée par Anne Dehaeze, pour la Fondation Médéric Alzheimer, sur la vie sociale des personnes atteintes de troubles cognitifs de type Alzheimer montre également que la famille vit souvent dans un sentiment de honte de la maladie, elle tient son parent caché et se cache, lui aussi, d'où des situations fréquentes d'isolement à domicile avec des couples « inséparables » aidant-aidé en grande souffrance psychologique et en grande solitude[47].

Divers termes sont utilisés pour nommer les proches des patients atteints de la MA, on parle d'aidant naturel, d'accompagnant, d'aidant informel ou encore de personne-soutien.
Lors des essais cliniques sur la MA, il y a la plupart du temps la nécessité d'avoir un aidant lors des visites. L'aidant ou l'informant est alors définit comme une personne qui doit passer au minimum 10 heures par semaine avec le patient.
Selon la définition de la HAS, « les aidants dits naturels ou informels sont les personnes non professionnelles ou professionnelles (infirmières...) qui viennent en aide à titre principal, à une personne dépendante de leur entourage pour les activités de la vie quotidienne ». Cette aide régulière peut être prodiguée de façon permanente ou non et peut prendre plusieurs formes, comme les soins, l'accompagnement à la vie sociale et le maintien de l'autonomie, les démarches

[46] AMIEVA H, JACQMIN-GADDA H, ORGOGOZO JM, The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study Brain. 2005 May;128(Pt 5):1093-101. Epub 2005 Mar 17

[47] DEHAEZE A, quelle vie sociale pour les personnes atteintes de troubles cognitifs ?, Fondation Médéric Alzheimer, Juillet 2003

administratives, la coordination, la vigilance permanente, le soutien psychologique, la communication, les activités domestiques…

Un ou plusieurs aidants peuvent être amenés à intervenir auprès d'une personne atteinte d'une MA ou d'une maladie apparentée tout au long de l'évolution de sa maladie.[48]

Certaines études [49] ont montré qu'une mauvaise prévision des besoins du malade pouvait mener à des situations dramatiques chez l'aidant que ce soit sur le plan de sa santé physique ou psychologique, ces difficultés peuvent même envahir son cadre familial ou amical.

La surveillance de chaque instant, la mise en place permanente de solutions nouvelles, la répétition des conflits avec le malade, la difficulté émotionnelle de constater l'évolution de la maladie, ne favorisent pas la prise de recul sur la maladie par l'aidant.

La santé de l'aidant doit autant être prise en compte que celle du malade. Le dépistage de l'épuisement de l'aidant peut être fait par l'utilisation d'échelles spécifiques comme la ZBI (Zarit Burden Inventory) (Annexe 5).

La ZBI est une échelle dont le score s'étend de 0 à 88, il s'agit d'une des échelles les plus utilisées pour évaluer le fardeau de l'aidant des personnes ayant une démence. Elle contient 22 questions qui sont posés à l'aidant, celui-ci doit déterminer à quelle fréquence il lui arrive de ressentir différentes émotions vis-à-vis de la personne qu'il aide. Les réponses sont distribuées sur une échelle de 5 points (0=jamais; 4=presque toujours). Le score final permet d'identifier si le fardeau est d'absent à léger, léger à modéré, modéré à sévère ou sévère.

Des études[50] font apparaître un danger réel : il existe 60% de surmortalité chez les personnes en charge d'un malade d'Alzheimer. Il est donc plus que nécessaire de bien réfléchir au plan d'aide et de s'entourer de professionnels pour organiser au mieux les interventions de l'aidant en respectant des pauses, des moments de répits, des interventions d'auxiliaires de vie ou d'aide soignantes.

[48] Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : suivi médical des aidants naturels, HAS, Service des bonnes pratiques professionnelles, Février 2010

[49] INPES, Enquête quantitative auprès de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de leurs aidants familiaux, Présentation des résultats d'étude pour les aidants familiaux, 2009

[50] SCHULZ R, BEACH SR, Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. JAMA 1999;282(23):2215-9.

L'accueil de jour dans des unités Alzheimer constitue une alternative très recommandée pour permettre à l'aidant familial de se reposer.[51]

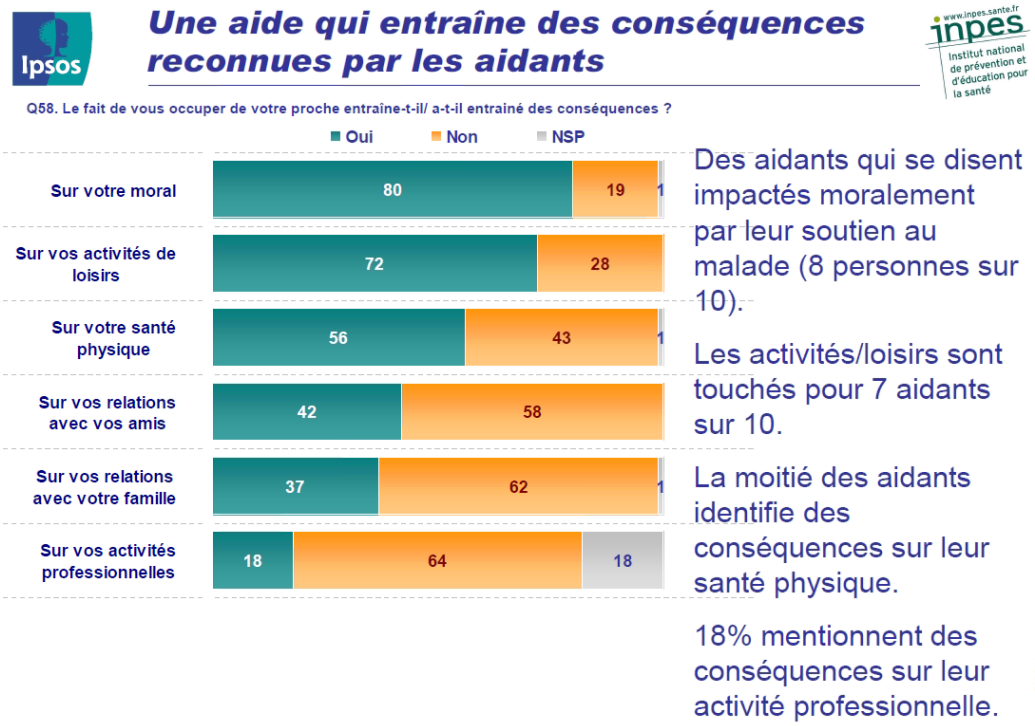


Figure 7: Résultats d'une étude menée par l'INPES sur les aidants Alzheimer[52]

Le travail quotidien de l'aidant est souvent épuisant sans que celui-ci ne s'en rende compte (Figure 7). Au-delà des efforts physiques, l'absence de pause, la vigilance de chaque instant, les rythmes de vie parfois chaotiques du malade, fatiguent aussi bien l'organisme que le psychisme de l'aidant et peuvent le mettre dans une situation de forte anxiété ou de dépression. [53]

[51] Plan Alzheimer 2008-2012, Mesure numéro 3 : Amélioration du suivi sanitaire des aidants naturels, www.plan-alzheimer.gouv.fr/mesure-no3.html consulté le 19/08/2013

[52] INPES, Enquête quantitative auprès de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de leurs aidants familiaux, Présentation des résultats d'étude pour les aidants familiaux, 2009

[53] Les aidants face à la maladie d'Alzheimer : une situation à risque, www.amelis-services.com/Les-Aidants-face-a-la-maladie-d consulté le 11/02/2013

La formation des aidants familiaux est une nouvelle formule de soutien offerte à tous les accompagnants d'une personne pour laquelle un diagnostic de MA ou de maladie apparentée a été posé. Cette action de formation, financée par le plan Alzheimer et dispensée par France Alzheimer, a démarré en novembre 2009 et se déploie à travers toute la France en s'appuyant sur un réseau de 106 associations départementales. La formation est gratuite pour les aidants. Depuis 2011, cette formation a également été proposée par d'autres organismes ou sur internet. Sur le site de France Alzheimer par exemple, il y a un espace de formation pour les aidants. [54]

Ces formations ont pour but de mieux connaître la maladie, de s'informer sur les aides à leurs dispositions, et permettent de donner des conseils pour améliorer l'accompagnement de la personne malade. Cela permet à l'aidant d'éviter les situations d'épuisement. L'affichage dans les officines permet de communiquer sur ces diverses formations, conférences… (Figure 8).

Figure 8: Affiche pour une formation des aidants Alzheimer

[54] Mesure numéro 2 du plan Alzheimer, Consolidation des droits et de la formation des aidants, www.plan-alzheimer.gov consulté le 12/02/2013

2.4 Rôle des professionnels de santé

Les pharmaciens interviennent à tous les niveaux :

- Niveau hôpital/ recherche
- Niveau industriel
- Niveau officinal

Les professionnels de santé recherchent de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur les découvertes fondamentales de la neurobiologie ainsi que des recherche de marqueurs pour un diagnostic précoce de la maladie, nouveaux médicaments plus actifs et mieux tolérés mais également à l'aide de conseils à l'officine.

L'aide apportée au patient et aux aidants (le plus souvent le conjoint et sa famille proche), notamment pour le maintien à domicile très souhaité par les malades, doit concerner aussi les professionnels paramédicaux et médico-sociaux.

2.4.1.1 Pharmacien d'officine

Dans une maladie qui va toucher 1 million de Français, les pharmaciens d'officine sont des acteurs de première ligne avec plus de 4 millions de personnes qui fréquentent chaque jour les officines.
Le pharmacien d'officine a un rôle primordial dans la lutte contre la maladie et l'accompagnement des familles des malades: il délivre des médicaments associés à des conseils thérapeutiques, mais également des conseils pratiques sur l'amélioration de la qualité de vie et des renseignements administratifs.[55]
Comme il en existe déjà pour d'autres maladies chroniques (diabète, maladie cardiovasculaire..) des affiches sont adressées aux pharmacies pour attirer l'attention du patient et de son entourage sur la maladie et l'intérêt de la dépister « le moins tard possible », puisque le dépistage précoce n'est pas encore disponible (Figure 9).

[55] Bulletin de l'ordre 399, DREUX C, Les pharmaciens ont-ils un rôle à jouer dans le plan Alzheimer 2007-2012 ? Juin 2008

Figure 9: Brochure d'information

Ces affiches conseillent aux patients inquiets des pertes de mémoire et à leurs aidants de consulter leur médecin ou leur pharmacien. Elles peuvent être affichées au niveau des vitrines des pharmacies pour qu'elles soient visibles par le public.

Des brochures d'information sont également mises à la disposition du public.

Elles comportent surtout des informations pratiques en particulier sur les structures spécialisées pour les malades ou s'adressent également aux aidants (Figure 10).

Figure 10: Guide pratiques des aidants familiers

2.4.1.2 Industrie pharmaceutique

Aujourd'hui de nombreuses molécules sont développées par les industries pharmaceutiques, on dénombrait 72 molécules en avril 2011. 90% de celles-ci visaient comme cible thérapeutique le peptide Aβ, les 10% restants regroupaient un grand nombre de cibles thérapeutiques différentes. Pour l'instant, toutes ces stratégies ont échoué lors de leur développement et n'arrivent donc pas sur

le marché. En effet, il existe de nombreux obstacles lors du développement de ce type de traitement.

En 2008, quatre industries internationales se sont impliquées dans la création et le développement de la Fondation de coopération scientifique sur la MA et maladies apparentées. Trois laboratoires français : Sanofi-Aventis, IPSEN et Servier, et un américain Merck Sharp & Dohme-Chibret (MSD) font partis de cette fondation. Ils se sont notamment investis dans la mise en œuvre du plan de lutte contre la MA, décidé par l'ancien Président de la République Nicolas Sarkozy. Le premier conseil d'administration de la Fondation s'est tenu en novembre 2009.

Selon l'article 1 des statuts de la fondation : « Elle a pour but de coordonner et d'animer l'effort national de recherche médical et médico-sociale, tant public que privé, dans le domaine de la MA et des maladies apparentées, de favoriser, d'inciter et de développer les recherches dans ce domaine, en promouvant les interactions entre les différentes disciplines, pour accélérer la compréhension des mécanismes de survenue de la maladie, le développement des tests diagnostics et d'approches thérapeutiques et préventives ainsi que la connaissance de l'impact des modalités d'accompagnement des malades et de leurs familles ». [56]

D'après le rapport d'évaluation du plan Alzheimer, la fondation a joué un rôle majeur en finançant plusieurs actions du plan, elle a également contribuées à la mobilisation des communautés scientifiques et médicales dont la visibilité s'est largement accrue à l'issue du plan.[57]

Le domaine de la recherche dans la MA évolue énormément depuis plusieurs années; en raison des nombreux échecs des essais cliniques, une prise de conscience mondiale, à l'image du plan Alzheimer en France (2008-2012) ou de l'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) dans le monde, a permis d'optimiser la connaissance de la pathologie et les études cliniques dans la MA.

Définition et objectifs de l'ADNI.

L'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), est un consortium entre les universités, les centres médicaux et de nombreux industriels mis en place aux Etats-Unis et au Canada.

C'est une étude longitudinale de 4 ans instaurée dans 57 sites.

[56] Statuts de la fondation Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées.

[57] Rapport d'évaluation du plan alzheimer 2009-2012, Juin 2013

Elle a pour objectifs de:

- déterminer des biomarqueurs pour le diagnostic précoce et pour le suivi de la MA.

- développer une méthodologie standard pour les procédures et les acquisitions d'images (IRM).

- créer un répertoire de données décrivant les changements longitudinaux cliniques, de la cognition, de l'imagerie et des paramètres biochimiques.

- développer des méthodes pour optimiser la sélection et l'évaluation de l'effet d'un traitement dans les études cliniques.

Au niveau du recrutement de l'étude, il y a 200 témoins, 400 MCI et 200 MA ayant un suivi médical tous les 6 mois pendant 4 ans.

Les partenariats de cette étude sont le National Institute of Health, les centres académiques et les centre privés suivants:

Figure 11: Partenaires de l'ADNI

L'objectif étant de pouvoir développer de nouveaux médicaments, visant de nouvelles cibles, pour des populations atteintes de la MA à des stades plus précoces.

3 Etat des lieux des produits en développement

D'après le LEEM, actuellement près de 120 laboratoires travaillent activement sur la MA afin de développement un nouveau traitement. 150 molécules seraient en cours de développement.

Le site clinicaltrial.gov recense toutes les études cliniques, si nous inscrivons Alzheimer dans la barre de recherche, il y a actuellement 327 études cliniques en cours dans le monde (le 09/10/2014).[58]

Voici la répartition du nombre d'essais cliniques dans le monde, la France conduit à elle seule 50 essais cliniques (Figure 12).

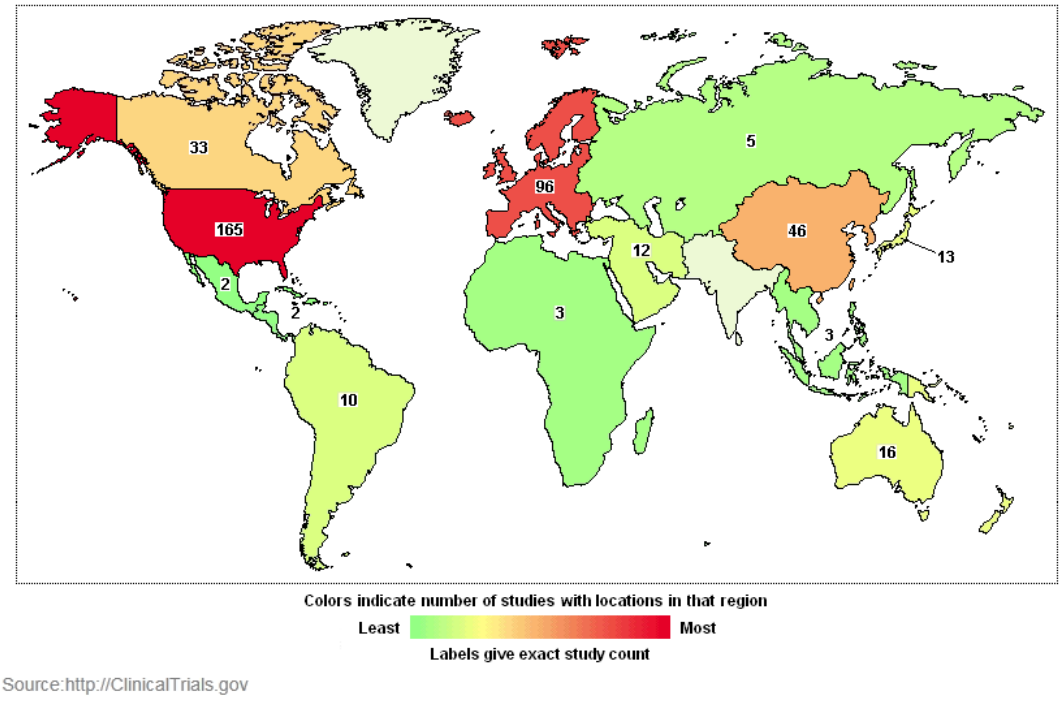


Figure 12: Nombres d'essais cliniques dans le monde

Le laboratoire Pfizer est le laboratoire le plus actif dans la recherche de nouveaux médicaments contre cette maladie avec 8 molécules en développement. Le LEMM a recensé en mai 2011 les molécules en développement (Tableau 3).

[58] Clinicaltrial.gov consulté le 09/10/2014

Laboratoire	Produit	Mécanisme d'action	PC	PI	II	III
Abbott	ABT-384				1	
	ABT-288				1	
Accera	AC-1204				1	
Affiris AG	Affitope AD02	Vaccin			1	
	Affitope AD03	Vaccin		1		
	Affitope AD01			1		
Allon Therapeutics	Davunetide intranasal (AL-108)	peptide neuroactif			1	
	AL-309		1			
Alzprotect	AZP2006		1			
Aphios	APH-0703	Activateur potentiel de la PKC			1	
Archer Pharmaceuticals	ARC029	Réduit l'amyloïde béta soluble		1		
	ARC031	Réduit l'amyloïde béta soluble		1		
	ARC050	Inhibiteur BACE	1			
	ARC069	Inhibiteur de la gamma sécrétase	1			
AstraZeneca	AZD1446	Agoniste du récepteur neuronal alpha4/beta2			1	
	AZD5213	H3AN		1		
Astellas	ASP0777			1		
Avineuro Pharmaceuticals	AVN 101	Antagoniste du récepteur 5-HT6			1	
	AVN 322	Antagoniste du récepteur 5-HT6		1		
Bayer	BAY 85-8101	Imagerie, tomographie par émission de positons		1		
	(BAY94-9172)	Imagerie, tomographie par émission de positons				1
Baxter	Gammagard IVIg	Anticorps anti amyloïde béta				1
Biotie therapies	SYN120	Antagoniste du récepteur 5-HT6		1		
BMS	BMS-708163	Inhibiteur de la gamma sécrétase, Inhibiteur de la gamma			1	
Chiesi	CHF 5074	sécrétase		1		
Ceregène	CERE-110	Vecteur AAV-NGF			1	
Eisai	E2609			1		
	BAN2401	Anticorps anti amyloïde béta		1		
	E2212	Inhibiteur de la gammasécrétase		1		
	E2020				1	
Elan	ELND005	Inhibiteur de l'agrégation de la béta amyloïde			1	
	ELND007	Inhibiteur de la gamma sécrétase				
En Vivo Pharmaceuticals	EVP - 6124	Agoniste du récepteur nicotinique alpha7			1	
	EVP-0962	Modulateur de la gamma-sécrétase	1			
ExonHit Therapeutics	EHT 0202	Modulateur du récepteur GABAa et inhibiteur de PDE4			1	
GlaxoSmithKline	933776	Anticorps monoclonal		1		
	239512	Antagoniste de l'histamine H3			1	
	742457	Antagoniste de 5HT6			1	
Genentech	MABT5102A	Anticorps monoclonal humanisé anti amyloïde béta		1		
Humanetics	NIC5-15	Inhibiteur de la gamma sécrétase			1	
Intellect Neurosciences	Oxigon	Inhibiteur de la formation des aggrégats de béta amyloïde		1		
	Antisenilin	Vaccin anti amyloïde béta				1
Ipsen	EGb 761					1
Lilly	LY450139	Inhibiteur de la gamma sécrétase				1
	Solanezumab	Anticorps anti amyloïde béta				1
		Inhibiteur BACE		1		
Lundbeck	Lu AE58054	Antagoniste du récepteur 5-HT6			1	

Laboratoire	Produit	Mécanisme d'action	PC	PI	II	III
Medivation	Dimebon	Inhibiteur de la cholinestérase et des récepteurs à la NMDA				1
Merck	MK3328	PET imaging agent		1		
	V950			1		
Mithridion	MCD-386CR			1		
Nanotherapeutics	PRX-3140	Agoniste 5-HT4			1	
Novartis	CAD106	Vaccin			1	
Pfizer	PF-05236812			1		
	PF-05212377			1		
	PF-04995274			1		
	PF-04360365 (ponezumab)	Anticorps monoclonal humanisé anti amyloïde béta			1	
	SAM-531 (PF-05212365)				1	
	PF-04494700	Agoniste RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts)			1	
	Bapineuzumab	Inhibiteur de la béta amyloïde				1
	Latrepirdine	Modulateur MpTp				1
Prana Biotechnology	PBT2	Inhibiteur de l'interaction métaux, amyloïde béta dans les synapses			1	
QR Pharma	Bisnorcymserine	Inhibiteur de la synthèse d'APP		1		
	Posiphen® tartrate capsules	Inhibiteur AAP		1		
Resverlogix	RVX-208	Facilite la production endogène de Apo-I		1		
Roche	RG1450 (gatenerumab)	Anticorps anti amyloïde béta			1	
	RG7412	Anticorps monoclonal anti amyoïde béta		1		
Sanofi Aventis	SAR110894	Antagoniste de H3			1	
SK Chemicals	SK-PC-B07M					
Sonexa therapeutics	ST101	Composé dérivé de l'azaindolizinone			1	
Targacept	TC-5619-238	Agoniste du récepteurnicotinique alpha-7		1		
Takeda	TAK-065	Amplificateur de la neurorégénération		1		
Theravance	TD-5108	Agoniste de 5HT4		1		
TorreyPines Therapeutics	NGX267	Agoniste du récepteur muscarinique M1	1			
Toyama chemical	T -817MA	Composant neurotrophique et neuroprotectant			1	
TransTech Pharma	HPP-854			1		
United Biomedical	UB-311	Vaccin		1		
		Total	**6**	**32**	**28**	**10**

Tableau 3: Molécules en développement en Mai 2011 d'après le LEEM

Les anti-amyloïde et anti-tau sont des molécules visant à prévenir l'accumulation de peptides β-amyloïde et de ses fragments, ou à agir sur la phosphorylation anormale des protéines Tau en diminuant leur agrégation en filaments. Ces thérapies appelées « disease-modifier » visent à agir sur les voies physiopathologiques de la maladie.

L'autre stratégie employée par les laboratoires pharmaceutiques est de développer des traitements à visée symptomatique ; les traitements actuellement sur le marché entrent dans cette catégorie.

3.1 Nouvelles voies de développement

Trois types de traitement peuvent être développés dans l'indication de la maladie d'Alzheimer mais leur utilité et leur efficacité dépendront de la progression de la maladie chez l'individu :

- Les traitements préventifs : stade très précoce (pas de symptomes ni de variation au niveau des biomarqueurs du LCR).
- Les traitements ayant un impact sur la physiopathologie de la maladie.
- Les traitements symptomatiques : stade avancé de la maladie.

Aujourd'hui les traitements disponibles agissent uniquement au niveau des symptômes de la maladie.

Plusieurs pistes thérapeutiques sont à l'étude (Figure 13). Les deux principales cibles de traitement sont la cascade amyloïde et la protéine tau. Aujourd'hui, on tente de développer des médicaments ayant un mécanisme d'action qui interagit avec le processus pathologique. La MA est une maladie multifactorielle. En plus de l'âge et des antécédents familiaux, d'autres facteurs de risques ont été identifiés, notamment le risque vasculaire tel que l'HTA, le diabète, l'obésité, la sédentarité qui ont été cités plus haut.

Le traitement de ces facteurs de risques par des molécules qui ont démontré leur efficacité contre le risque cardiovasculaire pourrait donc également être bénéfique et/ou réduire le risque neurodégénératif.

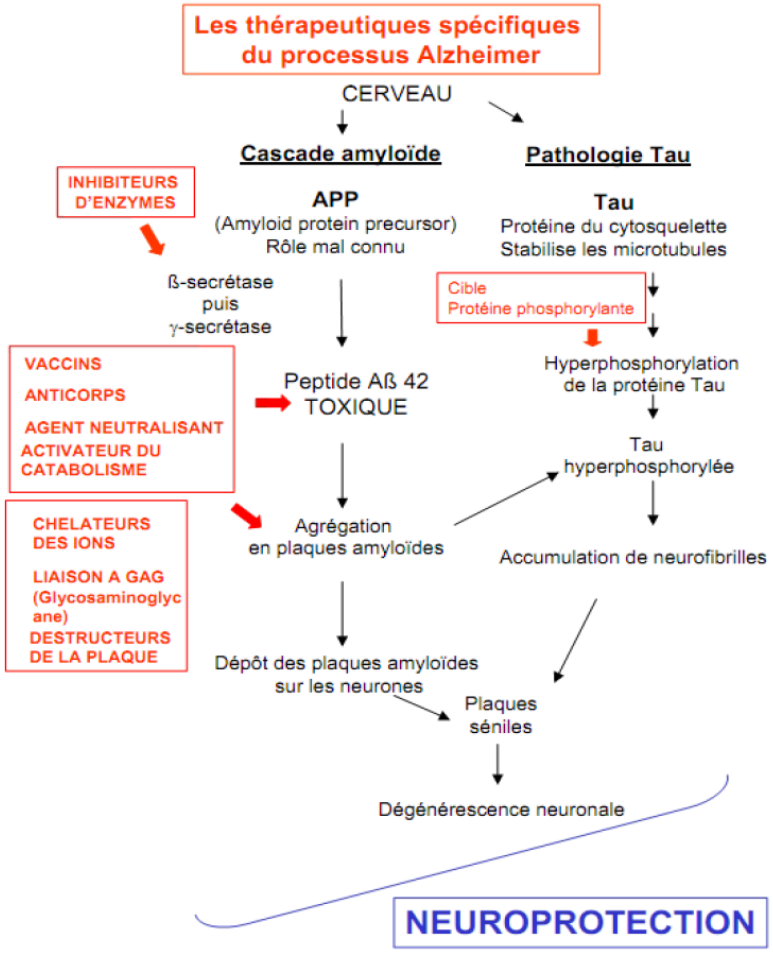


Figure 13: Pistes thérapeutiques[59]

Le Bapineuzumab

Le Bapineuzumab est développé par les laboratoires Janseen Alzheimer Immunotherapy (Janssen AI), une filiale de Johnson & Johnson, en partenariat avec Pfizer, dans le cadre d'un programme de recherche, l'Alzheimer's Immunotherapy Program (AIP).

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les dépôts amyloïdes et administré par voie intraveneuse (IV). Cet anticorps serait capable de se lier eaux dépôts amyloïdes de « nettoyer » le cerveau du peptide Aβ. Ce traitement a pour objectif d'inhiber les lésions provoquées par le peptide amyloïde.

[59] Direction des Affaires Schientifiques, LEEM Juin 2011

Une étude de phase II, randomisée et en double-aveugle a été menée sur 234 patients. Les patients ont été randomisés selon 2 groupes placebo ou Bapineuzumab. Les patients sous Bapineuzumab ont été répartis selon 4 groupes de doses : 0.15, 0.5, 1.0, ou 2.0 mg/kg. Les patients ont reçu des injections toutes les 13 semaines, pendant 78 semaines, soit 6 injections au total.

Le bapineuzumab dont les résultats, très attendus, ont été présentés mardi 11 septembre 2012.
Les résultats de cette étude n'ont pas montré de différences significatives entre les 2 groupes sur l'ADAS-Cog et la Disability Assessment for Dementia (DAD) (Annexe 6). De plus, ce traitement nécessiterait de nombreuses injections ce qui rendrait cette thérapeutique couteuse et avec des risques liés à la voie d'administration (réaction cutanée, hémorragie…).

Jusqu'ici, les seuls traitements disponibles sont symptomatiques. Afin de limiter le déclin des fonctions intellectuelles, de nombreuses équipes travaillent sur des approches d'immunothérapie ciblant les protéines bêta-amyloïdes, soit "passivement" par des anticorps monoclonaux, soit "activement" par des peptides qui comme un vaccin déclenchent la synthèse d'anticorps. Selon deux études, le bapineuzumab n'a pas eu d'effet cliniquement décelable chez des patients ayant une MA[60]. Ces deux études ont inclus chacune plus d'un millier de patients atteints d'une forme légère ou modérée de la maladie d'Alzheimer. La principale différence entre les deux essais : l'un concernait des malades porteurs d'un gène apoE4, prédisposant à la MA, l'autre, des patients non porteurs de ce gène.

Dans chacune des études, les participants ont été traités par l'anticorps (en cures d'injections intraveineuses toutes les six semaines) ou par placebo, pendant dix-huit mois. Le bapineuzumab n'a eu aucun effet clinique sur le déclin des fonctions cognitives, mesuré par des tests.[61]

De nombreux travaux suggèrent que des processus de stress oxydant interviennent avant le début des symptômes de la MA. Ainsi, diverses stratégies anti oxydantes ont été développées. Toutefois, les études ont donné lieu à des résultats parfois contradictoires et ne font pas actuellement l'objet d'essais cliniques.

[60] SALLOWAY S, SPERLING R, Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2014 Jan 23;370(4):322-33

[61] le Monde, Maladie d'Alzheimer : des espoirs déçus, article du 19/09/2012

Il a été montré que la MA s'accompagne d'une perte neuronale et d'une altération de l'architecture synaptique et il est notoire que les facteurs neurotrophiques (famille de protéines responsables de la croissance et de la survie des neurones en développement et de l'entretien des neurones matures) protègent de la mort neuronale et de la toxicité amyloïde.

Les œstrogènes sont des hormones pléiotropies qui pourraient être impliquées dans les processus de neuroprotection. Cependant, à l'heure actuelle, les études réalisées ne permettent pas de conclure à un effet significatif des œstrogènes sur la formation du peptide Aβ.

Le 24 août 2012, le laboratoire Lilly a de son côté fait état de résultats globalement décevants avec le solanezumab, un autre anticorps monoclonal au même stade d'évaluation que le bapineuzumab. [62]

3.2 Enjeux

3.2.1 Problématique

Au cours des 30 dernières années, de nombreux médicaments ont été étudiés comme traitements possibles dans la MA, mais seulement quatre ont montré une efficacité faible, dont trois appartenant à la même classe (inhibiteur de l'Acétylcholinéstérase). Ce manque de succès a soulevé des questions à la fois dans l'industrie pharmaceutique et au sein des universités sur l'avenir de la thérapie de cette maladie.

Le cout élevé et le faible taux de réussite dans le développement de médicaments pour la MA incitent les laboratoires pharmaceutiques à arrêter leur recherche sur cette maladie.

Après l'engouement du début, les ventes des quatre produits disponibles en France (l'Aricept, le Reminyl, l'Exelon et l'Ebixa) se sont effondrées. Elles sont passées de 3,73 millions d'unités en

[62] RACHELLE S, RONALD G, Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease, N Engl J Med 2014; 370:311-321January 23, 2014

2010 à 2,78 millions en 2013 pour un chiffre d'affaires de 200 millions d'euros. Moitié moins qu'il y a trois ans (due également aux génériques).[63]

Ces résultats décevants ont conduit les autorités à faire preuve de davantage de méfiance à l'égard des dossiers que leur présentent les laboratoires. Ainsi les industries pharmaceutiques hésitent de plus en plus à investir dans des programmes de recherche, tant la MA reste « problématique ».

Au total, l'industrie a ainsi subi une centaine d'échecs dans des études cliniques ces quinze dernières années (Figure 14).

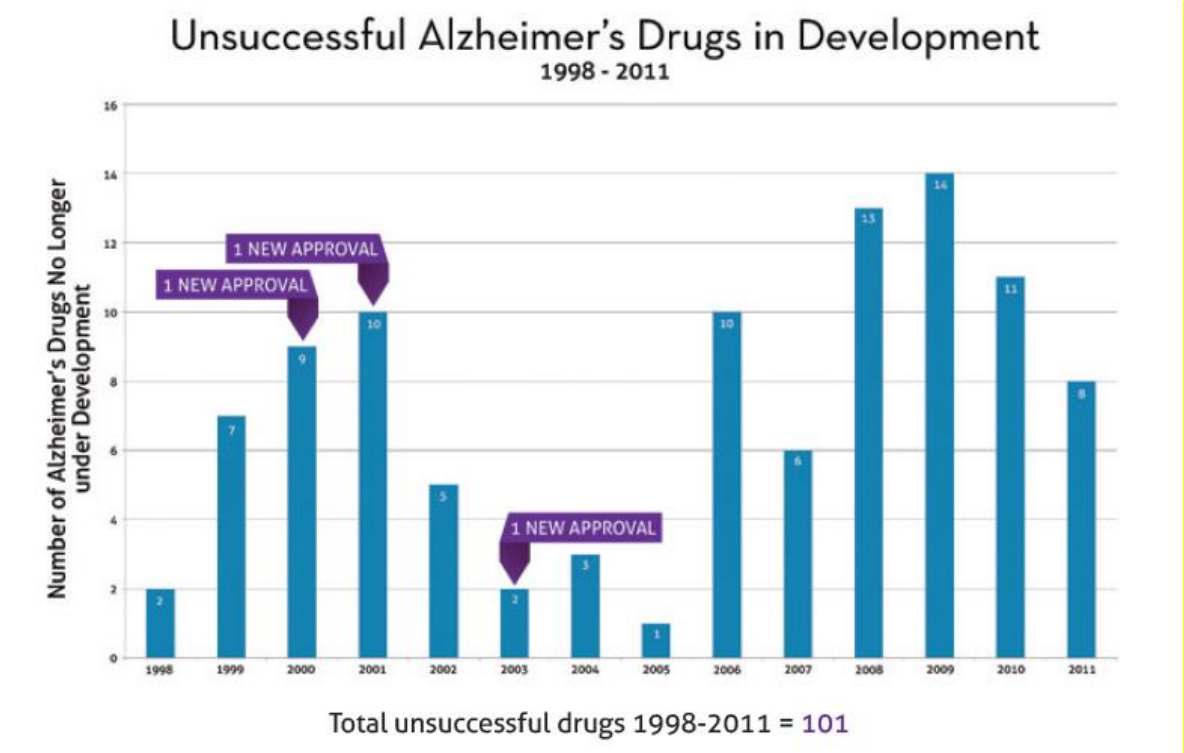


Figure 14 : Nombres d'échecs dans le développement de nouvelles molécules dans la MA[64]

La mise sur le marché d'une nouvelle molécule innovante n'est donc pas pour demain, reconnaissent les grands groupes pharmaceutiques. *"Nous partons du principe que ce que nous*

[63] AFSSAPS, Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France, 1998-2008, 10ème édition, mai 2010

[64] PHRMA, Researching Alzheimer's Medicines: Setbacks and Stepping Stones, 2012

savons est très insuffisant pour comprendre *la maladie. Et, tant que nous n'aurons pas identifié des cibles précises, nous ne ferons aucun progrès",* a admis Chris Viehbacher, le patron du laboratoire français Sanofi, durant un congrès de l'industrie pharmaceutique en août à San Diego.[65]

L'évolution clinique de la MA traduit la complexité du problème de la prise en charge du malade (médicale mais aussi sociale). La dépendance du patient est au cœur de la maladie, mais elle évolue sur des mois et des années, parallèlement à l'évolution cognitive, à la situation familiale et sociale, aux troubles du comportement. Il est indispensable que la phase de début de la maladie soit mieux connue du public, autant que la phase de dépendance qui correspond à l'image que la plupart des personnes ont de la maladie.[66]

Il faudrait pouvoir prédire quels médicaments en développement seraient susceptibles d'échouer en phase I et II. Dans cet esprit l'association Alzheimer a convoqué une table ronde en juin 2011 à Washington réunissant des scientifiques du milieu universitaire, des industries ainsi que des organismes de règlementation pour discuter des stratégies thérapeutiques pour améliorer la probabilité des résultats des essais de phase II ainsi que la prédiction du succès lors du processus du go/no-go menant à l'initiation de la phase III.

Un petit groupe de partie prenante est régulièrement réuni afin d'identifier des solutions aux questions qui aujourd'hui entravent le développement de nouvelles thérapies.

Ce groupe d'intervenants donne régulièrement de nouveaux avis sur les études de phase II et III en cours, ceux-ci sont communiqués à grande échelle.

Bien que les échecs des essais cliniques soient décevants pour les patients, les soignants et les chercheurs il faut en comprendre les causes pour accélérer le développement de nouveaux et de meilleurs traitements de la MA.[67]

---

[65] Le Monde, le « business model » hasardeux d'Alzheimer, article du 20/09/2013 http://dento-reseau.com/actualites/le-business-model-hasardeux-dalzheimer

[66] Maladie d'Alzheimer-Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. INSERM

[67] BARRY D. GREENBERG, MARIA C. CARILLO, Improving Alzheimer's disease phase II clinical trials, Alzheimer's & Dementia 2013

Si rien n'est fait pour prévenir ou ralentir la maladie, la prévalence dans le monde devrait augmenter à 65.7 millions en 2030 et 115.4 millions en 2050[68]. Aujourd'hui nous estimons à 35 millions le nombre de personnes atteintes de cette maladie. Il est très dur d'obtenir un chiffre réel en partie puisque cette maladie est sous-diagnostiquée comme nous le verrons plus loin.

La nécessité de développer un nouveau traitement est bien réelle, si aucun nouveau médicament n'est trouvé dans les années à venir, pour prévenir, retarder ou arrêter la progression de la MA, le nombre de personnes touchées en Amérique sera de 15 millions de malades en 2050 selon l'association Alzheimer. Les couts des soins pour ces patients seraient multipliés par 5 par rapport à aujourd'hui et s'élèveraient au 1,2 billion de dollars par an.

Afin de comprendre les difficultés rencontrées lors du développement clinique d'un nouveau médicament et notamment dans la MA, nous allons nous pencher sur les différentes étapes de développement d'un médicament à partir de l'étape de la recherche d'une molécule.

[68] Alzheimer's disease International. World Alzheimer's Report 2009:25–46.

Partie II : Le développement d'un médicament

Dans un premier temps, nous décrirons brièvement les différentes phases de développement d'un médicament, puis nous décrirons les différentes phases de développement d'un médicament chez l'homme pour en comprendre la complexité et le temps que ce développement nécessite.

1 De la recherche à la mise sur le marché d'un médicament

Le développement d'un médicament dure de 8 à 12 ans.

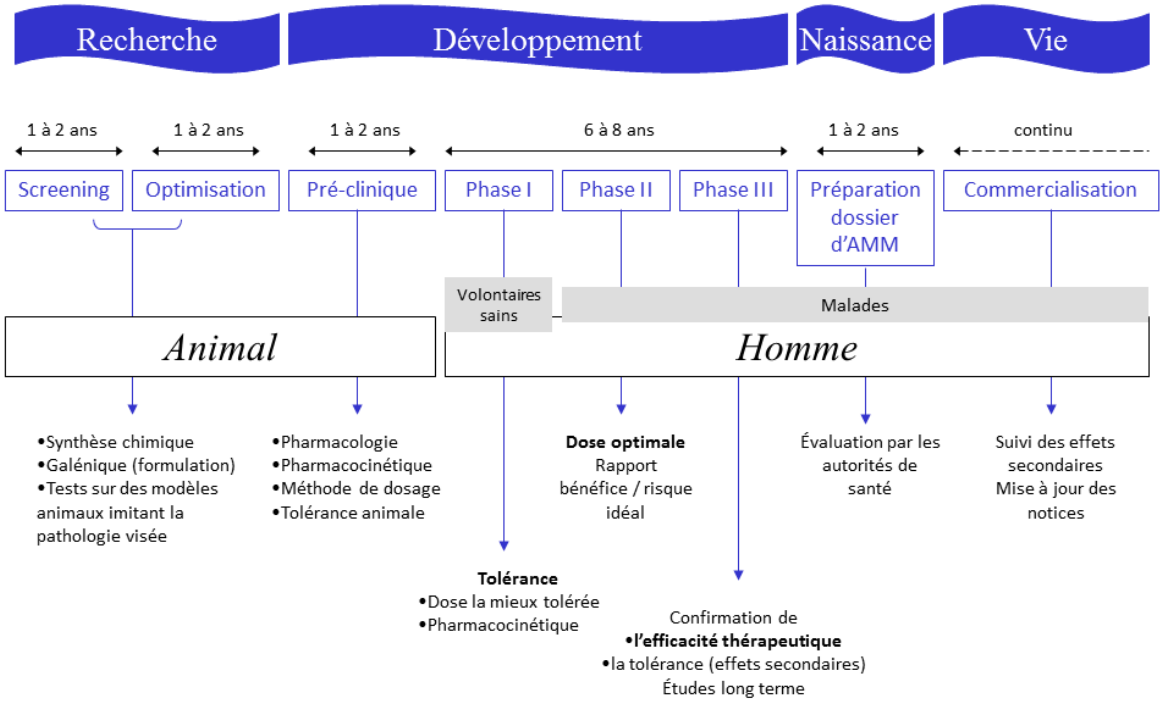


Figure 15: Développement d'un médicament[69]

La mise au point d'un médicament, de la découverte jusqu'à la mise sur le marché passe par plusieurs grandes étapes :

[69] Recherche et développement, l'économie du Médicament, 18/06/2014
http://www.leem.org/article/recherche-developpement, consulté le 05/08/2014

- la recherche, avec la découverte de la molécule,
- puis le développement avec une phase pré-clinique suivi de trois phases d'essais cliniques sur l'homme. C'est la phase de vérification clinique des différentes propriétés de la molécule, c'est une démarche régie par des règles éthiques et techniques rigoureuses. Tout au long de cette phase de développement, en parallèle des études cliniques, de nombreuses études pré-cliniques sont poursuivies (Figure 15).
- et enfin la mise sur le marché avec une 4ème phase d'essai clinique.

La pharmacovigilance est présente tout au long du développement clinique et après la mise sur le marché du médicament.
La définition de la pharmacovigilance d'après l'ANSM est « la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirables résultant de leur utilisation que ce risque soit potentiel ou avéré ».

Partie Recherche (Figure 15) : Les chimistes synthétisent un grand nombre de molécules (plusieurs centaines par cible pharmacologique). Ces molécules sont ensuite étudiées par les pharmacologues qui testent leur activité pharmacologique in vitro, in vivo ou ex vivo.

Partie Développement (Figure 15) : Seulement une dizaine de molécules testées seront retenues comme « candidats » médicaments ; une seule sera effectivement développée donnant lieu à l'établissement d'un plan de développement puis au dépôt d'un brevet, pour une protection de sa formule chimique pendant 20 ans.

2 A la recherche du candidat au développement

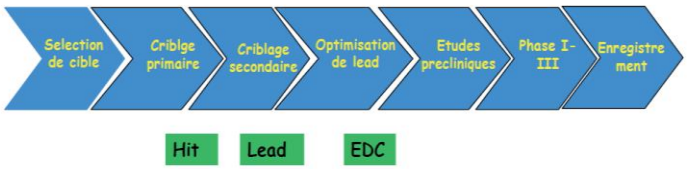


Figure 16: Du hit au candidat au développement (EDC)

La confirmation de l'activité sur un test de criblage secondaire permet de passer du « hit » au « lead » (prototype). Cette étape est suivie d'une phase d'optimisation chimique qui permet d'améliorer les propriétés de la molécule en termes d'activité, de solubilité, d'absorption et éventuellement de tolérance. Ce n'est qu'après ces étapes que la molécule devient un candidat au développement (EDC) et fait l'objet de plusieurs études de toxicologie sur l'animal avant de débuter la phase clinique (Figure 16). C'est à l'issue de cette étape que sera décidé le passage ou non de la molécule en phase de développement clinique.

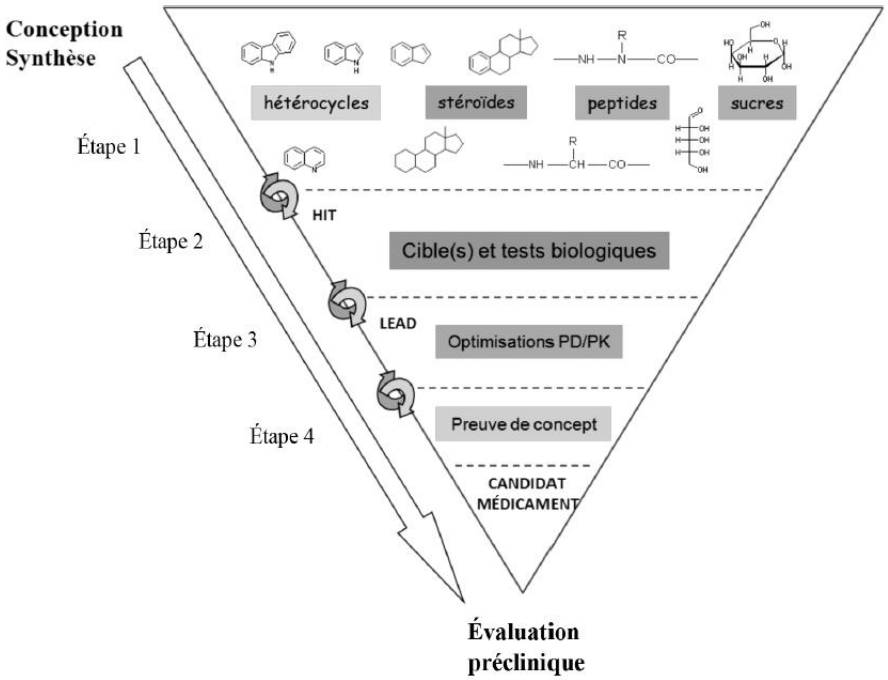


Figure 17: Représentation des principales étapes de la mise au point d'un candidat médicament[70]

[70] Identification de molécules synthétiques à visées thérapeutique, M. LEBORGNE

De manière synthétique, les principales étapes de la mise au point d'un candidat médicament apparaissent sur la Figure 17.

Lors de l'étape 1, il s'agit de découvrir un « hit ». Il est possible d'identifier un « hit » soit après la mise en place d'une évaluation à haut débit soit à partir d'une molécule isolée d'une plante. La modulation structurale du « hit » peut être réalisée pas à pas.

L'étape 2 permet d'évaluer toutes les molécules synthétisées (également appelée chimiothèque) et ainsi établir les premières RSA (Relation-Structure-Activité).

La diversité structurale générée par ces travaux de pharmacomodulation est essentielle pour découvrir une molécule chef de file.

L'étape 3 correspond à l'optimisation structurale du « lead », sur le plan pharmacodynamique mais également sur le plan pharmacocinétique.

Les frontières entre ces différentes étapes ne sont pas étanches et de nombreux allers et retours sont nécessaires pour mettre au point le « lead » à partir du « hit », puis de disposer d'un candidat médicament.

L'étape 4 est une étape clé qui permet de démontrer l'efficacité du « lead » sur différents modèles biologiques (in vitro, mais également in vivo).

Dans cette étape 4, on cherche à connaître le comportement de la molécule en interaction avec le vivant. La molécule « candidate » va faire partie d'une série d'essais « in vitro » et « in vivo ». Ces études précliniques sont obligatoires avant tout essai chez l'homme. Ces essais comprennent trois axes : la pharmacologie expérimentale, la toxicologie et la pharmacocinétique.

→ La phase pré-clinique consiste à étudier la sécurité et la toxicité de la molécule, les aspects pharmaceutiques de son développement, la stabilité dans l'organisme et à prédire la forme galénique appropriée.

Tout d'abord, la pharmacologie expérimentale a pour but de mettre en contact la molécule candidate avec des cellules ou des cultures cellulaires afin de mettre en évidence une éventuelle interaction.

L'axe toxicologique cherche à mettre en évidence les possibles effets secondaires : mutations carcinogenèse, toxicité sur les organes ciblés etc. Ces études se réalisent aussi bien sur des cellules en culture que chez l'animal.

Lors des études pharmacocinétiques, on caractérise des phénomènes physiologiques comme l'Absorption, la Distribution, la Métabolisation dans l'organisme et l'Elimination (ADME). On essaye de répondre à des questions liées au dosage telles que: la dose minimale pour observer une réponse, la dose montrant les premiers signes de toxicité, la dose maximale tolérée. Ces études se réalisent chez l'animal.

A ce stade du développement, les études chez l'animal visent à conforter l'indication retenue, l'activité de la molécule sur des modèles de pathologies et à recueillir un grand nombre d'informations sur le profil toxicologique du produit à fortes doses (sécurité du produit).

Ces études sont obligatoires dans la procédure autorisant la mise sur le marché du médicament. Elles permettent de déterminer un profil de sécurité de la dose à utiliser chez l'homme.

3 Les différentes phases du développement clinique (développement chez l'homme)

Les études cliniques se décomposent en 4 phases dont les 3 premières auront lieu avant l'obtention de l'AMM:

- Phase I ou étude de première administration chez l'homme.

  Cette phase vise à déterminer les conditions de tolérance de la molécule chez l'homme, la sécurité de la molécule et son devenir dans l'organisme : Il s'agit de déterminer la posologie suscitant les premiers effets pharmacodynamiques souhaités et celle provoquant les premiers effets indésirables.

  La première dose administrée est très faible avec un indice de sécurité élevé. Elle est déterminée en fonction des données de la toxicité animale; les doses suivantes sont progressives. La surveillance clinique et biologique est établie de façon très rigoureuse.

  Ces essais sont souvent réalisés sur une population de 20 à 100 volontaires sains.

- Phase II ou étude de la tolérance et de l'efficacité contrôlée chez le patient.

  Cette phase se déroule chez des patients souffrant de la maladie à traiter.

  Elle vise à déterminer les conditions de l'efficacité de la molécule et à définir ses modalités thérapeutiques optimales (dose, durée, rythme) ; elle comporte d'une part, des études « pilotes » de sécurité chez le patient (administration de doses répétées croissantes sur un faible nombre de patients) et d'autre part, une étude « pivot » réglementaire avec recherche de relation dose-effet, sur un nombre plus élevé de patients (200 à 600) et pendant une durée plus longue.

- Phase III ou démonstration du bénéfice thérapeutique.

  Fondées sur les résultats de la phase II, les études de phase III permettent de vérifier le rapport bénéfice/risque du médicament et sa tolérance à long terme sur un grand groupe de malades dans des conditions aussi proches que possible des conditions habituelles de traitement. Les précautions d'emploi et les risques d'interaction avec d'autres produits sont recherchés.

  Plusieurs essais sont réalisés afin de préciser l'efficacité du médicament dans les différentes indications revendiquées. Chaque essai est organisé selon un protocole précis, sur un groupe homogène de patients souffrant de la maladie à traiter et recevant le produit.

L'effet thérapeutique est mesuré sur des paramètres précis et étudié de manière comparative à un groupe identique de patients recevant un placebo ou un produit de référence, en double-aveugle grâce à une randomisation des patients de chaque groupe ou en ouvert. Le but est la recherche d'une différence cliniquement et statistiquement significative entre l'évolution des groupes traités.

Ces essais, souvent internationaux, portent souvent sur plusieurs centaines de patients. Le nombre de patients à inclure dans un essai est établi par le statisticien.

- Phase IV ou surveillance clinique après mise sur le marché (Pharmacovigilance).

  Après la mise du médicament sur le marché, les études de phase IV assurent une surveillance clinique en vue de d'identifier de nouvelles indications possibles, d'améliorer les modalités de prescription ou simplement de compléter la connaissance du produit afin d'enrichir sa monographie.

  Cette phase comporte des études d'efficacité et de tolérance dans les conditions usuelles de prescription et s'attache à détecter des effets secondaires rares ; c'est la phase de la pharmacovigilance.

Quels sont les intérêts pour un patient de participer à une étude clinique ?

Parmi les avantages pour les patients, doivent être distingués ceux qui sont de nature collective, de ceux qui sont de nature individuelle.

- Au plan collectif :

La mise à disposition de médicaments participe à améliorer la qualité de vie et le bien-être des malades et de leurs proches. Ces médicaments remplissent ce rôle parce qu'ils ont fait l'objet d'études attentives, et que leur efficacité ainsi que leur tolérance ont été correctement établies.

- Au plan individuel, les avantages sont les suivants :

La possibilité pour le patient d'accéder à un nouveau produit, prometteur, dans de bonnes conditions de sécurité. Cet avantage est particulièrement important pour les maladies graves pour lesquelles les traitements disponibles n'ont pas permis d'obtenir l'effet attendu ou ont été mal tolérés. L'exemple que nous pouvons retenir est celui du sida, pour lequel les patients ont été pendant les premières années de l'épidémie, très demandeurs de participer à des essais, car c'était souvent le seul moyen pour eux d'accéder à un produit nouveau potentiellement actif.

La loi prévoit en France que le promoteur d'une recherche clinique fournisse gratuitement les médicaments à l'essai et prenne en charge financièrement les surcoûts liés à cette recherche, tels que des examens complémentaires par exemple. Cette gratuité des soins peut être un avantage.

Le patient qui participe à la recherche bénéficie aussi d'examens complémentaires plus réguliers et parfois plus poussés, susceptibles d'améliorer la qualité des soins.[71]

4 Contexte juridique et réglementaire des études cliniques

Pour respecter les BPC (Bonnes Pratiques Clinique) ainsi que le texte européen 2001/20/CE, ces essais doivent répondre à une méthodologie rigoureuse : c'est une expérience contrôlée, au cours de laquelle des volontaires se soumettent à un protocole médical afin de tester l'efficacité et la tolérance d'un nouveau médicament.

Tous les essais cliniques publics ou privés sont soumis à une autorisation préalable et sont régis par la loi Huriet-Sérusclat de 1988. La loi du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique qui introduit dans le droit français la nouvelle directive européenne sur les essais cliniques, renforce encore les mesures de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

En France, l'Agence National de Sécurité du Médicament (ANSM) veille notamment à ce que les patients donnent un consentement éclairé et peut diligenter des investigations en cours de protocole via un Comité d'Ethique Indépendant (CEI).

Depuis la loi Huriet-Sérusclat, il est obligatoire d'obtenir un consentement, de la personne se prêtant à un essai clinique, écrit après avoir reçu une information complète sur la nature de l'étude (la personne est libre de refuser de participer et de se retirer à tout moment au cours de l'essai clinique). Ce consentement correspond à une décision, qui doit être écrite, datée et signée, de participer à un essai clinique, après avoir été informé de la nature, des conséquences et des risques et après avoir reçu une documentation appropriée, par une personne apte de

[71] Peut-on faire confiance au médicament ?
http://www.le-medicament-parlons-en.com, consulté le 28/10/2013

donner son consentement ou, s'il s'agit d'une personne qui n'est pas en mesure de le faire, par son représentant légal.[72]

La Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH) a édité des recommandations concernant la conduite à tenir des essais cliniques. Ces recommandations fournissent les outils permettant de mener la recherche dans le respect des principes éthiques énoncés dans la Déclaration d'Helsinki, d'en assurer la qualité et la fiabilité scientifique, ainsi que d'harmoniser l'ensemble de la documentation relative à la recherche. En particulier, le texte des BPC définit le rôle et les responsabilités des différents intervenants (investigateur, moniteur, promoteur…) et décrit notamment le contenu d'un protocole et la liste des documents nécessaires pour la recherche.[73]

La déclaration d'Helsinki est un document officiel de l'Association médicale mondiale, représentante des médecins dans le monde, adoptée en 1964 à Helsinki. C'est une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains.

Tout essai clinique doit être approuvé au préalable et contrôlé par une Autorité Compétente (AC), afin de garantir que les risques seront aussi faibles que possible par rapport aux bénéfices attendus et vérifiés et par un Comité d'Ethique. C'est un comité indépendant constitué de médecins, de statisticiens, de juristes indépendants, de représentants de la société civile et d'autres experts dûment qualifiés qui garantissent qu'un essai clinique est éthique et que les droits des participants à l'étude sont protégés.[74]

Pour qu'un médicament puisse être soumis à une demande d'AMM, il doit pouvoir apporter la preuve de son intérêt clinique par des résultats positifs sur un certain nombre d'études règlementaires définies par des guidelines spécifiques de chaque pathologie.

Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement pour guérir la MA ni même stopper sa progression.

---

[72] Artcile 88 du code de la santé publique, Aticle L.1121-1, www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/files/loi/LSP-consolidee.pdf

[73] Journal officiel 30 Novembre 2006, Les bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humains

[74] Site internet du Leem, Les essais cliniques : Réponses aux questions que vous vous posez.

5 Les différentes étapes d'une étude de phase II

Nous allons développer plus particulièrement la phase II de développement d'un médicament. Une phase II comporte des enjeux importants pour un produit, puisque c'est au cours d'une telle étude que l'on teste pour la première fois, l'efficacité du traitement chez le patient. Il s'agit d'une étude pivot, dont l'objectif est la recherche de doses thérapeutiques chez le patient. C'est une étude incontournable dans le développement d'un médicament.

Une étude clinique se déroule en trois phases:

- La mise en place de l'étude qui demande beaucoup d'anticipation car certaines étapes sont à prévoir de nombreux mois avant la date prévue du démarrage ;

- Le suivi de l'étude définie par une gestion des processus au quotidien ;

- La validation de l'étude consistant à vérifier la cohérence des données en aveugle avant de les geler et de les exploiter (après la levée d'aveugle).

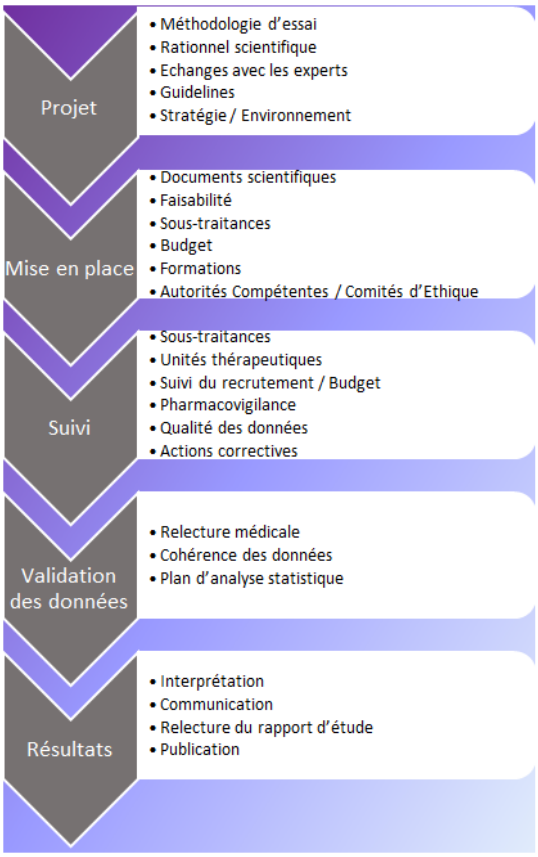


Figure 18: Organisation du développement clinique[75]

Cette organisation implique une interface et un travail en collaboration avec de nombreuses personnes : Les chefs de projet locaux, les personnes en charge de la gestion et de l'analyse statistique des données (data manager et biostatisticien), des affaires réglementaires, des finances, de l'assurance qualité et la division thérapeutique.

La communication et le suivi de l'information sont donc indispensables pour mener à bien un projet dans le respect des procédures.

La MA est un domaine très particulier. D'une part, l'efficacité des traitements actuellement sur le marché, traitements uniquement symptomatiques, est fortement discutée. D'autre part, les données épidémiologiques montrent un réel besoin de développer de nouveaux traitements. Les essais cliniques dans la MA sont lourds financièrement et longs (au moins 6 mois). De plus, les critères de jugement et les critères de diagnostic sont subjectifs.

[75] SERVIER, Affiche métier Chef de projet, journée des rencontres PIT, 17/10/2013

5.1 La mise en place d'une étude clinique de phase II, exemple dans la MA

Après l'élaboration du projet (Figure 18), la mise en place d'une étude demande beaucoup d'anticipation. En effet, certaines étapes sont à prévoir de nombreux mois avant le début de l'étude, sans oublier que de nombreux imprévus peuvent venir perturber la mise en place, tel que les amendements, les dates de soumissions qui diffèrent pour chaque pays, les dates des réunions investigateurs…

Les objectifs principaux sont d'évaluer pour la première fois chez le patient l'efficacité du traitement expérimental, d'identifier les doses actives du traitement expérimental et d'avoir le profil pharmacocinétique chez le patient. De nombreux obstacles sont rencontrés durant ce processus.

Certaines étapes très variables (techniques, réglementaires, administratives) devront être validées et s'effectuer dans un ordre bien précis pour mener à bien l'étude.

5.1.1 Etude de faisabilité

Il s'agit d'une étude préliminaire dont les objectifs sont de déterminer si un protocole d'étude est réalisable au sein de tel ou tel pays « faisabilité pays », et de connaître des données qui permettent de déterminer la taille de l'échantillon d'une étude définitive.

Les objectifs de la « faisabilité pays » sont d'avoir une estimation du potentiel de recrutement de chaque pays, d'avoir une estimation sur un nombre de centres susceptibles d'être candidats pour mener l'étude, et enfin d'avoir un retour scientifique, réglementaire et opérationnel. Un autre objectif est d'obtenir des informations relatives à des particularités propres à certains pays, que ce soit aussi bien au niveau règlementaire qu'opérationnel.

Le résultat de cette faisabilité permet de décider quels seront les pays qui participeront à l'étude. Une fois les pays sélectionnés, des questionnaires de « faisabilité centre » sont envoyés afin de recueillir des informations sur l'expérience des centres en matière d'essai clinique (novices ou expérimentés), le recrutement potentiel des patients, certains aspects logistiques, les bonnes pratiques cliniques, les comités d'éthique locaux ou encore les aspects financiers.

L’étude de la faisabilité d’un essai clinique est une étape incontournable dans la mise en place d’une étude, car cette étape permet d’anticiper de nombreuses difficultés, aussi bien liées au design de l’étude, qu’aux réglementations locales et qu’à l’expérience nécessaire pour mener cette étude.

Toutes ces informations permettront de voir si l’étude est réalisable et de choisir dans quels pays l’étude sera réalisée.

5.1.2 Rédaction de documents

Pour mettre en place une étude clinique, des documents doivent impérativement être rédigés et soumis aux autorités compétentes pour que l’étude puisse commencer, tel que le protocole, le synopsis ou le consentement du patient. Le protocole est l’outil indispensable pour les investigateurs et il aborde en détail des aspects scientifiques, pratiques et techniques de l’étude.

Le synopsis avec les objectifs de l’étude (principal et secondaire) doit être rédigé avant de débuter une étude. Le synopsis est un bref résumé du protocole nécessaire pour faire des appels d’offres aux différentes sociétés de sous-traitance (CRO), mais il permet également d’élaborer le cahier des charges de l’étude.

La justification de la recherche biomédicale doit figurer en préambule de tout protocole de recherche clinique. Elle comporte la revue exhaustive de la littérature sur le sujet de la recherche et explique pourquoi il est nécessaire d'entreprendre cette nouvelle recherche. La justification présente une estimation des bénéfices potentiels que l’on pourra tirer de cette nouvelle recherche et débouche donc sur la définition des objectifs de cette recherche.

Le protocole fait en général une centaine de pages et a fait l’objet avant sa finalisation de nombreuses relectures par des personnes ayant des expertises différentes : médicale, logistique, réglementaire, biostatistique…

Il rassemble tous les éléments descriptifs de la recherche menée et précise les conditions dans lesquelles cette recherche doit être réalisée et gérée, notamment :

- La justification de l'étude,
- Les considérations éthiques,
- Les objectifs et les critères de mesure,

- Les critères de sélection de la population de l'étude,
- Le plan expérimental et la description éventuelle des traitements,
- Les méthodes statistiques,
- Le lieu et durée de la recherche,
- Les procédures à suivre et les réglementations à respecter,

En cours d'essai, le protocole peut être amendé afin de modifier l'étude mais elle peut parfois être arrêtée, notamment si de nouvelles données disponibles sont susceptibles d'avoir un impact sur la sécurité des personnes.
Les affaires réglementaires préparent les documents de soumission pour les Autorités compétentes et les comités d'éthique.

Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre et éclairé doit être recueilli après que l'investigateur, ou un médecin qui le représente et qui doit expliquer:
• L'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ;
• Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
• Les éventuelles alternatives médicales ;
• Les modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche ;
• L'avis du comité de protection de personnes et l'autorisation de l'Autorité Compétente ;
• Son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment ;
• Son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé.

Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

A l'issue de la recherche, la personne participante a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon des modalités qui lui seront précisées dans le document d'information.

Le promoteur, devant assumer l'indemnisation des éventuelles conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête, souscrit à une assurance (obligatoire) de recherches biomédicales conformément à la législation en vigueur. Dans le cas des recherches biomédicales avec bénéfice direct, lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les victimes peuvent être indemnisées par l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux (ONIAM).

5.1.3 Case Report Form (CRF)

Le CRF est le cahier d'observation de chaque patient. C'est un document aussi fondamental que le protocole. Il nous permet de recueillir toutes les données de l'étude pour chaque patient, afin de les intégrer dans une base de données qui sera analysée ensuite par les statisticiens.

Le CRF est entre autre l'outil de travail des data managers et des statisticiens ; c'est pour cette raison qu'ils participent à sa réalisation.

Par définition, un CRF doit être complet, pratique et interactif pour l'utilisateur.

Le moniteur doit vérifier l'exactitude des données reportées dans le CRF en faisant la comparaison avec le dossier source de l'investigateur.

Le CRF de l'étude est majoritairement électronique (e-CRF) et doit être rempli à chaque visite par l'investigateur.

5.1.4 Design de l'étude

Le choix du design d'une étude clinique est très compliqué et requiert un gros travail de bibliographie, mais aussi le recours à des experts qui en pratique, sont familiers avec les études cliniques dans l'aire thérapeutique d'intérêt, rencontrent des patients atteints de la pathologie. Ces experts seront donc les mieux placés pour apporter un esprit critique aux propositions d'étude des laboratoires.

La création du design se fait en fonction des objectifs déterminés. Il est nécessaire de fixer également les doses des produits à utiliser et d'identifier la population que l'on souhaite étudier (Figure19).

L'étude à laquelle j'ai participé est une étude d'efficacité et de sécurité versus placebo pour des patients atteints d'un stade léger ou modéré de la MA.

C'est une étude de phase II visant à démontrer l'efficacité et la sécurité du produit versus placebo, internationale (13 pays), multicentrique, randomisée, en double-aveugle. Un patient qui entre dans l'étude est suivi 24 semaines avec une période d'extension facultative de 24 semaines supplémentaires.

Il s'agit d'une étude en bras parallèle, chaque personne incluse est randomisée dans l'un des quatre bras de l'étude.

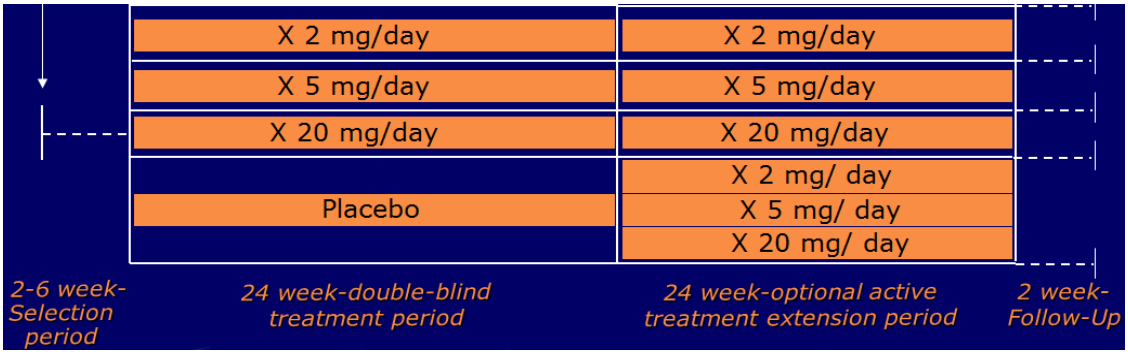


Figure 19: Design de l'étude

Chaque bras correspond à un dosage de la molécule dont on cherche à démontrer l'efficacité et la sécurité, le 4ème bras est le bras placebo. Si le patient accepte de participer à la période d'extension et qu'il est sous placebo lors de la 1ère période il sera alors de nouveau randomisé dans un des trois bras recevant la molécule. Si le patient accepte la période d'extension et qu'il était sous traitement il poursuivra l'étude avec le même dosage.

Cette période d'extension permet aux personnes sous placebo de bénéficier de la nouvelle molécule.

Le patient devra se rendre au centre lors de la visite de sélection, d'inclusion, lors de diverses visites intermédiaires, puis lors de la visite de fin d'étude.

Les différentes visites ont non seulement pour but de démontrer l'efficacité de la molécule dans le temps mais également de vérifier que le produit est bien toléré par le patient.

5.1.5 La sous-traitance

Conformément aux textes des BPC, le sponsor a la possibilité de sous-traiter ses activités dont il reste responsable.

Souvent le promoteur a recours à la sous-traitance pour réaliser une ou plusieurs prestations intermédiaires. Dans le cas de cette étude, il s'agit de sous-traiter des procédures centralisées (analyses biologiques, lecture et analyse des ECG et des IRM par exemple).

Le document d'appel d'offres est traité et validé par le département de négociation CROs (Contract Research Organisation) du laboratoire, celui–ci peut être envoyé dès la réception des accords de confidentialité signés.

Une CRO est une entreprise privée prestataire de l'Industrie Pharmaceutique, spécialisée dans la gestion des Essais cliniques (mise en place, suivi, analyse et parfois conception du CRF et résultats).

Dans le contenu de l'appel d'offre on retrouve :

- Une description de l'étude et des tâches à sous-traiter (synopsis),

- Un détail du contenu de la réponse du sous-traitant attendu : partie technique, devis détaillé, commentaires sur le projet de contrat,

- Un calendrier de l'appel d'offres (échéancier),

- Des annexes avec un cahier des charges, celui-ci contient toutes les responsabilités du sous-traitant avant l'étude, durant l'étude et après l'étude, un budget, et un contrat entre deux parties.

Conformément aux textes des BPC, tout transfert de tâches du promoteur vers un sous-traitant doit se faire par écrit. Ce document, le contrat de sous-traitance, élaboré par le promoteur, décrit les obligations des deux parties (sous-traitant et promoteur) et doit être signé avant le début des tâches effectuées par le sous-traitant.

Parmi les sous-traitants participant à l'étude, il y a d'abord l'Interactive Response System (IRS), qui gère la randomisation des patients sélectionnés ; lorsqu'un patient est séléctionné, l'investigateur contacte l'IRS (téléphone, ou internet). Le système IRS attribue de manière aléatoire un numéro au patient, ainsi que les numéros d'UT correspondantes, en fonction du bras de traitement et du niveau de démence.

Ensuite, la formation aux échelles pour les investigateurs et leur qualification est également sous-traitée. La CRO en charge de ces activités doit également prendre en charge l'achat des copyrights, la traduction des échelles en langues locales et le monitoring de l'administration des échelles. Dans l'étude présentée ici, nous avons 12 échelles qui permettent d'évaluer l'amélioration de la qualité de la vie, la cognition, la difficulté au quotidien ressentie par l'aidant...

Tous les examens biologiques, tels que les prélèvements sanguins et urinaires, ainsi que le génotypage prévu au cours de l'étude, sont pris en charge par un laboratoire centralisé.

L'interprétation de l'IRM réalisé lors de la visite de sélection est sous-traitée à une CRO spécialisée. L'IRM est réalisée dans le but d'un diagnostic différentiel pour écarter tout autre type de démence afin de définir si le patient peut être inclus ou non dans l'étude (critère d'inclusion/non inclusion).

Enfin, l'interprétation des électrocardiogrammes, réalisés à des fins d'évaluation de la tolérance est sous-traitée également à une CRO spécialisée.

La sous-traitance a dans ce cas un rôle de centralisation des données pour permettre notamment l'homogénéité des interprétations.

5.1.6 Objectifs de l'étude

L'objectif primaire de l'étude est d'évaluer l'efficacité de la molécule versus placebo sur les performances cognitives mesurées avec l'échelle de l'ADAS-cog chez des patients atteints de la MA au stade léger et modéré après 24 semaines de traitement.

L'ADAS-Cog est une échelle globale évaluant les différentes fonctions cognitives et est largement utilisée pour évaluer l'évolution de la MA. Différentes versions de l'ADAS-Cog existent, celle utilisée dans l'étude comporte 11 tests (intelligibilité du langage oral, compréhension, manque de mot, tâche de rappel de mots, dénomination, orientation, exécution d'ordres, praxies idéatoires, praxies constructives, reconnaissance de mots, rappel des consignes). Les scores sont sommés en un score total compris entre 0 (aucune démence) et 70 (troubles cognitifs sévères). Cette échelle est recommandée par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) pour évaluer le critère principal de jugement d'une étude clinique avec produit.

L'objectif secondaire de l'étude est d'évaluer l'efficacité de la molécule versus placebo sur l'amélioration des activités de la vie courante à l'aide de l'échelle DAD (Disability Assessment for Dementia) chez des patients atteints de la MA au stade léger et modéré.

L'évaluation de l'amélioration de la MA est très subjective et compliquée à mettre en place tout comme le diagnostic. Ici, le changement de la qualité de vie du patient sera mesuré à l'aide de différentes échelles administrées à chacune des visites (DAD, ADAS-cog, MMSE, NPI…).

Même si l'efficacité est le critère principal d'évaluation, la tolérance du produit est un objectif majeur, il doit être parfaitement toléré par les patients, si le profil de la sécurité n'est pas bon le développement de la molécule peut s'arrêter à tout moment.

5.1.7 Caractérisation des patients

Dans cette étude, il a été prévu d'inclure 600 patients (150 patients par bras) : Trois bras correspondant à trois dosages de la molécule dont on cherche à démontrer l'efficacité et la sécurité et le 4ème bras est le bras placebo.

Lors du calcul du nombre sujets nécessaire pour l'étude, un indice de sécurité qui est pris en compte en prévision des patients sélectionnés qui ne seront pas inclus, on estime cette marge a environ 20% du nombre d'inclus que l'on veut obtenir dans l'étude.

Les patients commencent par faire une visite de sélection qui permet de vérifier qu'ils correspondent à la population définie dans le protocole (ex : âge, stade de la maladie évalué par le MMSE, niveau d'éducation…).

Suite à cette première étape, une visite d'inclusion permet de valider les examens réalisés à la visite de sélection et ainsi de confirmer que le patient peut être inclus ou non.
Après la visite de sélection, une période de 2 à 6 semaines permet de faire des examens complémentaires, puis la visite d'inclusion permet d'inclure les patients selon les résultats des différents examens complémentaires réalisés durant la période de 2 à 6 semaines (résultats de laboratoire, ECG et IRM entre autres).
Si tous les critères correspondent à ceux inscrits dans le protocole, le patient peut alors être randomisé dans l'un des 4 bras.

Dans l'étude, les patients inclus seront répartis en deux groupes en fonction de la sévérité de la maladie évalué à l'aide du MMSE: les patients à un stade léger de la MA (score entre 21 et 24) et les patients à un stade modéré de la maladie (score entre 15 et 20). Selon le protocole de l'étude, le nombre de patients dans chaque groupe doit être équivalent (300 patients dans chacun des deux groupes).

Lors des visites suivantes, une fois le patient inclus dans l'étude, il suivra une série d'examens (biologiques, ECG,..) et son état se verra évalué au moyen d'échelles par un médecin, un neuropsychologue ou toute autre personne habilitée (préalablement qualifiée sur l'utilisation de ces échelles suite aux formations suivies lors des réunions investigateurs ou moniteurs locales, faites idéalement dans chaque pays participant à l'étude).

La réunion des investigateurs a pour but de clarifier toute incertitude, d'assurer la compréhension du protocole et d'évoquer les modalités pratiques de l'étude. Toutes les caractéristiques de l'étude doivent être abordées afin d'appréhender au mieux l'étude. La présence des investigateurs, des co-investigateurs, des responsables de l'étude, et de toute autre personne participant à l'étude dans le centre est requise. Durant ces réunions les investigateurs sont aussi formés sur les échelles afin qu'elles soient cotées de manière la plus homogène possible.

5.2 Le suivi de l'étude

5.2.1 Le recrutement

Dès lors qu'une étude a été mise en place, il faut suivre de près l'évolution du recrutement.

Il faut vérifier que le maximum de centres de chaque pays soit actif, que le taux de non-inclusion soit le plus faible possible et sinon se renseigner sur les éventuelles causes de ce fort taux de non-inclusion.

Les pays participants remplissent un questionnaire de faisabilité avant de participer à l'étude, chacun estime le nombre de patients qu'ils pensent sélectionner et inclure pendant l'étude (ce qui permet de gérer au mieux le nombre de centres ouverts pendant une durée déterminée).

Comme expliqué précédemment, nous voulions qu'au sein des patients inclus, la moitié soit des patients avec un stade léger de la maladie et l'autre moitié avec un stade modéré. Le recrutement des deux groupes n'ayant pas été équivalent, il a fallu stopper la fin du recrutement d'un des deux bras afin d'obtenir deux groupes égaux de patients.

5.2.2 La sous-traitance

Concernant la sous-traitance, l'objectif est de s'assurer que les activités sous-traitées se déroulent de manière satisfaisante via :
-Le suivi régulier du sous-traitant dès le début de la réalisation de la (des) prestation(s)
-L'évaluation générale de la qualité de la (des) prestation(s) confiée(s)
-S'assurer du bon suivi de la sous-traitance[76].

Durant l'étude, il faut s'assurer que la sous-traitance se déroule correctement à travers des téléconférences hebdomadaires, ou mensuelles en fonction du besoin. Cela nécessite un suivi étroit en vérifiant que le cahier des charges est respecté, au suivi de la qualité, des délais, des coûts.

Un amendement au contrat, peut être fait à tout moment dans l'étude si nécessaire, par exemple

[76] SOP : Mise en place et suivi de la sous-traitance dans le cadre d'une étude clinique SERVIER, Avril 2009

si le nombre de patients inclus dans l'étude a été supérieur aux estimations initiales, ou pour un changement de paramètre.

5.2.3 La sécurité

Un effet indésirable (EI) est défini comme toute manifestation médicale défavorable et non voulue chez une personne participant à une étude clinique qu'il y ait ou non une relation de causalité avec le produit testé et/ou les procédures expérimentales, quelle que soit la période de l'étude.

Une fois que l'étude a commencé, il y a un travail de suivi. Un contact très étroit avec les centres et les chefs de projet locaux doit être mis en place afin de résoudre des problèmes potentiels qui pourraient se présenter (sélection et inclusion des sujets, suivi des EIs inattendus, des problèmes au niveau des prélèvements sanguins,...).

L'investigateur doit donc documenter et rapporter les éventuels événements indésirables, c'est-à-dire, tout signe défavorable et non voulu, ce qui inclut un résultat anormal d'examen complémentaire (biologique, radiologique, ECG…) jugé cliniquement significatif par l'investigateur, mais aussi tout symptôme ou toute maladie intercurrent, toute aggravation en cours d'étude d'un symptôme ou d'une maladie existant à l'entrée du participant dans l'étude (augmentation de la fréquence et/ou de l'intensité).

Cet EI doit être détecté au cours de la visite ou lors d'un examen complémentaire, ou étant survenu depuis la dernière visite et rapporté par le participant, et si l'investigateur le considère cliniquement pertinent.

Un événement indésirable nécessite une notification immédiate lorsqu'il s'agit d'un événement indésirable grave, c'est-à-dire « tout évènement ou effet indésirable qui : a entraîné une incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire, une invalidité, une hospitalisation, une mise en jeu de pronostic vital immédiat ou un décès ou une anomalie ou une malformation congénitale » (article L. 5131-9 du Code de la santé publique).

5.2.4 Communication sur l'avancée de l'étude

La communication entre les différents acteurs, d'une part au sein du promoteur, puis avec les différentes CROs et enfin avec les chefs de projet locaux est primordiale. Cela permet de mener à bien le projet, d'anticiper d'éventuels problèmes ainsi que d'informer les personnes impliquées dans l'études sur la bonne avancée de l'étude.

Au sein du promoteur des réunions sont prévues de manière régulière, il en est de même avec les CROs. Pour tenir informé les chefs de projet locaux, des réunions intermédiaires d'avancées peuvent être organisées. Cela permet de communiquer sur le recrutement mais aussi d'alerter sur des points de vigilances. Enfin, des newsletters sont réalisées régulièrement et sont destinées aux investigateurs afin de maintenir leur motivation de recrutement.

5.3 Validation de l'étude

A la fin de l'étude, après la dernière visite du dernier patient, lorsque toutes les données seront enregistrées dans la base, une procédure de validation débutera avec l'ensemble des informations recueillies et pour en faciliter l'analyse par le statisticien (envoi des questions à l'investigateur afin de clarifier certaines informations). Celle-ci s'effectuera sur la totalité des données vérifiées et consistera en l'application de règles de calcul, de contrôle de saisie, de cohérence et de vérifications des données par rapport au cahier des charges.

Un système de gestion des données est primordial tout au long de l'étude afin de garantir la qualité et la traçabilité des données de l'étude.

La validité de l'analyse statistique et la crédibilité des résultats de l'étude nécessitent des données fiables, complètes, exactes et dont l'intégrité est préservée.

Le respect des principes éthiques définis dans la déclaration d'Helsinki passe aussi par un système robuste de gestion des données.

Le Data Management est l'activité de la recherche clinique qui contribue à assurer la documentation et la qualité de la base de données clinique dans laquelle seront reportées les informations recueillies au cours des essais thérapeutiques.

Les intervenants impliqués dans le data management clinique sont (Figure 20):

-L'investigateur et son équipe (Co-investigateur, infirmière...),

-L'opérateur de saisie,

-Le moniteur d'étude,

-Le data manager,

-Le statisticien,

Les personnes impliquées doivent être correctement formées.

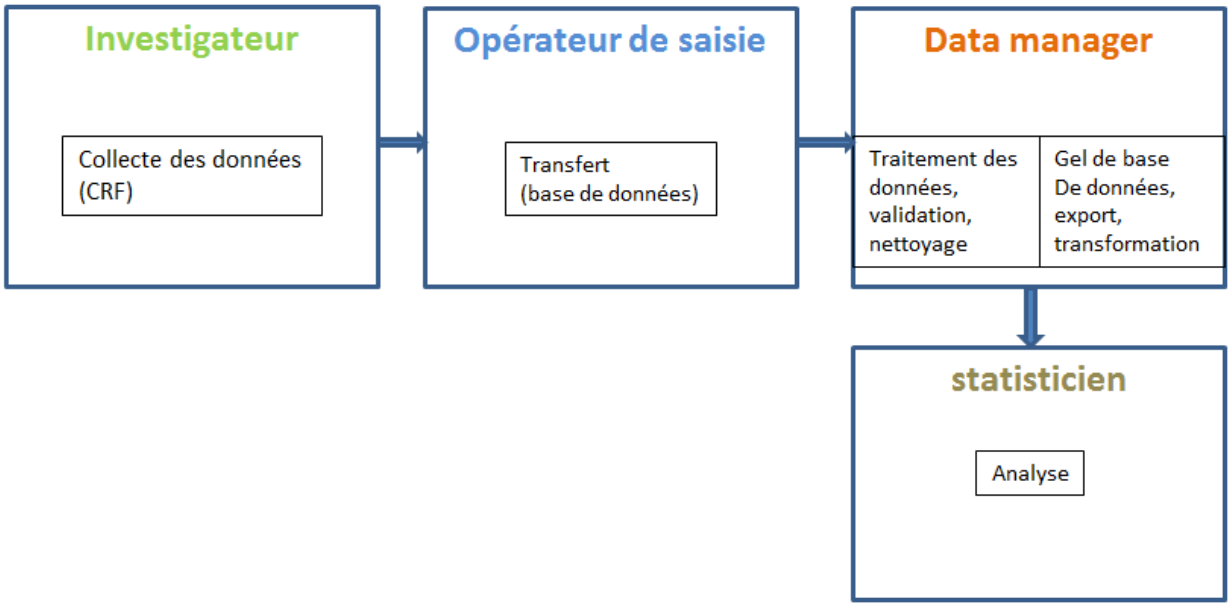


Figure 20: Métiers impliqués dans le data management

Après saisie, les données doivent être préparées en vue de l'analyse statistique.

Le traitement des données comprend plusieurs étapes :

-La vérification des données : identification des valeurs manquantes ou erronées, des incohérences…,

- La correction, en fonction des erreurs identifiées,

- Le codage (à partir de dictionnaires appropriés),

L'objectif est de s'assurer que les données soient complètes, cohérentes, dans un format valide, et comprises.
Lorsque les données ont été saisies et « nettoyées », la base doit être gelée (verrouillée) afin d'empêcher toute nouvelle modification.

Toutes les données de l'étude (CRF, dossier patient, données de laboratoires…) doivent ensuite être stockées et archivées dans un endroit sûr.[77]

A la fin de l'étude les résultats seront alors analysés et un rapport sera écrit. Des publications pourront être rédigées.

Après avoir vu les différentes phases du développement d'un médicament puis détaillé la partie développement clinique avec l'exemple d'une étude clinique de phase II dans la MA, nous allons maintenant nous attarder sur les difficultés rencontrées lors d'une étude clinique, plus particulièrement dans la MA.

[77] MOSTAGUIR K, La gestion des données cliniques, http://crc.hug-ge.ch/_library/GestionDonneesCliniques.pdf

Partie III : Les difficultés de développer un nouveau médicament : particularités de la MA

Les premières difficultés dans le développement d'un médicament sont d'ordre stratégique. En effet, une industrie pharmaceutique reste une entreprise avec des objectifs de rentabilité pour perdurer. De ce fait, la mise en place de l'étude clinique est impactée par la stratégie de l'entreprise concernant le plan de développement de la molécule. Mais également du positionnement de celle-ci dans la prise en charge de la pathologie, ainsi que par la priorité donnée aux différentes molécules en développement au sein de l'entreprise

1. L'Ethique lors d'un essai clinique dans la MA

Aujourd'hui, tous les inhibiteurs d'Acétylcholinestérase sont dans le domaine public(génériqués), ce qui favorise la possibilité pour les patients de recevoir ces traitements. Il est de plus en plus difficile de proposer une étude versus placebo pure, comme il est recommandé par la guideline de l'EMA, car il est de plus en plus complexe de trouver des patients non traités dans le cadre de la MA notamment.

L'effet placebo

Le placebo s'est imposé au cours du temps comme étant indispensable à la démonstration d'efficacité d'un traitement, il est de plus recommandé par l'EMA de faire des études versus placebo.

Cependant, le placebo induit un « effet placebo » ayant des conséquences sur la prise en charge des patients. L'effet placebo est défini comme l'écart constaté entre le résultat thérapeutique observé lors de l'administration d'un médicament et l'effet thérapeutique prévisible en fonction des données strictes de la pharmacologie. Un taux important de réponse au placebo peut masquer l'efficacité d'un traitement.

L'âge est positivement corrélé à la réponse placebo. Il apparaît que plus le sujet est âgé, plus la réponse placebo est augmentée[78]. Dans les études de la MA l'effet placebo est donc important et à prendre en compte.

Il est donc nécessaire de chercher à limiter au maximum cet effet afin de garantir l'exploitabilité de ces études dans le développement d'un nouveau médicament.

Un effet placebo élevé a pour conséquence l'augmentation du nombre d'études cliniques non conclusives et donc une nécessité pour les compagnies pharmaceutiques de multiplier les essais cliniques. Cela peut donc ralentir le développement clinique d'un médicament et augmenter les coûts de développement.

La réglementation est donc contraignante pour les essais cliniques dans la MA, en particulier en raison de guidelines nécessitant une revue et une mise à jour d'après les connaissances actuelles.

La population atteinte de la MA étant fragile, un DMC (Data Monitoring Committee) est souvent utilisé. Cela consiste à faire appel à plusieurs experts indépendants extérieurs, qui auront pour objectifs de revoir les données à différents moments de l'étude, de pouvoir lever l'aveugle si nécessaire et de stopper l'étude si le risque est considéré comme trop important pour les patients. Le DMC est un argument important pour l'acceptation d'un projet par les autorités compétentes et par les comités d'éthique ; de plus cela donne davantage de sécurité pour les patients participant à l'étude.

2. La population dans un essai clinique

Le choix de la population est essentiel car ce choix impactera la suite du développement. Différents constats émergent des conditions actuelles de diagnostic de la MA. La pathologie est sous-diagnostiquée, principalement chez les personnes les plus âgées ou les plus jeunes. Quand le diagnostic est effectué, il l'est souvent avec retard.

[78] CEPEDA MS, BERLIN JA, GAO CY, et al, Placebo Response Changes Depending on the Neuropathic Pain Syndrome: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. Pain Med. 2012; 13(4):575–95

Aujourd'hui en France, seule la moitié des personnes atteintes de cette maladie sont diagnostiquées. Ce « non-diagnostic » peut être en partie lié au patient lui-même, ou à l'entourage qui pourrait confondre la démence avec le vieillissement (le vieillissement n'est responsable que d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information sans que cela ne retentisse sur les activités de la vie quotidienne). Ce sous-diagnostic peut également être lié au médecin qui peut difficilement faire la part entre une affection dégénérative et le retentissement cognitif des troubles sensoriels. De plus, la formation des médecins dans le passé a été insuffisante concernant la MA.[79]

Seulement 41 % des médecins déclarent connaitre les recommandations de la HAS en ce qui concerne le diagnostic et la prise en charge d'un patient Alzheimer.

En mars 2008, la HAS a fait paraitre des recommandations sur le diagnostic et la prise en charge des patients étant atteints de la MA ou d'une maladie apparentée. Ces recommandations abordent le diagnostic de la MA et des autres démences les plus fréquentes, le diagnostic précoce, l'annonce du diagnostic, les traitements des symptômes et les interventions non médicamenteuses. [80]

D'après les divers résultats obtenus en préclinique, et d'après l'avis de nombreux experts, deux populations sont susceptibles d'être les cibles pour un nouveau traitement : les patients atteints de la MA aux stades léger ou modéré (généralement les plus utilisés pour le développement de nouveaux médicaments) ou une population plus précoce dans la maladie (MCI). Cette dernière présente l'avantage d'être scientifiquement plus intéressante car elle est à un stade moins avancé de la maladie et donc potentiellement avec plus de chances d'efficacité mais le problème de la sélection de ces patients se pose.

La population ciblée doit être la plus homogène possible surtout quand c'est la première fois que la molécule est testée chez le patient. Ces critères sont établis en fonction de la pathologie, des possibles diagnostics différentiels (dans le cas de la MA, il faut exclure les démences non dues à la MA; c'est pourquoi on fait souvent une IRM dans le but d'un diagnostic différentiel à

[79] Maladie d'Alzheimer-Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux, INSERM

[80] PIN LE CORRE S, SOMME D, L'accompagnement de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer en médecine générale, http://alzheimer.inpes.fr/pdf/fr/medecins-generalistes.pdf consulté le 14/08/2014

la sélection des patients), mais aussi en fonction du traitement (une liste de traitements interdits ou autorisés sous certaines conditions est définie lors de la rédaction du protocole).

La difficulté dans le choix de ces critères repose sur un compromis entre l'homogénéité de la population et le potentiel de recrutement. En effet, la population sera d'autant plus homogène qu'il y'a de critères de sélection, mais le risque en imposant trop de critères est de limiter le recrutement. Il est nécessaire d'homogénéiser au mieux la population pour réduire la variabilité inter-individuelle, tout en arrivant à inclure le nombre de sujets prévus.

Le recrutement de cette population pour participer à des essais cliniques est primordial pour avancer dans la compréhension de cette maladie et ainsi développer un nouveau médicament plus efficace et avec moins d'effets secondaires que ceux déjà existants sur le marché. Un mauvais ou un trop long recrutement peut nuire aux résultats d'un essai en plus d'engendrer un coût plus important que celui prévu initialement. Pour améliorer le recrutement, il est important de mettre en œuvre des stratégies efficaces. Voici différents points qui peuvent être un obstacle à un bon recrutement dans la MA :

- l'incertitude de bénéfice,
- les restrictions du protocole concernant les critères d'inclusion et de non-inclusion,
- la nécessité d'avoir un aidant tout au long de l'étude,
- la longueur de l'essai clinique,
- la population âgée souvent polymédicamentée, ce qui accroit le nombre d'évènements indésirables.
- le manque de sensibilisation de l'essai…

3. Les critères de jugements

L'une des difficultés les plus importantes dans le développement clinique de la MA est le choix du critère principal de jugement (le plus souvent un critère d'efficacité). C'est grâce au critère de jugement que l'on jugera si l'étude clinique est négative ou positive.
En effet, celui-ci doit être validé, tout en étant observable et mesurable. Les maladies neuropsychiatriques, dont la MA sont très difficiles à évaluer car à l'heure actuelle, il n'y a pas de marqueurs biologiques comme le cholestérol pour l'évaluation des statines, qui témoignent

d'une efficacité objective des traitements. L'évaluation repose essentiellement sur des tests neuropsychiatriques décrit plus haut tel que le MMSE, l'ADAS-cog, la DAD, Malgré les progrès en matière de diagnostic, il n'existe aujourd'hui aucun consensus sur l'existence de marqueurs biologiques ou radiologiques (IRM) suffisamment fiables pour affirmer le diagnostic de la MA.
Les différents tests décrits précédemment contribuent à une meilleure standardisation des critères diagnostiques. Ces critères ont été validés par de nombreuses études et par la pratique clinique. Ils permettent d'écarter un certain nombre de démences (démences vasculaires, dépression, démences à corps de Lewy…). Ces échelles permettent de retenir le diagnostic de syndrome démentiel de type Alzheimer avec une probabilité comprise entre 90 et 95%.

L'échelle de l'ADAS-cog est aujourd'hui fortement recommandée par la directive européenne (EMA) comme critère principal pour évaluer l'efficacité des nouvelles molécules, mais cette échelle a de nombreuses limites. D'une part elle est longue à administrer (environ 1h pendant laquelle le patient doit être concentré pour répondre aux différentes questions) et nécessite de former le rater (praticien administrant les échelles). D'autre part, elle présente un effet « plancher » (au stade précoce, l'échelle est trop simple pour les personnes ayant un niveau socio-culturel élevé) et un effet plafond (échelle trop longue et difficile pour les patients à stade avancé de la maladie) qui entraine un manque de sensibilité.

D'autres échelles sont également utilisées pour évaluer l'efficacité clinique (le plus souvent critères secondaires d'efficacité) d'un traitement. Pour limiter la subjectivité et les différences de cotation entre les médecins plusieurs échelles sont utilisées lors d'un essai clinique et leurs résultats peuvent être croisés.
Il y a tout d'abord, les échelles portant sur la cognition telle que l'ADAS-cog et le MMSE décrit précédemment, mais également :

- Les échelles fonctionnelles (DAD, ADCS-ADL) : elles permettent d'évaluer le retentissement de la maladie sur les activités de la vie quotidienne.

- Les échelles évaluant le changement global du patient : (CIBIC-plus, ADCS-CGIC, CDR) : elles mesurent, entre autre, les activités du patient liées à la vie en société, aux activités domestiques, à ses loisirs et son hygiène personnelle.

- Les échelles qui évaluent la qualité de vie (ADRQL, QOL-AD) : ces échelles mesurent l'état physique et psychologique du patient.

- Enfin, l'échelle qui évalue l'humeur et le comportement : le NPI. C'est l'inventaire neuropsychiatrique qui évalue 12 symptômes parmi les plus fréquents au cours de la MA (fréquence, sévérité, et retentissement sur l'aidant ou le professionnel).

L'utilisation d'échelles validées est un prérequis nécessaire à l'obtention de données de qualité, ce qui est indispensable pour le dossier d'enregistrement.

Seul l'examen histopathologique de l'encéphale permet de confirmer le diagnostic avec certitude. On ne parlera de "maladie d'Alzheimer certaine" que si l'examen neuropathologique post-mortem du cerveau révèle la présence des deux types de lésions caractéristiques de la maladie décrites plus haut.[81]

Pour limiter la variabilité inter-juges au niveau de la cotation des échelles, il est souhaitable d'organiser des formations aux investigateurs (chargées de vérifier que l'administration des échelles est correctement réalisée, en conformité avec les spécificités du protocole de l'essai clinique) avec comme effet attendu une bonne homogénéité de la cotation des échelles.

Le score d'un même patient peut varier légèrement en fonction de la personne qui va coter l'échelle. C'est pourquoi il est important lors des études cliniques de demander à ce que l'administration des échelles pour un même patient soit réalisée par le même médecin.

4. Le choix des pays et des centres

Comme expliqué précédemment, la faisabilité pays apporte de nombreuses informations relatives à chaque pays. Pour choisir les pays dans lesquels l'étude sera conduite, il faut interpréter ces informations afin de sélectionner les pays.

[81] LOPPONEN M, RAIHA I, ISOAHO R et al, Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care - a more active approach is needed. Age Ageing 2003;32:606-612.

La difficulté est de pouvoir évaluer de manière optimale la capacité de chaque pays à conduire l'étude. Afin de pouvoir émettre un avis argumenté au département des opérations cliniques local, le sponsor (promoteur) met en place un fichier sous forme de tableau, dans lequel toutes les informations essentielles provenant de chaque pays sont saisies. Il est ainsi possible de comparer les différents pays, de produire des courbes/diagrammes représentant notamment le recrutement estimé dans chaque pays, ces estimations sont également pondérées en fonction de l'expérience de l'entreprise dans ce pays et dans ce domaine.

Il a aussi été reconnu par deux investigateurs expérimentés dans la MA, (Paul Aisen et Bruno Vellas), la grande variabilité entre les centres et entre les pays participants à une étude clinique. Le promoteur, pour atteindre sa cible du nombre de sujets nécessaires, (pour démontrer une efficacité) peut avoir dans une étude 70 à 80 sites dispersés dans le monde entier. Certains sites ne recruteront que 2 patients et induiront une variabilité inter-centre de par un faible taux de recrutement.[82]

5. Le facteur temps

La difficulté majeure liée à la stratégie est la bonne gestion du facteur temps. En effet, la molécule est brevetée pendant un temps défini. Le brevet est obtenu pendant 20 ans à compter du jour de la demande, mais quand le brevet est obtenu, des recherches vont encore être faites avant la mise sur le marché. Le plan de développement de cette molécule ne doit pas être trop long pour espérer avoir un retour sur investissement.

6. La concurrence

Une autre difficulté vient des autres molécules en développement. Actuellement, d'autres molécules sont en développement dans la MA comme détaillé précédemment et les laboratoires sont en concurrences les uns avec les autres. Certains laboratoires ont des molécules qui agissent selon le même mode d'action, chaque laboratoire veut être le premier à développer sa molécule.

[82] BECKER R, GREIG N, GIACOBINI E. Why do so many drugs for Alzheimer's disease fail in development? Time for new methods and new practices? J Alzheimers Dis. 2008 Oct;15(2):303-25.

La stratégie occupe donc une place centrale dans le développement du médicament et dans la mise en place de l'étude clinique.
Les autorités compétentes donnent des recommandations sur le type d'étude à mener pour cette population (critères de diagnostic, durée de l'étude …) ainsi que des critères de jugement à privilégier comme l'échelle de l'ADAS-Cog. La difficulté majeure est donc de proposer un design d'étude qui soit en conformité avec la guideline en vigueur[83].

Le développement des médicaments est encadré par une réglementation très exigeante : un médicament doit être efficace, bien toléré, et surtout supérieur aux médicaments déjà présents sur le marché (c'est-à-dire qu'il doit avoir une différence significative d'un point de vue de l'efficacité en comparaison avec le placebo et/ou les molécules déjà présentes sur le marché). D'autre part, l'industrie pharmaceutique, pour enregistrer un médicament, utilise des guidelines spécifiques à la MA recommandées par les autorités, qui sont discutées en raison de l'avancée des connaissances actuelles sur la pathologie (par exemple, les critères de diagnostic NINCDS-ADRDA datent de 1948[84]).
Malgré cela, l'EMA consciente des limites de la guideline en vigueur, juge trop précoce la révision la guideline. Jusqu'à ce qu'il y ait de nouvelles recommandations, il est conseillé de suivre la guideline en vigueur pour prétendre à l'obtention d'une AMM, ou d'entamer des discussions avec l'agence pour défendre le point de vue des promoteurs.
De ce fait, il est difficile d'entreprendre une méthodologie innovante, puisque l'on prend le risque de s'éloigner des recommandations. Nombreuses sont les études (même récentes) qui ont des designs similaires[85].

[83] Guideline on medicinal products for treatment of Alzheimer's disease and other dementias, juil 2008

[84] JACK CR, ALBERT M, KNOPMAN DS et al, Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7(3):257-262.

[85] NIH. Essais cliniques de la maladie d'Alzheimer. 2014.

Partie IV : Stratégie proposée pour développer un nouveau médicament

Une détection précoce de la maladie devrait être mise en place. Cela permettrait de faire un diagnostic précoce et de mettre en place des mesures permettant de retarder l'apparition des signes cliniques de démence. Les biomarqueurs sont devenus des outils essentiels pour le développement de médicaments, à la fois pour suivre la réponse au traitement et aussi pour surveiller les changements dans la MA. Mais les biomarqueurs ne sont peut-être pas suffisants pour contrôler la progression de la pathologie ou de la neurodégénérescence.

Les biomarqueurs seraient intéressants s'ils permettaient de diagnostiquer précocement la MA et les autres démences associées au vieillissement.

L'identification de biomarqueurs de la MA est apparue comme un besoin grandissant pour l'avancée de la recherche clinique. Ceux-ci permettraient d'identifier les personnes susceptibles de répondre au mieux à un traitement mais aussi d'établir le profil de sécurité du médicament afin de sélectionner les patients à risques.[86]

Après un consensus entre les institutions académiques, industrielles et les autorités compétentes, les objectifs des biomarqueurs dans la MA sont d'identifier et de connaître les effets d'une molécule. Cela permettra d'en faciliter le développement, d'appuyer le diagnostic de la maladie en excluant les autres causes de démences et de pouvoir détecter précocement et spécifiquement les patients qui vont développer une MA et ceux qui vont avoir un déclin rapide afin de pouvoir leur proposer des stratégies thérapeutiques.

Les biomarqueurs recherchés peuvent être des composés provenant du liquide céphalo-rachidien (LCR), du sang ou des urines ou via des IRM/PET…

Les biomarqueurs reconnus pour la recherche clinique sur Alzheimer sont répartis en 3 fonctions :

1) Pour le diagnostic précoce :

- Les marqueurs amyloïdes : la protéine Aβ 42 (LCR) et le PET- Amyloïde

[86] CUMMINGS J.L, Biomarkers in Alzheimer's disease drug development, Alzheimer & Dementia, Volume 7, Issue 3, May 2011, pages e13-e44

- Les marqueurs Tau : la protéine tau totale (LCR) et la protéine tau hyperphosphorylée (LCR),
- L'IRM
- Le FDG-PET

2) Pour les facteurs de risque :

- Génotypage de l'ApoE

3) Pour évaluer l'effet du traitement par patient :

- Les marqueurs amyloïdes
- Les marqueurs Tau

D'après la littérature[87], les plus importants marqueurs de la MA sont les marqueurs amyloïdes (la protéine Aβ 42 dans le LCR et le PET- Amyloïde) qui diminuent au cours de la pathologie et les marqueurs tau (la protéine tau totale et la protéine tau hyperphosphorylée dans le LCR) qui augmentent significativement chez les patients Alzheimer. [88]

Ces marqueurs pourraient diagnostiquer et contrôler le déclin de la maladie et l'effet d'un traitement, ils ont été découverts à partir de collectes d'échantillons d'études précédentes.

Pour développer un nouveau médicament, il faut réaliser plusieurs études cliniques. Mais un problème se pose : comment améliorer le taux de participation des patients dans les études cliniques jusqu'au terme de celles-ci ?

En effet, les patients atteints de la MA sont des personnes difficiles à recruter et difficiles à garder dans une étude jusqu'à son terme (en cause notamment : le déclin de la maladie, le décès...)

Voici quelques situations à anticiper afin d'éviter une augmentation du nombre de sorties prématurées en cours d'étude :

- La conception du protocole, l'organisation de l'étude, par exemple, plus une étude est longue plus il est difficile de garder les patients jusqu'au bout. (Il faut éviter une étude où le suivi est supérieur à 1 an), de même que les protocoles complexes où il y a beaucoup de visites, d'examens complémentaires...

[87] DUBOIS B, New criteria for Alzheimer's Disease, Conference ICAD, Laboratoire Lilly, 19 juillet 2011

[88] SOARES H, CSF Biomarker Qualification, Conférence ICAD, 21 juillet 2011

- Limiter le nombre d'amendements (modifications substantielles notamment) qui engendreraient des modifications pour les patients risquant de sortir d'étude.

- La motivation des investigateurs et des patients est également un point important pour conserver les patients tout au long de l'étude. L'existence de projets « concurrents » concomitants peut jouer un rôle sur la motivation des investigateurs.

- Une bonne formation des différents acteurs : Par exemple au protocole pour éviter des inclusions à tort ou un nombre de déviations trop importante.

- Un suivi étroit avec les sociétés de sous-traitance : Une erreur de la CRO s'occupant de l'IRS (décrit ci-dessous) a déjà entrainé la sortie et non-analyse de 150 patients dans une étude.

- Un traitement dont le bénéfice clinique n'est pas rapidement et facilement ressenti par le patient (diminution du risque fractures dans ostéoporose, prévention des complications de pathologies chroniques) peut engendrer de nombreuses démotivations.

D'autres solutions peuvent être abordées lors de la mise en place d'un essai de phase II afin de limiter les risques d'avoir une étude clinique négative dans cette pathologie :

- Un protocole bien pensé, aussi simple que possible mais tout en respectant les guidelines (comme précisé ci-dessus)

- Une fiche d'information pour le patient qui soit synthétique mais exposant clairement les contraintes de l'étude pour le patient (qui doit s'engager en connaissance de cause sur toute la durée de l'étude)

- Une collaboration essentielle entre les opérations cliniques et la division thérapeutique concernant :

  - La sélection des « bons centres » recruteurs disponibles (en tenant compte des projets concurrents concomitants), c'est l'étape de faisabilité qui est très importante.

  - Bien expliquer le but de l'étude et l'intérêt médical de l'essai à l'investigateur

  - Adapter l'information des patients aux requis locaux mais aussi aux attentes locales (cultures différentes)

- Adapter le paiement des investigateurs aux pratiques et à la concurrence locales et à l'évolution du coût de la vie pour les études de plusieurs années

Concernant l'étape de suivi de l'étude, diverses solutions peuvent être adoptées pour réussir au mieux l'étude clinique de phase II :

- Il faut assurer un suivi régulier pour repérer les centres à problèmes, d'où l'importance de la communication entre les ARC, les chefs de projets locaux et internationaux, par le biais de réunions, téléconférence ou newsletters.

- Identifier les centres « modèles » c'est-à-dire analyser les facteurs de succès à adapter ailleurs, cela peut être discuté avec les chefs de projets locaux et leur permet d'échanger sur leurs expériences.

- Il est préférable de prévoir un moyen d'être alerté des sorties d'étude, si possible en temps réel :

    - e-CRF (mais doivent être renseignés à temps)
    - Système de fax ?

- Voici quelques idées pour motiver l'investigateur à mener à bien l'étude jusqu'à son terme.

    - Répartir le paiement des visites en fonction de la lourdeur de celles-ci et augmenter le prix des visites de fin d'étude pour le motiver à garder les patients tout au long de l'étude.
    - Proposer une newsletter d'information régulière qui donnera des idées pour aider au suivi du patient dans l'étude; impliquer le chef de projet local dans la motivation des centres (lettres, e-mails)
    - Si la réglementation locale le permet ; offrir une « récompense » au personnel du centre participant à l'étude (élément d'équipement, participation à un congrès…)

Pour maintenir un bon suivi des patients lors d'une étude de phase II, divers moyens doivent être mis en œuvre dans ces essais :

- Toujours penser à proposer d'indemniser les participants pour le transport (sur justificatif)
- Envisager l'indemnisation du temps passé (pour ceux en activité professionnelle)

- Penser à une Newsletter spécifique pour participants (conseils hygiéno-diététiques …)
- Evaluer avec l'investigateur l'intérêt d'envois personnalisés aux participants (carte anniversaire ou de nouvel an ….)
- Prévoir une « formule » petit déjeuner après les visites avec prélèvements sanguins à jeun
- Organiser des réunions « conviviales » des patients du centre participant à l'étude pour qu'ils échangent des conseils de vie pratique entre eux, pour leur permettre de poser des questions après le début de l'étude…

Conclusion

La MA constitue un problème majeur de santé publique chez les personnes âgées tant par sa fréquence que son impact sur l'état général de santé, la perte d'autonomie et sur l'entourage. Il est important que tous les acteurs de santé soient mobilisés afin d'en améliorer la détection, le diagnostic ainsi que la prise en charge. De cette manière, la qualité de vie des patients et de son entourage s'en trouvera améliorée, ce qui est l'un des objectifs principaux des soins donnés aux personnes âgées.

Les études cliniques menées au cours de ces dernières années reflètent l'implication des laboratoires pharmaceutiques quant à l'établissement de preuves solides d'efficacité et de sécurité de nouvelles molécules, cependant la significativité clinique des résultats est rarement atteinte.

De plus, le développement des médicaments est financé par l'industrie pharmaceutique, qui a des obligations en termes de résultats. De ce fait, une composante stratégique est inéluctable dans la mise en place d'une étude clinique et apporte de nombreuses contraintes au développement de nouveaux médicaments.

Les essais cliniques sont très encadrés, notamment par des guidelines provenant des autorités compétentes, comme les BPC et la guideline de l'EMA relative aux démences de type MA. Dans la MA, ces guidelines ont besoin d'être revues compte tenu des avancées de la recherche par rapport à la maladie, ce qui induit des difficultés lors de la mise en place de nouvelles études, puisque ces guidelines, qui deviennent de plus en plus difficilement applicables, constituent toujours la référence pour mener une étude clinique. Par conséquent, il faut rester innovant dans le design d'études cliniques, sans pour autant s'affranchir des recommandations réglementaires.

Plusieurs points restent à prendre en compte dans la conduite de futures études.

- Premièrement une meilleure connaissance de la physiopathologie de la MA est nécessaire afin permettre un diagnostic précoce et permettrait de développer des médicaments au mécanisme d'action pertinent.
- Deuxièmement les guideline et recommandations devraient être révisées pour prendre en compte les avancées faites, cela permettrait une réelle aide lors de la mise en place d'une étude.

- Enfin, il faudrait agir sur toutes les difficultés rencontrées en cours d'une étude (la faisabilité, le recrutement des patients..) qui ont un impact sur le coup de développement et peuvent retarder la mise sur le marché.

Nous pouvons nous demander si les difficultés rencontrées dans le développement clinique de la MA, peuvent se retrouver dans d'autres domaines thérapeutiques (cancérologie, neurologie, psychiatrie...) et si les solutions exposées dans cette thèse pourraient permettre d'augmenter le taux de réussite des études cliniques dans ces domaines ?

Bibliographie

1 DUBOIS B, FELDMAN HH, JACOVA C, et al, Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon, The Lancet, Oct 2010; 9:1118-27

2 OMS, La démence, aide-mémoire Avril 2012, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/fr/ consulté le 09/12/2013

3 CHECLER F, ALVES DA COSTA C, PAITEL E. et al, Métabolisme du précurseur du peptide amyloïde et préséniles. Médecine/sciences, Vol.18.2002 Juin-Juillet ; 717-24.

4 BALLARD C, GAUTHIER S, CORBETT A, et al, Alzheimer's disease. Lancet. 2011 Mar 1; 0(5):2092-6.

5 World Alzheimer report 2010, Alzheimer's disease international, http://www.alz.co.uk/research/worldreport

6 The global impact of dementia 2013-2050, http://www.alz.co.uk/research/GlobalImpactDementia2013.pdf, consulté le 20/01/2014

7 MARTIN P, RENATA B, EMILIANO A, et al; The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis, Alzheimer & Dementia, Vol 9, Issue 1, January 2013, pages 63–75

8 ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2012 Alzheimer's disease facts and figures, Alzheimer's & Dementia Volume 8, Issue 2, March 2012, Pages 131–168

9 Alzheimer's Disease International, Coût actuel et futur et prévalence de la maladie d'Alzheimer et autres formes de démences, 2013

10 Alzheimer's Disease International, Rapport mondial Alzheimer 2009

11 WIMO A, JONSSON L, GUSTAVSSON A, International Journal of Geriatric Psychiatry, The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Eurocode project, Volume 26, Issue 8, pages 825-832, Aug 2011

12 La maladie d'Alzheimer en chiffres,

http://www.alzheimer-adna.com/Alz_/Alzheimer_Chiffres.html, Jun 2006

13 Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, juillet 2005

14 Dossier de presse, Réunion sur le plan Alzheimer 2008-2012, 01/02/2010

15 Communique de presse de Mmes les ministres Touraine-Fioraso-Delaunay Journée mondiale de la maladie d'Alzheimer.21/09/2013

16 FRATIGLIONO L, PAILLARD-BORD S, WINBLAD B, An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. Lancet Neurol. 2004; 3(6):343-53

17 LUCHSINGER JA, TANG M-X, SHEA S, MAYEUX R, Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. Neurology. 2004, 63(7):1187-92.

18 LEUBA G, Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer, décryptage scientifique, http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dossiers/d/medecine-vieillissement-cerebral-maladie-alzheimer-decryptage-scientifique-1615/page/6/; consulté le 10/08/2014

19 Dossier d'information Alzheimer réalisé en collaboration avec AMOUYEL P, consulté le 20/01/2014

20 Maladie d'Alzheimer – Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux, facteurs de risque et facteurs de protection, chapitre 16, p 379

21 MIIA K, EEVALIISA H, MIKKO P, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ 2001;322:1447–51.

22 Maladie d'Alzheimer – Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux, Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (d'après Feldman et Woodward, 2005), INSERM

23 GAUTHIER S, REISHERG B, ZAUDIG M, et al. Mild cognitive impairment. The Lancet, Volume 367, Issue 9518, Pages 1262 - 1270, April 2006

24 STORANDT M, GRANT M, MILLER JP. Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. Neurology. 2002; 59:1034-1041

25 Maladie d'Alzheimer – Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux, Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer, INSERM

26 SELLAL F, KRUCZEK, Maladie d'Alzheimer, 2ème édition 2007, édition Doins.

27 Issue du RCP, Vidal 2014

28 Issue du RCP, Vidal 2014

29 Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) : Répertoire des Médicaments, Réminyl.

30 European Medicine Agency, EBIXA: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/- _Product_Information/human.pdf

31 France Alzheimer, Article du 23/10/2012, http://www.francealzheimer.or, consulté le 17/02/2014

32 FCMRR, Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des pathologies apparentées, Recommandations, Février 2012

33 Rapport HAS, bon usage du médicament, Place des médicaments du traitement symptomatiques de la maladie d'Alzheimer, Mars 2012

34 France Alzheimer, MAIA, un dispositif encore méconnu des familles, avril 2013, http://www.francealzheimer.org/maia-dispositif-encore-m%C3%A9connu-familles/710 consulté le 15/09/2014

35 Plan alzheimer 2008-2012, mesure numéro 2 : http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/mesure-no2.html

36 Recommandations de bonnes pratiques professionnelles, le questionnement éthique dans les établissements et services sociaux et médico-sociaux, Anesm, juin 2010

37 HAS, Recommandation de bonne pratique : Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostique et prise en charge, dec 2011

38 CHAUSSON C, La stimulation cognitive, http://www.stimulationcognitive.fr consulté le 15/09/2014

39 JIMBO D, KIMURA Y, TANIGUCHI M, Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease, Psychogeriatrics. 2009 Dec;9(4):173-9.

40 www.naturalexis.com, consulté le 08/03/13

41 Maladie d'Alzheimer et EFT pour les aidants et les aidés, http://alzheimer-aidants-aides-eft-a-portee-de-tous.com/ consulté le 15/09/2014

42 KALRA L., Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. Neurology. Apr 2014 1;82(13):1192

43 BARNARD D, I.BUCH A, Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease, Neurobiology of aging, Jul 2013

44 FREUND-LEVI Y, VEDIN I, HJORTH E, Effects of Supplementation with Omega-3 Fatty Acids on Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Alzheimer's Disease: The OmegAD Study. J Alzheimers Dis. 2014 Jan 1;42(3):823-31.

45 Institut universitaire en santé mentale, Maladie d'Alzheimer : conseils pour la famille, http://www.douglas.qc.ca/info/alzheimer-conseils-famille, consulté le 24/09/2014

46 AMIEVA H, JACQMIN-GADDA H, ORGOGOZO JM, The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study Brain. 2005 May;128(Pt 5):1093-101. Epub 2005 Mar 17

47 DEHAEZE A, quelle vie sociale pour les personnes atteintes de troubles cognitifs ?, Fondation Médéric Alzheimer, Juillet 2003

48 Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : suivi médical des aidants naturels, HAS, Service des bonnes pratiques professionnelles, Février 2010

49 INPES, Enquête quantitative auprès de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de leurs aidants familiaux, Présentation des résultats d'étude pour les aidants familiaux, 2009

50 SCHULZ R, BEACH SR, Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. JAMA 1999;282(23):2215-9.

51 Plan Alzheimer 2008-2012, Mesure numéro 3 : Amélioration du suivi sanitaire des aidants naturels, www.plan-alzheimer.gouv.fr/mesure-no3.html consulté le 19/08/2013

52 INPES, Enquête quantitative auprès de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de leurs aidants familiaux, Présentation des résultats d'étude pour les aidants familiaux, 2009

53 Les aidants face à la maladie d'Alzheimer : une situation à risque, www.amelis-services.com/Les-Aidants-face-a-la-maladie-d consulté le 11/02/2013

54 Mesure numéro 2 du plan Alzheimer, Consolidation des droits et de la formation des aidants, www.plan-alzheimer.gov consulté le 12/02/2013

55 Bulletin de l'ordre 399, DREUX C, Les pharmaciens ont-ils un rôle à jouer dans le plan Alzheimer 2007-2012 ? Juin 2008

56 Statuts de la fondation Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées.

57 Rapport d'évaluation du plan alzheimer 2009-2012, Juin 2013

58 Clinicaltrial.gov consulté le 09/10/2014

59 Direction des Affaires Schientifiques, LEEM Juin 2011

60 SALLOWAY S, SPERLING R, Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2014 Jan 23;370(4):322-33

61 le Monde, Maladie d'Alzheimer : des espoirs déçus, article du 19/09/2012

62 RACHELLE S, RONALD G, Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease, N Engl J Med 2014; 370:311-321January 23, 2014

63 AFSSAPS, Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France, 1998-2008, 10ème édition, mai 2010

64 PHRMA, Researching Alzheimer's Medicines: Setbacks and Stepping Stones, 2012

65 Le Monde, le « business model » hasardeux d'Alzheimer, article du 20/09/2013 http://dento-reseau.com/actualites/le-business-model-hasardeux-dalzheimer

66 Maladie d'Alzheimer-Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. INSERM

67 BARRY D. GREENBERG, MARIA C. CARILLO, Improving Alzheimer's disease phase II clinical trials, Alzheimer's & Dementia, Volume 9, Issue 1, January 2013, Pages 39–49

68 Alzheimer's disease International. World Alzheimer's Report 2009:25–46.

69 Recherche et développement, l'économie du Médicament, 18/06/2014 http://www.leem.org/article/recherche-developpement, consulté le 05/08/2014

70 Identification de molécules synthétiques à visées thérapeutique, M. LEBORGNE http://www.editions-ellipses.fr/PDF/9782729871840_extrait.pdf

71 Peut-on faire confiance au médicament ?, http://www.le-medicament-parlons-en.com, consulté le 28/10/2013

72 Artcile 88 du code de la santé publique, Aticle L.1121-1, www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/files/loi/LSP-consolidee.pdf

73 Journal officiel 30 Novembre 2006, Les bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humains,

74 Site internet du Leem, Les essais cliniques : Réponses aux questions que vous vous posez.

75 SERVIER, Affiche métier Chef de projet, journée des rencontres PIT, 17/10/2013

76 SOP : Mise en place et suivi de la sous-traitance dans le cadre d'une étude clinique SERVIER, Avril 2009

77 MOSTAGUIR K, La gestion des données cliniques, http://crc.hug-ge.ch/_library/GestionDonneesCliniques.pdf

78 CEPEDA MS, BERLIN JA, GAO CY, et al, Placebo Response Changes Depending on the Neuropathic Pain Syndrome: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. Pain Med. 2012; 13(4):575–95.

79 Maladie d'Alzheimer-Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux, INSERM

80 PIN LE CORRE S, SOMME D, L'accompagnement de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer en médecine générale, http://alzheimer.inpes.fr/pdf/fr/medecins-generalistes.pdf consulté le 14/08/2014

81 LOPPONEN M, RAIHA I, ISOAHO R et al, Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care - a more active approach is needed. Age Ageing 2003;32:606-612.

82 BECKER R, GREIG N, GIACOBINI E. Why do so many drugs for Alzheimer's disease fail in development? Time for new methods and new practices? J Alzheimers Dis. 2008 Oct;15(2):303-25.

83 Guideline on medicinal products for treatment of Alzheimer’s disease and other dementias, juil 2008

84 JACK CR, ALBERT M, KNOPMAN DS et al, Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7(3):257-262.

85 NIH. Essais cliniques de la maladie d'Alzheimer. 2014.

86 CUMMINGS J.L, Biomarkers in Alzheimer’s disease drug development, Alzheimer & Dementia, Volume 7, Issue 3, May 2011, pages e13-e44

87 DUBOIS B, New criteria for Alzheimer’s Disease, Conference ICAD, Laboratoire Lilly, 19 juillet 2011

88 SOARES H, CSF Biomarker Qualification, Conférence ICAD, 21 juillet 2011

Annexes

Annexe 1 : DSM IV-TR

Annexe 2 : NINCDS-ADRDA

Annexe 3 : MMSE

Annexe 4 : ADAS-Cog

Annexe 5 : ZBI

Annexe 6 : DAD

Annexe 1 : Critères de la démence de type Alzheimer, DSM IV-TR

D'après les recommandations de la HAS

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;

2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :

a. aphasie (perturbation du langage)

b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)

c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)

d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;

2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;

3. à des affections induites par une substance.

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

Sans perturbation du comportement : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

Avec perturbation du comportement : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

À début précoce : si le début se situe à 65 ans ou avant.

À début tardif : si le début se situe après 65 ans. 42

Annexe 2 : Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA

D'après les recommandations de la HAS

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination,* le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
  - ✓ normalité du liquide céphalo-rachidien
  - ✓ EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
  - ✓ présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- crises comitiales aux stades tardifs

- scanner cérébral normal pour l'âge

4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :
- début brutal
- déficit neurologique focal tel qu'hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :
- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :
- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Annexe 3 : Mini mental state examination (MMSE)

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. *Ecoutez 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 :
Voulez-vous m'écrire 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 :
"Voulez-vous recopier 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 Neuropsycol 2003 ;13(2) :209-36.

Annexe 4 : ADAS-Cog

Étude coopérative sur la maladie d'Alzheimer ADAS – Comportement cognitif

Entrevue de 10 minutes

L'évaluateur devrait poser les questions qui se trouvent sur la feuille de notation du patient dans le cadre d'une conversation de 10 minutes. L'évaluateur n'est pas tenu de poser toutes les questions et peut omettre celles qui ne s'appliquent pas au patient. Au bout de dix minutes, mettre fin à l'entrevue. Cette conversation permet à l'évaluateur d'entendre assez de discours spontané pour évaluer la capacité de parler et de comprendre la langue parlée du patient ainsi que toute éventuelle difficulté à trouver ses mots.

Entrevue structurée :

- Quel est votre nom exact (votre nom de jeune fille) ? Quelle est l'origine (géographique) de votre nom ?
- Où êtes-vous né ? Où êtes-vous allé à l'école ? Vous souvenez-vous de certains de vos camarades de classe ? Vous avez mentionné le nom d'un (de certains) camarade(s) de classe; savez-vous ce qu'il en est devenu ?
- Êtes-vous marié ? Quand vous êtes-vous marié ? Où ? Avant de vous marier, connaissiez-vous votre femme (mari) depuis longtemps ?
- Vous souvenez-vous de votre premier emploi ? Quel était-il ? De nos jours, beaucoup de jeunes gens ont de la difficulté à trouver un emploi, comment expliquez-vous cela ?
- Avez-vous des enfants ? Pouvez-vous m'en parler ? Que font-ils ? Que pensez-vous du conflit des générations ?
- Où habitez-vous ? Avez-vous toujours habité là ? Aimez-vous le quartier où vous habitez ?
- Que faites-vous le jour ? Regardez-vous la télévision ? Beaucoup de personnes critiquent la qualité des émissions de télévision, qu'en pensez-vous ?
- Avez-vous des amis ? Qui sont-ils ? Les voyez-vous souvent ? Les amis de vos amis sont-ils également vos amis ?

Notes de l'intervieweur :

Fondez vos évaluations des Articles 1, 2 et 3 ci-dessous sur la conversation de 10 minutes que vous avez eue avec le patient suivant les questions d'entrevue structurée de la Page 1 :

1. **INTELLIGIBILITÉ DU LANGAGE ORAL:**

Cet article est une évaluation globale de la qualité du discours, c.-à-d. la clarté du discours ou la difficulté à se faire comprendre.

- Lors de l'évaluation de ce sous-test, l'évaluateur devrait tenir compte de tout le discours prononcé par le patient au cours de la conversation de 10 minutes.
- La quantité du discours et la difficulté à trouver ses mots ne sont pas évalués pour ce sous-test.
- Prendre note que les scores plus élevés (4-5) pour ce sous-test sont réservés aux patients dont les capacités d'expression verbale sont tellement compromises qu'il leur est rarement possible de communiquer sans éprouver des difficultés.

Cochez la case qui correspond au **niveau de déficience** (choisir une case) :

☐ 0 **Aucune difficulté** - Il n'est **jamais** difficile de comprendre le patient
☐ 1 **Très léger** – il y a eu un seul cas de manque d'intelligibilité
☐ 2 **Léger** – le patient éprouve des difficultés moins de 25 % du temps
☐ 3 **Modéré** – le patient éprouve des difficultés de 25 à 50 % du temps
☐ 4 **Modérément sévère** – le patient éprouve des difficultés plus de 50% du temps
☐ 5 **Sévère** – énoncés d'un ou deux mots; mutisme ou language fluent, mais vide

2. **COMPRÉHENSION:**

Cet article évalue la capacité du patient à comprendre la langue parlée.

- Afin de noter ce sous-test, l'évaluateur devrait tenir compte de la capacité du patient à comprendre le discours de l'évaluateur pendant la conversation de 10 minutes.

Cochez la case qui correspond au **niveau de déficience** (choisir une case) :

☐ 0 **Aucun** signe de mauvaise compréhension
☐ 1 **Très léger** – 1 ou 2 cas de défaut de compréhension
☐ 2 **Léger** – 3 à 5 cas de défaut de compréhension
☐ 3 **Modéré** – nécessite plusieurs répétitions et reformulations
☐ 4 **Modérément sévère** – le patient répond correctement à l'occasion, p. ex. : aux questions oui/non
☐ 5 **Sévère** – le patient répond rarement aux questions de façon appropriée pour des raisons autres que la pauvreté du discours

3. **MANQUE DU MOT:**

Ce sous-test évalue la difficulté qu'a le patient à trouver ses mots lors d'un discours spontané

Comme avec les compétences en langue parlée, cet article évalue les déficiences du discours expressif, mais il note *uniquement la difficulté à trouver les mots* tandis que les compétences en langue parlée sont une évaluation plus globale des compétences d'expression verbale du patient.

- Pour évaluer ce sous-test, l'évaluateur doit déterminer si le patient éprouve de la difficulté à trouver le mot désiré lors d'un discours spontané. Le problème peut être surmonté à l'aide de circonlocutions, c.-à-d. se servir de phrases explicatives ou de synonymes plus ou moins satisfaisants.

Cochez la case qui correspond au **niveau de déficience** (choisir une case) :

☐ 0 **Aucun** signe de difficulté à trouver ses mots lors de discours spontanés
☐ 1 **Très léger** – 1 ou 2 cas, non significatifs du point de vue clinique
☐ 2 **Léger** – circonlocution ou substitution de synonymes notables
☐ 3 **Modéré** – manque du mot occasionnel sans élément compensateur
☐ 4 **Modérément sévère** – manque du mot fréquent sans compensation
☐ 5 **Sévère** – perte quasi totale du contenu des mots; le discours semble vide; énoncés d'un 1 ou 2 mots

4. TACHE DE RAPPEL DE MOTS

Pour cette tâche, le patient dispose de trois essais pour apprendre une liste de mots à fréquence et à imagerie élevées. Les 10 mots sont imprimés en caractères d'imprimerie sur des fiches blanches.

Au début du premier essai, l'évaluateur donne les instructions suivantes:	« Je vais vous montrer, un par un, les mots imprimés sur ces fiches blanches. Lire chaque mot à voix haute et essayer de vous en souvenir parce que plus tard je vais vous demander de vous souvenir de tous les mots que je vous ai montrés. Êtes-vous prêt? Lisez le mot à voix haute et essayer de vous en souvenir. »
L'évaluateur peut encourager le patient avec la phrase :	« Lisez le mot à voix haute et essayez de vous en souvenir. » lorsque c'est nécessaire.

Si le patient ne peut pas lire le mot ou s'il est lent, l'évaluateur peut dire le mot à voix haute et demander au patient de le répéter. En prendre note et continuer avec cette procédure pour chaque essai. Dans certains cas, il se peut que l'évaluateur doive dire tous les mots et demander au patient de les répéter. Quelle que soit la méthode, s'assurer que le patient regarde chaque mot en le répétant.

Après la présentation, l'évaluateur demande au patient de se souvenir du plus de mots possible en disant :	« Alors, maintenant dites-moi tous les mots qui étaient sur la liste et dont vous vous souvenez. »

Suivent deux autres essais d'apprentissage et de rappel.

Pour les essais 2 et 3, dire au patient :	« Maintenant, je vais vous montrer la même liste de nouveau. Lisez chaque mot à voix haute et essayez de vous en souvenir. »

Vous pouvez encourager le patient s'il est nerveux ou s'il semble abandonner.

Cochez la case pour chaque mot rappelé CORRECTEMENT :

Essai 1	Essai 2	Essai 3
☐ BOUTEILLE	☐ BUISSON	☐ FILLE
☐ PATATE	☐ TEMPLE	☐ TEMPLE
☐ FILLE	☐ BOUTEILLE	☐ PATATE
☐ TEMPLE	☐ ETOILE	☐ ANIMAL
☐ ETOILE	☐ PATATE	☐ BUISSON
☐ ANIMAL	☐ FILLE	☐ LAC
☐ BUISSON	☐ HORLOGE	☐ BUREAU
☐ LAC	☐ ANIMAL	☐ HORLOGE
☐ HORLOGE	☐ LAC	☐ BOUTEILLE
☐ BUREAU	☐ BUREAU	☐ ETOILE
TOTAL NON RAPPELÉ = ☐ *(faire le total des cases vides)*	TOTAL NON RAPPELÉ = ☐ *(faire le total des cases vides)*	TOTAL NON RAPPELÉ = ☐ *(faire le total des cases vides)*

Veuillez noter : Une note « 10 » signifie : le patient ne s'est rappelé AUCUN mot pendant cet essai.
Une note « 7 » signifie : le patient s'est seulement rappelé 3 mots pendant cet essai.
Une note « 2 » signifie : le patient s'est rappelé correctement 8 mots pendant cet essai.

5. DÉNOMINATION

Pour cette tâche, on demande au patient de nommer les doigts de sa main dominante (c.-à-d. le pouce, l'index, le majeur, l'annulaire et l'auriculaire [le petit doigt])

Donner au patient les instructions suivantes :	« Maintenant, je vais pointer une partie de votre main et il faut me dire comment elle se nomme. De quoi s'agit-il? »
Pour les 4 doigts, si une question est nécessaire, dire :	« Connaissez-vous un autre nom pour ce doigt ? »

On demande également au patient de nommer 12 objets réels aléatoires.

- Ces objets doivent être présentés de manière aléatoire. Ne pas permettre au patient de toucher les objets.
- Si le patient ne répond pas, l'évaluateur devrait offrir l'indice associé à l'article à partir du tableau qui se trouve ci-dessous. Si le patient ne répond toujours pas ou s'il fait une erreur, passer à l'objet suivant.
- L'aspect de notation le plus difficile de la tâche de dénomination est la détermination de la gamme de réponses exactes selon les milieux culturels et géographiques du patient. Une réponse autre que le mot qui se trouve sur le formulaire de réponse devrait être noté comme étant exacte si c'est un mot qui serait utilisé par une personne ne souffrant pas de démence et venant du même milieu culturel que le patient.
  - Par exemple: le masque pourrait également être qualifié de « loup », le portefeuille pourrait être appelé une « bourse » ou un « porte-monnaie ».
- Des descriptions de l'objet, des paraphasies sémantiques ou phonémiques ne devraient pas être notées comme étant exactes.
  - Voici des exemples de réponses inexactes : « chose pour écouter » pour un stéthoscope, des « coupeurs » pour des ciseaux.

Donner au patient les instructions suivantes :	« Maintenant je vais vous montrer quelques objets. Il faut me dire leurs noms. Comment s'appelle cet objet ? » (présenter l'objet)
Continuer de présenter les objets de manière aléatoire. La première question pour chaque objet devrait être :	«Comment s'appelle cet objet?» ou « Quel est le nom de cet objet ? »
Si le patient répond avec la fonction de l'objet dire :	« Oui, c'est ce que fait l'objet, mais quel est son nom ? »

Cochez la case pour chaque doigt/objet nommé CORRECTEMENT ou sélectionnez « Aucun accompli correctement » :

Doigt	Objet	Indice standard
☐ Pouce	☐ Fleur	ça pousse dans un jardin
☐ Index	☐ Lit	on s'en sert pour dormir
☐ Majeur	☐ Sifflet	lorsqu'on souffle dedans, ça émet un son
☐ Annulaire	☐ Crayon	on s'en sert pour écrire
☐ Auriculaire/petit doigt	☐ Hochet	un jouet pour bébés
Aucun accompli correctement ☐	☐ Masque	ça cache le visage
	☐ Ciseaux	ça coupe le papier
	☐ Peigne	c'est utilisé avec les cheveux
	☐ Porte-feuille	ça contient votre argent
	☐ Harmonica	un instrument de musique
	☐ Stéthoscope	le médecin l'utilise pour écouter votre cœur
	☐ Entonnoir	s'utilise pour remplir une bouteille
	Aucun accompli correctement ☐	
TOTAL DES DOIGTS ET DES OBJETS INCORRECTEMENT NOMMÉS = *(faire le total des cases vides)* ☐		

5. DÉNOMINATION (SUITE)

Utilisez le tableau ci-dessous pour noter cet article :

NOTATION	
0 =	0-2 items (objets et doigts) mal dénommés
1 =	3-5 items (objets et doigts) mal dénommés
2 =	6-8 items (objets et doigts) mal dénommés
3 =	9-11 items (objets et doigts) mal dénommés
4 =	12-14 items (objets et doigts) mal dénommés
5 =	15-17 items (objets et doigts) mal dénommés

6. ORIENTATION

Cette tâche est conçue pour déterminer la capacité du patient de se situer temporellement et spatialement.

- Les éléments de l'orientation sont : la personne, le jour de la semaine, le jour, le mois, l'année, la saison, l'heure et le lieu.
- L'évaluateur doit demander au patient chacun de ces éléments d'informations, un à la fois.
- Veiller à ce qu'aucune montre, horloge et aucun calendrier, etc. ne soit visible au patient.
- Une seule reformulation de la question est permise (p. ex. : si le patient se mélange entre le jour et le jour de la semaine).
- Les limites acceptables pour les réponses sont :
  - La date : +/- un jour
  - L'heure : +/- une heure
  - Lieu : Un nom partiel est acceptable (p. ex. : le nom de l'hôpital, de la clinique ou du centre professionnel)
  - La saison : Au plus une semaine avant le début ou deux semaines après la fin
  - Le mois, l'année, le jour de la semaine, le nom et le prénom du patient doivent être exacts

Cochez la case pour chaque article répondu CORRECTEMENT ou sélectionnez « Aucun accompli correctement » :

- ☐ Quels sont votre nom de famille et votre prénom ?
- ☐ Quel jour de la semaine sommes-nous ?
- ☐ Quelle est la date d'aujourd'hui?
- ☐ Quel mois sommes-nous ?
- ☐ Quelle année sommes-nous ?
- ☐ Quelle saison sommes-nous ?
- ☐ Sans regarder votre montre, quelle heure est-il ?
- ☐ Dites-moi le nom de l'endroit où nous sommes.

Aucun accompli correctement ☐

NOMBRE TOTAL DE RÉPONSES INCORRECTES = ☐

(faire le total des cases vides)

Utilisez le tableau ci-dessous pour noter cet article :

NOTATION	
0 =	Utilisez le tableau ci-dessous pour noter cet article :
1 =	1 article mal répondu
2 =	2 articles mal répondus
3 =	3 articles mal répondus
4 =	4 articles mal répondus
5 =	5 articles mal répondus
6 =	6 articles mal répondus
7 =	7 articles mal répondus
8 =	Tous les articles mal répondus

7. EXÉCUTION D'ORDRES

Cette tâche est conçue afin d'évaluer le discours réceptif. On demande au patient de suivre 5 ordres distincts; chaque ordre comprend de 1 à 5 étapes.

- Chaque ordre devrait être lu une fois. Si le patient ne répond pas ou s'il fait une erreur, l'évaluateur devrait donner l'ordre EN ENTIER une fois de plus.
- Tous les ordres devraient être donnés à chaque patient.
- Si le patient fait preuve de troubles d'audition ou de l'attention, l'orienter en disant « **Prêt?** » ou « **Maintenant je veux que vous...** » avant de donner l'ordre. Ne PAS donner l'ordre plus que deux fois.
- Il ne devrait se trouver aucun autre matériel près du crayon, de la montre et de la fiche (stylos, papier, etc.)
- Chaque élément souligné représente une seule étape.
- Chaque ordre reçoit une note globale (aucune note partielle). Tous les éléments doivent être exacts pour que la réponse soit notée comme étant exacte

Donner au patient les instructions suivantes :	**« Maintenant je vais vous demander de faire quelques petites choses. Premièrement... »** **« FERMEZ LE POING. » (« Le desserrer », le cas échéant).** **« MONTREZ-MOI LE PLAFOND PUIS PLANCHER. »**
Aligner le crayon, la montre et la carte sur la table. Dire :	**« Placez le CRAYON SUR LA CARTE et ensuite REMETTEZ-LE À SA PLACE. »** ***« Placez la MONTRE de l'AUTRE CÔTÉ DU CRAYON et ensuite RETOURNEZ LA CARTE. »***
Enlever le crayon, la montre et la carte de la table. Dire :	**« TAPEZ DEUX FOIS AVEC DEUX DOIGTS SUR CHACUNE DE VOS ÉPAULES tout en gardant les YEUX FERMÉS. »**

Cochez la case pour chaque ordre accompli CORRECTEMENT ou sélectionnez « Aucun accompli correctement » :

- ☐ Fermer le poing
- ☐ Montrer le plafond puis le plancher
- ☐ Placer le crayon sur la carte et ensuite le remettre à sa place
- ☐ Placer la montre de l'autre côté du crayon puis retourner la carte
- ☐ Taper deux fois avec deux doigts sur chacune des épaules tout en en gardant les yeux fermés.

Aucun accompli correctement ☐

TOTAL DES ORDRES MAL SUIVIS = ☐

(faire le total des cases vides)

Utilisez le tableau ci-dessous pour noter cet article:

NOTATION	
0 =	Tous les ordres suivis exactement
1 =	1 ordre mal suivi, 4 ordres bien suivis
2 =	2 ordres mal suivis, 3 ordres bien suivis
3 =	3 ordres mal suivis, 2 ordres bien suivis
4 =	4 ordres mal suivis, 1 ordre bien suivi
5 =	Les 5 ordres mal suivis

8. PRAXIES IDÉATOIRES

Cette tâche est conçue afin de déterminer si un patient peut accomplir une série d'actions familières, mais complexes.

- Cette tâche comprend 5 éléments, chacun de ces éléments est souligné dans les directives.
- Si le patient oublie une partie de la tâche ou s'il éprouve des difficultés, l'évaluateur doit répéter les directives qui correspondent à l'élément de tâche qui pose difficulté au patient.
    - Par exemple : Si le patient s'arrête après avoir plié le papier et l'avoir glissé dans l'enveloppe, l'évaluateur doit rappeler prochain élément : « **Maintenant, collez l'enveloppe.** » Si le patient ne peut pas accomplir cet élément, passer au suivant et lui offrir un rappel du prochain élément : « Maintenant, adressez l'enveloppe à vous-même. »
- Après avoir donné la directive complète une première fois, seul un rappel additionnel doit être donné pour chaque élément.
- Les déficiences de cet article doivent identifier les dysfonctions uniquement associées à l'exécution d'une tâche surapprise et non associées à des troubles du rappel.
- Toute adresse qui permettrait à un postier de livrer l'enveloppe est notée comme étant exacte, même si elle ne correspond pas à l'adresse actuelle du patient. L'adresse doit comprendre : le nom, la rue, la ville et le département. Le code postal n'est pas nécessaire.
- Demander au patient d'indiquer où il poserait le timbre sur l'enveloppe à l'aide d'un « X ».

Donner au patient des directives similaires aux suivantes :	**« Imaginez que vous vous êtes écrit une lettre. Prenez cette feuille de papier, pliez-la pour qu'elle puisse entrer dans l'enveloppe et ensuite mettez-la dans l'enveloppe. Ensuite, colllez l'enveloppe, adressez-la à vous-même et montrez-moi où vous poseriez le timbre. »**

Cochez la case pour chaque étape accomplie CORRECTEMENT ou sélectionnez « Aucun accompli correctement » :

- ☐ Plier une lettre
- ☐ Mettre la lettre dans l'enveloppe
- ☐ Coller l'enveloppe
- ☐ Adresser l'enveloppe
- ☐ Indiquer où poser le timbre

Aucun accompli correctement ☐

NOMBRE TOTAL D'ÉLÉMENTS NON EXECUTÉS: ☐

(faire le total des cases vides)

Utilisez le tableau ci-dessous pour noter cet article:

NOTATION	
0 =	Tous les éléments ont été correctement exécutés
1 =	1 élément a été mal exécuté
2 =	2 éléments ont été mal exécutés
3 =	3 éléments ont été mal exécutés
4 =	4 éléments ont été mal exécutés
5 =	5 éléments ont été mal exécutés

9. PRAXIES CONSTRUCTIVES

Ce test évalue la capacité du patient de copier 4 formes géométriques allant du plus simple (un cercle) au plus compliqué (un cube).

- Les formulaires ci-joints devraient être présentés un par un.
- L'évaluateur doit fournir au patient un crayon à papier et une gomme avec le dessin.

Donner au patient les instructions suivantes :	« Sur cette feuille de papier se trouve une forme. Essayez d'en dessiner une autre exactement pareille sur cette page. » (L'évaluateur peut indiquer la forme du doigt)
Si la réponse du patient est rapide ou faite sans soins, ajouter:	« Prenez votre temps et essayez de la dessiner exactement comme celle-ci. »

- Le patient a le droit à deux essais pour chaque forme. Permettre une deuxième tentative uniquement si le patient la demande ou s'il fait part d'un problème avec son dessin. Le patient a le droit d'effacer s'il le désire. Si le patient trace directement sur la forme imprimée, compter ceci comme une tentative et indiquer qu'il devrait essayer sur une section vierge de la page. Si le patient indique que sa reproduction n'est pas bonne, demander au patient s'il veut essayer de nouveau. Dans le cas où il y a eu deux tentatives, demander au patient d'indiquer la meilleure et ensuite noter cette tentative.
- Si après deux tentatives, le patient n'arrive pas à reproduire la figure, l'évaluateur devrait passer à la figure suivants.
- Un dessin devrait être noté comme étant exact si le patient a reproduit tous les éléments essentiels de l'original. Les variations de taille ne sont pas notées comme étant des erreurs. De petits espaces entre les lignes ne sont pas des erreurs pour autant que la forme a été reproduite.

Consultez le Manuel d'instructions ADAS-Cog pour des lignes directives spécifiques s'appliquant à la notation de chaque forme géométrique.

Cochez la case pour chaque figure dessinée CORRECTEMENT :

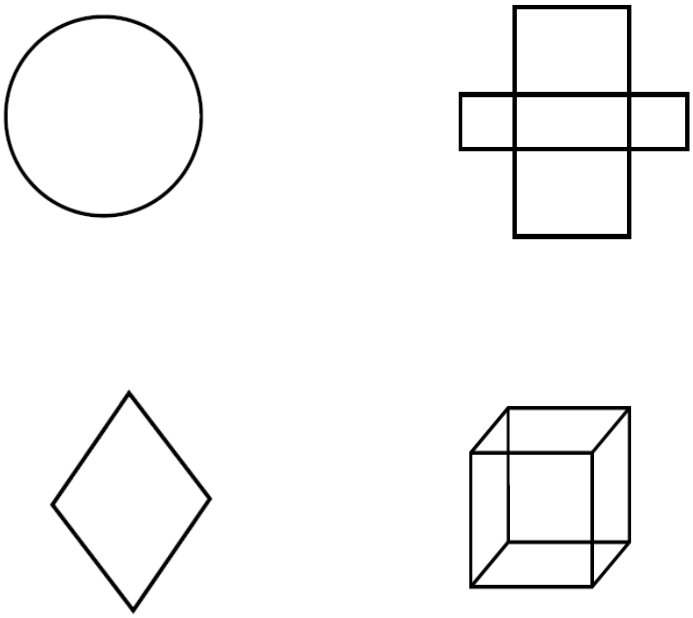
- ☐ Cercle
- ☐ Les deux rectangles qui se chevauchent
- ☐ Losange
- ☐ Le cube
- ☐ Le patient n'a dessiné aucune forme; fait des gribouillages, écrit des mots
- ☐ Aucun : a fait une tentative, mais aucune forme n'était correctement dessinée

NOMBRE TOTAL DE FORMES DESSINÉES INCORRECTEMENT = ☐

(sur un total de 4 formes)

Utilisez le tableau ci-dessous pour noter cet article :

NOTATION	
0 =	Les 4 dessins sont exacts
1 =	1 forme est mal dessinée
2 =	2 formes sont mal dessinées
3 =	3 formes sont mal dessinées
4 =	4 formes sont mal dessinées
5 =	Aucune forme n'a été dessinée, gribouillages; parties de formes; mots plutôt que des formes



10. TÂCHE DE RECONNAISSANCE DE MOTS

Pour cette tâche, le patient dispose de deux essais pour apprendre et reconnaître une liste de 12 mots.

- Utiliser la liste de mots qui est indiquée sur la feuille de travail de l'étude et noter les réponses du patient sur la feuille de cotation de l'étude.
- La partie d'apprentissage de cet essai est similaire à la partie d'apprentissage de la TÂCHE DE RAPPEL DE MOTS puisqu'on demande au patient de lire chaque mot à haute voix et d'essayer de s'en souvenir.
- Pour le premier essai, les 12 mots cibles sont mélangés à 12 mots nouveaux qui correspondent aux mots cibles en matière de fréquence et d'imagerie et on demande au patient de décider s'il a déjà vu ou non chacun des mots.

Au début de l'essai d'apprentissage, donner les instructions suivantes :	**« Je vais vous montrer des mots imprimés sur ces fiches blanches. Je veux que vous lisiez chaque mot à voix haute et que vous essayiez de vous en souvenir. »**

Le patient pourrait ne pas être familier avec certains des mots de la TÂCHE DE RECONNAISSANCE DES MOTS et il pourrait avoir de la difficulté à les lire. Si le patient ne peut pas lire un mot, l'évaluateur peut dire le mot à voix haute. Cependant, il est important que le patient regarde chaque mot et essaie de le lire.

À la fin de la partie d'apprentissage de l'essai, l'évaluateur dira au patient:	**« Maintenant je vais vous montrer une nouvelle liste de mots. Certains mots se trouvaient sur la liste que je viens de vous montrer et les autres sont nouveaux. Pour chacun des mots, je veux que vous me disiez si c'est l'un des mots que je vous ai déjà montré. »**
L'évaluateur montre le premier mot et dit : ou :	**« Est-ce que c'est l'un des mots que je vous ai déjà montrés ? Oui ou non ? »** **« Est-ce que je vous ai déjà montré ce mot ? »**
La même directive est donnée avant le deuxième mot de l'essai. Pour les autres mots de l'essai, l'évaluateur dit :	**« Et celui-ci ? »**

Suit un autre essai d'apprentissage et de reconnaissance.

Pour l'essai 2, dire au patient:	**« Maintenant je vais vous montrer la même liste de mots de nouveau. Je veux que vous lisiez chaque mot à voix haute et que vous essayiez de vous en souvenir. »**

- Si le patient ne se souvient pas de la consigne (p. ex. : il lit le mot plutôt que de répondre « **Oui** » ou « **Non** »), l'évaluateur doit répéter ou reformuler la question en entier et noter dans la colonne appropriée de la feuille de cotation qu'il a fallu rappeler au patient la consigne du test. De même, si le patient semble avoir un biais dans ses réponses (p. ex. : s'il dit « **Oui** » à chaque mot ou s'il dit « **Non** » à chaque mot), les directives du test doivent être répétées.

10. TÂCHE DE RECONNAISSANCE DE MOTS (SUITE)

Présenter les listes de mots

Notez la réponse du sujet pour chaque mot. Le sujet devrait répondre « oui » aux mots d'origine qui sont en caractères gras. Les réponses INEXACTES sont grisées. Deux tentatives de lecture et de reconnaissance sont offertes.

Cochez également la case pour chaque rappel donné :

ESSAI 1	Oui	Non	Rappel donné ?
DEPENSE			
NATION			
CHEMINEE			☐
MOINEAU			☐
DOMMAGES			☐
TRAFIC			☐
SANDWICH			☐
SERVICE			☐
COQUILLAGE			☐
SOLUTION			☐
COUR			☐
METRO			☐
CORPS			☐
SOL			☐
BATON			☐
TURBINE			☐
OR			☐
GRAVITE			☐
ETE			☐
SAGESSE			☐
HOMME			☐
REPAS			☐
PASSAGER			☐
ACIDE			☐
TOTAL INCORRECT = *(faites le total des marques dans les cases grisées)*		/24	⇩
		Rappels donnés (Essai 1) = (total des marques)	

ESSAI 2	Oui	Non	Rappel donné ?
VISITEUR			
ACIDE			
PARLEMENT			☐
SOLUTION			☐
NOM			☐
REPAS			☐
LIGNE			☐
NOTE			☐
CHEMINEE			☐
TURBINE			☐
RICHESSE			☐
METRO			☐
IMAGE			☐
DEPENSE			☐
SANDWICH			☐
DOMMAGES			☐
ELEPHANT			☐
OR			☐
GRAVITE			☐
FUTUR			☐
PASSAGER			☐
FICELLE			☐
BANDEROLLE			☐
BAIE			☐
TOTAL INCORRECT = *(faites le total des marques dans les cases grisées)*		/24	⇩
		Rappels donnés (Essai 2) = (total des marques)	
		Total général des rappels donnés (pour l'Essai 1 et de l'Essai 2)* :	

La note de chaque essai est le total des réponses incorrectes (c.-à-d. la somme des marques dans les boîtes grisées), **mais permettez uniquement une note maximale de 12 erreurs pour chaque essai** (p. ex. : si 15 réponses sont incorrectes pour un essai, notez 12.)

*À utiliser pour la notation de l'article 11. Rappel des consignes

11. RAPPEL DES CONSIGNES

Ce sous-test évalue la capacité du patient à se rappeler les consignes de la **TÂCHE DE RECONNAISSANCE DES MOTS (Item 10).**

Pour chaque essai de reconnaissance, avant la présentation des deux premiers mots, on demande au patient:	**« Est-ce que je vous ai déjà montré ce mot ou est-ce que c'est un nouveau mot ? »**
Pour le troisième mot, on demande au patient :	**« Et celui-ci ? »**

- Si le patient répond correctement, c.-à-d. « **Oui** » ou « **Non** », il se souvient correctement des consignes.
- Si le patient ne répond pas, ceci signifie que les consignes ont été oubliées et les consignes doivent être répétées.
- La procédure utilisée pour le troisième mot est répétée pour les mots 4 à 24. Chaque cas d'oubli des consignes du test est noté.

Total général des **Rappels** donnés à l'échelle de l'Essai 1 et de l'Essai 2 à partir de **l'article 10. Tâche de reconnaissance de mots** =	

En utilisant le **Total général des rappels donnés** (de l'article 10) ci-dessus, notez le niveau de déficience à l'aide du tableau ci-dessous :

NOTATION	
0 =	Le sujet n'a jamais besoin de rappels additionnels pour les consignes
1 =	**Très léger** - un oubli
2 =	**Léger** - a besoin de 2 rappels
3 =	**Modéré** - a besoin de 3 ou 4 rappels
4 =	**Modérément sévère** - a besoin de 5 ou 6 rappels
5 =	**Sévère** - a besoin de 7 rappels ou plus

Annexe 5 : ZBI (Zarit burden Inventory)

QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION DU FARDEAU-ZBI

INSTRUCTIONS : vous trouverez ci-dessous une liste de questions qui décrivent ce que les gens ressentent parfois lorsqu'ils prennent soin d'une autre personne. Pour chaque question, indiquez la fréquence à laquelle vous vous sentez de cette manière : jamais, rarement, parfois, assez souvent ou presque toujours. Il n'y a pas de bonnes réponses ni de mauvaises réponses.

À quelle fréquence vous sentez-vous ainsi ?	**Jamais**	**Rarement**	**Parfois**	**Assez souvent**	**Presque toujours**
1. Avez-vous l'impression que votre parent(e) réclame plus d'aide qu'il/elle n'en a besoin ?	0	1	2	3	4
2. Avez-vous l'impression que vous n'avez pas assez de temps pour vous à cause du temps que vous passez avec votre parent(e) ?	0	1	2	3	4
3. Vous sentez-vous stressé(e) car vous devez à la fois prendre soin de votre parent(e) et essayer de faire face à d'autres responsabilités familiales ou professionnelles ?	0	1	2	3	4
4. Vous sentez-vous gêné(e) par le comportement de votre parent(e) ?	0	1	2	3	4
5. Vous sentez-vous énervé(e) vis-à-vis de votre parent(e) quand vous êtes avec lui/elle ?	0	1	2	3	4
6. Avez-vous l'impression que votre parent(e) perturbe actuellement vos relations avec d'autres membres de la famille ou avec des amis ?	0	1	2	3	4
7. Avez-vous peur de ce que l'avenir réserve à votre parent(e) ?	0	1	2	3	4
8. Avez-vous l'impression que votre parent(e) est dépendant(e) de vous ?	0	1	2	3	4
9. Vous sentez-vous tendu(e) quand vous êtes avec votre parent(e) ?	0	1	2	3	4
10. Avez-vous l'impression que votre santé s'est dégradée parce que vous prenez soin de votre parent(e) ?	0	1	2	3	4
11. Avez-vous l'impression de ne pas avoir autant d'intimité que vous le souhaiteriez à cause de votre parent(e) ?	0	1	2	3	4
12. Avez-vous l'impression que votre vie sociale s'est dégradée parce que vous prenez soin de votre parent(e) ?	0	1	2	3	4
13. Vous sentez-vous mal à l'aise à l'idée de recevoir des amis à cause de votre parent(e) ?	0	1	2	3	4
14. Avez-vous l'impression que votre parent(e) s'attend à ce que vous preniez soin de lui/d'elle comme si vous étiez la seule personne sur qui il/elle pouvait compter ?	0	1	2	3	4
15. Avez-vous l'impression que, en plus de vos autres dépenses, vous n'avez pas assez d'argent pour prendre soin de votre parent(e) ?	0	1	2	3	4

16. Avez-vous l'impression que vous ne pourrez plus prendre soin de votre parent(e) encore longtemps ?	0	1	2	3	4
17. Avez-vous l'impression d'avoir perdu le contrôle de votre vie depuis que votre parent(e) est malade ?	0	1	2	3	4
18. Souhaiteriez-vous pouvoir laisser une autre personne prendre soin de votre parent(e) ?	0	1	2	3	4
19. Avez-vous l'impression de ne pas être sûr(e) de ce qu'il faut faire pour votre parent(e) ?	0	1	2	3	4
20. Avez-vous l'impression que vous devriez en faire plus pour votre parent(e) ?	0	1	2	3	4
21. Avez-vous l'impression que vous pourriez mieux prendre soin de votre parent(e) ?	0	1	2	3	4
22. Globalement, le fait de prendre soin de votre parent(e) représente-t-il un fardeau pour vous ?	**Pas du tout** 0	**Un peu** 1	**Modérément** 2	**Beaucoup** 3	**Énormément** 4
Subtotal					
Total	/88				

Annexe 6 : DAD

Au cours des deux dernières semaines, (nom) a-t-il ou a-t-elle, sans aide ou rappel,	Commencement	Planification et organisation	Exécution efficace
HYGIÈNE **NOTATION : OUI =1 NON = 0 S.O. = Sans objet**			
Tenté de se laver ou de prendre un bain ou une douche.			
Tenté de se brosser les dents ou de s'occuper de son dentier.			
Décidé de prendre soin de ses cheveux (les laver et les peigner).			
Préparé l'eau, les serviettes et le savon pour se laver, prendre un bain ou une douche.			
Réussi à laver et à sécher complètement toutes les parties de son corps de manière sécuritaire.			
Réussi à se brosser les dents ou s'occuper de son dentier correctement.			
Pris soin de ses cheveux (les laver et les peigner).			
HABILLAGE			
Tenté de s'habiller lui-même ou elle-même.			
Choisi des vêtements appropriés (selon l'occasion, la propreté, la météo et l'agencement des couleurs).			
Réussi à s'habiller dans le bon ordre (sous-vêtements, pantalons ou robe, chaussures).			
Réussi à s'habiller complètement.			
Réussi à se déshabiller complètement.			
CONTINENCE			
Décidé d'aller aux toilettes aux moments appropriés.			
Réussi à se servir des toilettes sans « accidents ».			
SE NOURRI			
Décidé ce qu'il ou elle a besoin de manger.			
Choisi des ustensiles et des assaisonnements appropriés lors du repas.			
Mangé ses repas à une vitesse normale et selon les règles de l'étiquette.			
PRÉPARATION DES REPAS			
Tenté de préparer un léger repas ou une collation pour lui-même ou pour elle-même.			
Correctement planifié un léger repas ou une collation (ingrédients, batterie de cuisine).			
Préparé ou cuisiné un repas ou une collation en toute sécurité.			
TÉLÉPHONE			
Tenté de téléphoner quelqu'un à un moment approprié.			
Trouvé et composé un numéro de téléphone correctement.			
Engagé une conversation téléphonique appropriée.			
Écrit et transmis un message téléphonique correctement.			

Au cours des deux dernières semaines, (nom) a-t-il ou a-t-elle, sans aide ou rappel,

SORTIES NOTATION : OUI =1 NON = 0 S.O. = Sans objet	Commencement	Planification et organisation	Exécution efficace
Tenté de sortir (marcher, visiter, magasiner) à un moment approprié.			
Correctement organisé une sortie (transport, clés, destination, météo, argent nécessaire, liste de courses).			
Réussi à sortir et atteindre une destination familière sans se perdre.			
Pris un moyen de transport adéquat de manière sécuritaire (voiture, autobus, taxi).			
Revenu du magasin avec les articles appropriés.			
FINANCES ET CORRESPONDANCES			
Manifesté de l'intérêt concernant ses affaires personnelles, comme ses finances et ses correspondances écrites.			
Organisé ses finances pour payer ses factures (chèques, carnet de banque, factures).			
Adéquatement organisé ses correspondances (articles de papeterie, adresse, timbres).			
Adéquatement utilisé son argent (obtenu de la monnaie).			
MÉDICAMENTS			
Décidé de prendre ses médicaments au bon moment.			
Pris ses médicaments comme prescrits (selon la posologie).			
LOISIRS ET TRAVAIL MÉNAGER			
Manifesté de l'intérêt pour un ou des loisir(s).			
Manifesté de l'intérêt pour le travail ménager qu'il ou elle accomplissait par le passé.			
Planifié et organisé adéquatement le travail ménager qu'il ou elle accomplissait par le passé.			
Adéquatement accompli le travail ménager qu'il ou elle accomplissait par le passé.			
Demeuré de façon sécuritaire à la maison seul(e) lorsque nécessaire.			

Commentaires :

SOUS-TOTAL / n° d'articles applicable	/ /
TOTAL DAD / n° d'articles applicables	/
TOTAL DAD en %	

Vu, le Président du jury,

Mr Gaël GRIMANDI

Vu, le Directeur de thèse,

Mr Jean-Michel ROBERT

Vu, le Directeur de l'UFR,

UNIVERSITÉ DE NANTES **Année de la soutenance** **2015**

Résumé de la thèse

Nom - Prénoms : VIVIEN MARION

Titre de la thèse : Développement clinique dans la maladie d'Alzheimer : Enjeux et difficultés

---

Aujourd'hui, les progrès scientifiques et thérapeutiques permettent d'apporter à la population une meilleure qualité de vie et ainsi de voir l'espérance de vie augmentée.

Cependant, des maladies telles que les démences comme la maladie d' Alzheimer touchent de plus en plus de personnes. Cette démence provoque des troubles de la mémoire et du comportement entraînant des problèmes d'adaptation à la vie quotidienne et une perte d'autonomie. Les principaux symptômes du patient ont un impact, non seulement sur son quotidien, mais également sur celui de l'aidant.

La thérapeutique actuellement mise sur le marché est symptomatique. Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif.

Un nombre conséquent de nouvelles molécules ont fait l'objet de recherche clinique, malheureusement depuis 10 ans aucun nouveau médicament n' a vu le jour.

Ce travail a pour objectif de mettre en lumière les enjeux ainsi que les difficultés rencontrées lors du développement clinique d'une nouvelle molecule dans la maladie d'Alzheimer et d'apporter quelques hypothèse de solutions envisagées.

ALZHEIMER, ETUDES CLINIQUES, DEVELOPPEMENT, POPULATION AGEE, PATIENT

Membres du jury:

Président:	Mr Gaël GRIMANDI,	Professeur de Pharmacie Galénique
Assesseurs:	Mr Jean-Michel ROBERT,	Professeur de chimie thérapeutique
	Melle Morgane JEGU,	Pharmacien, CHU Nantes

Adresse de l'auteur : ***2 square Jean Thébaud 75015 Paris***