



Écueils dans le développement de traitements pour les maladies neurodégénératives.

Laurent PRADIER

^a LP neuroconsult EI

^b ICM institute

Avec le vieillissement général de la population, les maladies neurodégénératives liées à l'âge (maladie d'Alzheimer, MA, de Parkinson, MP, maladie à corps de Lewy, MCL, etc.) représentent un défi grandissant pour nos systèmes de santé. Malgré d'importants efforts de recherche, les physiopathologies de ces maladies spécifiques de l'homme sont mal caractérisées. La sélection de cibles thérapeutiques pertinentes reste un choix difficile et peu, ou pas, de traitements sont disponibles. De plus le développement clinique de nouvelles thérapies est confronté à 3 grands écueils en partie liés. Tout d'abord, le diagnostic sur bases cliniques reste incertain, par exemple entre MA et MCL, surtout dans les phases débutantes de ces maladies et les co-pathologies sont fréquentes. L'apport des biomarqueurs biochimiques ou d'imagerie est en train de préciser ce diagnostic. Deuxièmement, les pathologies cérébrales débutent de nombreuses années avant l'apparition des symptômes : on estime que la moitié des neurones dopaminergiques de la substance noire ont dégénéré lorsque débutent les symptômes parkinsoniens. Il se pourrait donc que les causes pathologiques initiales en jeu dans les phases prodromales déclenchent ensuite des mécanismes toxiques secondaires, voir tertiaires qui deviennent prépondérant dans les phases symptomatiques où ils représentent des cibles plus pertinentes que les mécanismes causaux. Enfin, le déclin clinique de ces maladies est relativement lent (même s'il est bien trop rapide pour les patients), ce qui nécessite des essais cliniques avec traitements de 18 à 24 mois sur de très nombreux patients pour pouvoir observer un effet bénéfique statistique sur des échelles cliniques. Des biomarqueurs comme la chaîne légère des neurofilaments (NFI) ou l'imagerie sont des avancées prometteuses et les agences réglementaires commencent à prendre en compte l'efficacité des molécules candidats sur ces marqueurs pour leur approbation conditionnelle.

L'apport des biomarqueurs et la prise en compte des spécificités de ces maladies par les acteurs du développement et des autorités peuvent laisser espérer que ces patients pourront à terme entrevoir des solutions thérapeutiques.

Mots Clés : Maladies neurodégénératives, Développement clinique, Thérapies.