

Recherche sur la maladie d'Alzheimer en France: Peut-on espérer une amélioration ? oui si...

La France a un rapport avec la recherche qui est hors norme et qui est loin de faire exemple. Ce pan de l'activité économique est l'avenir de la France, tout le monde l'affirme sans hésitation, mais c'est un avenir lointain. Ce qui fait que les politiciens, qui pilotent à court terme en vue de l'élection suivante dans un contexte économique souvent morose, ont toujours taillé des coupes sombres dans ce budget. Surtout les gouvernements de droite, le record revenant au gouvernement Raffarin dans les années 2002-2003. De la bêtise à l'état pur ! (voir encadré numéro 1)¹.

Vous avez peut-être compris qu'en France nous sommes dans un cercle vicieux parfait, puisque c'est la recherche, sous toutes ses formes, qui génère l'activité économique. L'Allemagne en est un bel exemple, avec ses PME innovantes et exportatrices.

Un nouvel état d'esprit ?

Avec Nicolas Sarkozy qui, dans sa campagne présidentielle, a bien montré qu'il comprenait l'importance d'une recherche performante en France, on pouvait s'attendre à un changement de mentalité. Mais avec la dépression économique que l'on subit maintenant, dans le cadre du cercle vicieux dénoncé précédemment, on pouvait s'attendre à des promesses non tenables ou non tenues. Stimuler la recherche c'est bien, mais comment faire dans une contexte où la France n'a plus le sous, de l'aveu même du Président ?

L'idée de mieux gérer le fléau qu'est maintenant la maladie d'Alzheimer (MA) est à la fois une bonne idée politique (chaque famille va bientôt avoir son « Alzheimer ») et sociale (APA, déficit cruel de structures et de personnels pour la prise en charge). En effet, je vous épargne le constat affligeant de cette catastrophe supportée moralement et financièrement essentiellement par les familles des 800.000 patients français.

Dans le contexte économique difficile que nous vivons, où le pouvoir d'achat diminue (pétrole, crise des subprimes, augmentation de toutes les matières

¹ Nous vous rappelons qu'en 2002 et 2003, le budget de la recherche a baissé selon les labos de 10 à 50% alors qu'il augmentait d'une manière significative dans les autres pays technologiquement avancés. Ce qui fait que les chercheurs français ne pouvaient plus réellement travailler d'une manière efficace et compétitive, la totalité du budget réduit étant impliqué totalement dans les dépenses incompressibles. De ce fait, les salaires des personnel chercheurs étaient en plus gâchés puisque non-productifs. En rognant un peu, la recherche a perdu énormément.

premières,...), notre Président a eu une bonne idée : financer la recherche sur la maladie d'Alzheimer par une franchise sur les médicaments (voir encadré numéro 2)². Et pour imposer sa volonté, il a créé à la fois un plan Alzheimer et une fondation Alzheimer. De l'argent va être débloqué, et c'est une bonne nouvelle. Le plus gros du financement va aller vers une amélioration de la prise en charge, et c'est une très bonne nouvelle, surtout lorsque l'on réalise que le meilleur médicament actuel est une bonne prise en charge (Delacourte 2008). Pour la recherche il y aurait 50 millions d'euros par an sur 4 ans. C'est à la fois beaucoup, face au budget maigrichon habituel et peu face à l'enjeu de cette maladie toujours invaincue. Mais ne faisons pas la fine bouche ! Ce n'est pas tous les jours que l'on ouvre les robinets !

Quid de la recherche en France ?

Concernant l'apport du plan Sarkozy à la recherche sur la MA, il faudra attendre l'avis de la Fondation Alzheimer et de ses commissions. Rien n'est décidé, mais les signes avant-coureurs ne sont pas bons.

En effet, le rapporteur du projet est un non-spécialiste de cette pathologie. Ce rapporteur sait très bien que la France est un microcosme, avec ses lobbys, y compris dans le monde scientifique, et il annonce qu'il résistera à cette pression.

Pourtant, dans son analyse rendue au Président de la République, tous les lobbys sont parfaitement bien représentés, et l'analyse de la situation de la recherche en France et des orientations à développer nous semblent discutables. Comme nous l'avons déjà indiqué, il y a beaucoup de suivisme, et l'approche thérapeutique n'est pas assez mise en avant. Notre souhait serait de ne pas investir pour contempler un peu plus cette maladie, mais pour commencer à réellement livrer la bataille. Notre maxime : « observer la maladie, c'est bien ; la vaincre, c'est mieux ! ». Car c'est possible maintenant.

En effet, les connaissances actuelles sont suffisantes pour permettre de tenter des approches thérapeutiques. On ne peut que constater ce qui est dénoncé par le [LEEM](#), à savoir qu'aucun des 10 à 20 essais thérapeutiques en cours viennent de laboratoires français (voir encadré numéro 3)³. Les autres pays le font, et à la clé non

² Encadré n°2 : Ces franchises sont un moyen de sensibiliser le public sur les coûts faramineux de la santé. Cette démarche est critiquable, mais c'est une démarche logique d'un pays qui n'a plus de sous. Redynamiser l'économie est la seule solution pour éviter ces franchises : Bosser mieux, innover, exporter, et donc générer des revenus pour financer, en retour, la recherche et les frais de santé, toujours dans le fameux cadre du cercle vertueux.

³ Encadré n°3 : Il y a des essais thérapeutiques en France. Ils sont effectués par des services hospitaliers qui font en fait une prestation de service pour l'industrie pharmaceutique. Cette dernière est exceptionnellement française : [Elan, Neurochem, Eli Lilly, Roche, Merck, Esai, Novartis...](#) Ces essais consistent à tester de nouvelles molécules anti-Alzheimer dans un cadre multicentrique et international, avec la participation de services hospitaliers français.

seulement il y a un médicament possible pour le bénéfice de tous, mais une vente de médicaments pour le bénéfice du commerce extérieur du pays qui aura investi.

Le trou de la sécu, cela vous dit quelque chose ? Rêvons un peu : et si le médicament curatif de la MA était français, avec un chiffre d'affaire potentiel de 50 milliards d'euros par an !. Mais rien ne laisse présager que la situation va changer avec le nouveau plan Alzheimer. Naïvement peut-être, nous pensons qu'un plan Alzheimer qui n'aurait pas pour priorité de vaincre la maladie est un plan pour rien, et les franchises payées sur les médicaments un sacrifice inutile. Or, et pour faire simple et un peu caricatural, il est plutôt envisagé de continuer à décrire la maladie sur tous les aspects défendus par les lobbys plutôt que de la combattre (voir l'encadré n°4).

Conclusion

Parce que rien n'est simple, même en politique de recherche, on peut se demander si la stimulation de la recherche Alzheimer ne passe pas par une réorganisation de fond, pour rendre le terrain académique plus fertile. Car ce n'est pas qu'une question de moyen, c'est en plus un cadre pragmatique et efficace qu'il nous faut. La meilleure preuve nous vient de la Belgique, pays bien moins puissant que la France à tous les niveaux. Et pourtant les Belges sont en pointe au niveau international dans le domaine de l'Alzheiméologie, bien avant les Français. Mais les Belges ont compris depuis longtemps que la recherche doit être valorisée, et que les structures de valorisation et la culture de valorisation doivent être soutenues avant tout, comme règle de base. Lorsque la recherche est bien valorisée, il y a un excellent retour de financement vers la recherche fondamentale, dans le cadre d'un cercle vertueux ou gagnant/gagnant. On note cependant une amélioration certaine en France avec le [Crédit d'impôt-Recherche \(CIR\)](#).

Finalement, le vrai plan Sarkozy anti-Alzheimer serait peut-être d'aller chercher Claude Allègre, qui a laissé une trace très positive dans la politique de valorisation avec les articles 25-1 à 25-3. Ces articles sur sa [loi sur l'innovation](#) permettent aux chercheurs de mieux exploiter leurs brevets en tant qu'inventeurs. Ils facilitent la création de start-up innovantes, qui vont collaborer avec le monde académique dont elles sont issues, pour un retour sur investissement profitable pour toutes les parties.

Au total, plutôt qu'un plan qui pilote directement la recherche (programme fléché), et peut-être pas dans le bon sens, car les orientations annoncées sont plutôt celles d'un suivisme et d'une auto-distribution, c'est peut-être l'occasion de réformer les fondamentaux. La vraie découverte anti-Alzheimer se trouve peut-être dans un labo que l'on n'attend pas. Actuellement, étant donné la culture des labos et

des institutions, le chercheur risquera de passer à côté, car son attention portera sur des considérations plus abstraites ou plus esthétiques, et s'il la détecte, il ne saura pas la valoriser. Mais cette attitude contre-productive peut et doit s'arrêter.

Qui secouera le mammoth?

Encadré n°4 : Ou placer la priorité de la recherche ?

Si tous les pans de la recherche méritent d'être soutenus, il ne faut pas être angélique. On ne peut pas arroser tout le monde, et si on le fait, rien de sérieux n'émergera.

On connaît les protéines défectueuses impliquées dans la genèse de la maladie mais on ne sait pas par quel mécanisme le processus dégénératif est initié. Par ailleurs le diagnostic du vivant du patient n'est jamais certain, et on parle de diagnostic possible ou probable. De plus, concernant l'approche thérapeutique, il y a un manque de modèles expérimentaux pertinents qui empêche de tester efficacement les molécules anti-Alzheimer. Il y a donc du grain à moudre pour les chercheurs.

Par contre, on peut douter du bien fondé d'une analyse globale du génome, le bilan avec l'ApoE E4 générant des doutes sérieux sur l'utilité de cette approche si coûteuse. En effet, il s'agit d'un facteur de risque génétique certain, mais dont on ne peut rien faire au niveau diagnostique et thérapeutique, malgré les 3000 publications sur cette problématique.

Que faire ? Il y a de nombreuses hypothèses concernant la stratégie thérapeutique, et beaucoup sont contradictoires. Mais il est maintenant possible de les tester d'une manière définitive grâce aux essais thérapeutiques. Il y en a une quinzaine en cours qui sont à visée curative. Toutes les molécules testées ont été produites par des laboratoires étrangers, essentiellement américains. Même les neurologues européens ou américains (mais aucun français) testent des molécules non-brevetées en initiant eux mêmes ces essais thérapeutiques : par exemple le curcumin (USA, (Baum et al. 2008)), l'hydroxychloroquine (Hollande, Pr Scheltens, (Van Gool et al. 2001)), le cuivre (Allemagne, Pr Bayer, (Kessler et al. 2008)),... A force de tester on finira par trouver, obligatoirement. C'est comme le loto, seuls ceux qui auront joué pourront gagner. C'est une démarche active, qui s'oppose à la démarche contemplative. Le tout est de trouver un plan avec un bon dosage, mais favorisant définitivement la démarche active. La découverte toute récente d'une action clinique efficace du Dimebon, prouvée par essai thérapeutique, alors que rien du point de vue théorique ne le laissait prévoir, est en faveur de notre analyse (Lancet, Juillet 2008).

REFERENCES

Baum L., Lam C. W., Cheung S. K., Kwok T., Lui V., Tsoh J., Lam L., Leung V., Hui E., Ng C., Woo J., Chiu H. F., Goggins W. B., Zee B. C., Cheng K. F., Fong C. Y., Wong A., Mok H., Chow M. S., Ho P. C., Ip S. P., Ho C. S., Yu X. W., Lai C. Y., Chan M. H., Szeto S., Chan I. H. and Mok V. (2008) Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol* **28**, 110-113.

Delacourte A. (2008) Réserve neuronale: l'autre cible thérapeutique de la maladie d'Alzheimer. *La revue de gériatrie* **33**, 233-235.

- Kessler H., Bayer T. A., Bach D., Schneider-Axmann T., Supprian T., Herrmann W., Haber M., Multhaup G., Falkai P. and Pajonk F. G. (2008) Intake of copper has no effect on cognition in patients with mild Alzheimer's disease: a pilot phase 2 clinical trial. *J Neural Transm.*
- Van Gool W. A., Weinstein H. C., Scheltens P. and Walstra G. J. (2001) Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* **358**, 455-460.