

Alzheimer et Aducanumab

Mise sur le marché d'un médicament :
entre prudence et risque.



Allyriane Jousse Della Giustina
Camille Srecki
Hugo Tissot
Juliette Gatin

Louis-Marie Marcille
Léna Villerabel
Raphaël Chesneaux
Sebastian Partarrieu

Cette publication a été réalisée par des étudiants en troisième année du cycle ingénieur de Mines Paris PSL Research University. Il présente le travail réalisé dans le cours intitulé « Descriptions de controverse », qui a pour objectif d'introduire les étudiants à l'univers incertain de la recherche scientifique et technique et de les sensibiliser aux enjeux de la participation citoyenne.

Mines Paris décline toute responsabilité pour les erreurs et les imprécisions que peut contenir cet article. Vos réactions et commentaires sont bienvenus. Pour signaler une erreur, réagir à un contenu ou demander une modification, merci d'écrire à la responsable de l'enseignement : madeleine.akrich@mines-paristech.fr.

■ Introduction

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative qui touche 60 à 70% des personnes atteintes de démences (55 millions) dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)¹. Touchant principalement les plus de 65 ans², elle se caractérise par une grande variabilité, que ce soit dans les symptômes éprouvés, l'évolution de ces derniers, ou les sources possibles de la pathologie.

Selon l'hypothèse majoritairement adoptée par la communauté scientifique, deux lésions sont responsables de la maladie³. Tout d'abord, il y a les plaques d'amyloïde, qui sont formées par l'accumulation anormale du peptide β -amyloïde. La seconde lésion est à l'origine de la dégénérescence neurofibrillaire correspondant à une accumulation anormale de filaments à l'intérieur du neurone. La protéine qui en est responsable est la protéine Tau. La dégénérescence neurofibrillaire entraîne progressivement une désorganisation cellulaire puis, la mort neuronale, principalement dans l'hippocampe, région essentielle de la mémoire.

Aujourd'hui, la classification de la maladie distingue ses formes en origine et en stade⁴. Ainsi, la maladie commence souvent par le stade pré-déméntiel, souvent confondu avec les symptômes normaux du vieillissement. Au stade léger, le langage et la motricité du patient se trouvent affectés. Au stade modéré, la mémoire à long terme et le comportement se détériorent, et enfin, au stade avancé, le patient est apathique et complètement dépendant des aidants. Cette évolution peut prendre entre des mois, pour les formes les plus fulgurantes de la maladie, à plusieurs dizaines d'années pour les formes les plus lentes.

La maladie d'Alzheimer demeure actuellement incurable. Sa complexité rend sa prise en charge difficile et le traitement fera probablement appel à une combinaison d'approches adaptée au profil de chaque malade. En l'absence de traitement curatif, l'objectif aujourd'hui est une prise en charge globale, individualisée et précoce du patient au travers d'un plan de soins et d'aides visant à freiner la progression des symptômes. Les seuls traitements pharmacologiques spécifiques proposés visent à atténuer les troubles de la mémoire et du comportement. Ces traitements symptomatiques n'empêchent cependant pas la maladie de progresser et sont déremboursés depuis le 1er août 2018 du fait d'un intérêt clinique insuffisant⁵.

¹ [Démence](#). (2022, 20 septembre). *Organisation Mondiale de la Santé (Site Web)*. [consulté le 28 décembre 2022]

² Alzheimer Europe (2019). *Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe*. ISBN 978-99959-995-9-9. Luxembourg, Alzheimer Europe

³ [Quelles sont les causes et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer ?](#) *Vaincre Alzheimer (Site Web)*. [consulté le 28 décembre 2022]

⁴ [Les stades de la maladie d'Alzheimer](#). *Société Alzheimer du Canada (Site Web)*. [consulté le 28 décembre 2022]

⁵ Ministère des solidarités et de la santé. (2018, 12 juillet). [Fin du remboursement des médicaments contre la maladie d'Alzheimer](#). *Sénat (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

Dans ce désert thérapeutique, un espoir est apparu : le médicament Aducanumab. Dans ce rapport, l'objectif est d'étudier la controverse autour de celui-ci, qui est actuellement le seul à cibler une potentielle cause et non les symptômes de la maladie. Il est le premier médicament depuis près de 20 ans à être mis sur le marché et le seul de ce type à être commercialisé. En effet, en juin 2021, l'Aducanumab a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA), l'agence de santé américaine, sous réserve d'études complémentaires visant à confirmer les bénéfices cliniques du traitement. Basé sur l'immunothérapie, il s'agit d'un anticorps qui cible le peptide β -amyloïde. Encore en évaluation pour confirmer son bénéfice, il est réservé à des patients au stade précoce de la maladie d'Alzheimer.⁶ L'Agence européenne du médicament (EMA), quant à elle, a refusé son autorisation de mise sur le marché en décembre 2021. Selon elle, bien que la molécule réduise effectivement les agrégats de β -amyloïde dans le cerveau des patients, le lien avec une amélioration clinique n'a pu être démontré. Les études principales présentent notamment des résultats contradictoires et un niveau de sécurité insuffisant⁷.

Ce rapport est donc le fruit d'une réflexion autour de l'expérience de l'Aducanumab. Notamment, dans quelle mesure éclaire-t-elle les difficultés de mise sur le marché d'un médicament contre la maladie d'Alzheimer ? Tout d'abord, la chronologie de la maladie met en évidence une hypothèse scientifique prévalente relancée par les résultats de ce médicament, et comment la communauté scientifique est déchirée par un dissensus autour du fonctionnement de la maladie d'Alzheimer. Aducanumab représente ainsi l'espoir d'un compromis à travers ses premiers essais prometteurs. Par la suite, ses résultats incertains mènent à des régulations différentes selon les institutions, qui passent de l'espoir à la prudence. Par conséquent, le cheminement de la mise sur le marché de ce médicament aux Etats-Unis est marginal et complexe. Ainsi, les conclusions divergentes des institutions réglementaires permettent d'éclairer les différences des systèmes de santé occidentaux. Pour finir, il s'agit de se tourner vers l'opinion publique et la manière dont elle se saisit de la question. La place du lobbying et de la capture réglementaire dans la mise sur le marché de médicaments est questionnée. Les conséquences socio-médico-économiques des autorisations de mise sur le marché d'un médicament contre la maladie d'Alzheimer seront traitées en prenant en exemple l'expérience américaine de l'Aducanumab et plus particulièrement les pressions et les négociations mises en place de la part des institutions réglementaires. Puis, nous interrogerons d'autres formes d'attribution, d'un coût, d'une valeur, au traitement ou à l'absence de traitement face à la maladie d'Alzheimer. Des conclusions seront émises afin de tenter d'en tirer des leçons pour les prochains traitements sur la maladie d'Alzheimer.

⁶ « [Biogen and Eisai launch multiple initiatives to help patients with Alzheimer's disease access ADUHELM™](#) ». (2021, 7 juin). *Biogen (site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

⁷ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2021). [Aduhelm](#) [Withdrawal Assessment report]. European Medicines Agency (EMA).

■ Partie 1 : Une hypothèse scientifique prévalente relancée par les résultats de l'Aducanumab.

■ Un dissensus sur le fonctionnement de la maladie d'Alzheimer : à l'état d'hypothèses scientifiques

Dans un premier temps, la controverse semblerait puiser son origine dès la compréhension même du fonctionnement, particulièrement complexe, de la maladie d'Alzheimer. Découverte en 1907, le fonctionnement de la maladie d'Alzheimer ne fait en effet pas encore consensus au sein de la population scientifique. Les explications se sont toutefois concentrées ces dernières années autour de deux mécanismes principaux : l'accumulation de plaques β -amyloïde dans le milieu extracellulaire du cerveau (décrite en 1991)⁸ et l'agrégation sous forme de fibre de la protéine Tau dans le milieu intra-cellulaire (décrite en 1985)⁹. JA Hardy et GA Higgins sont à l'origine d'un papier en 1992 intitulé "Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis"¹⁰ expliquant les troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer comme étant une conséquence de l'amoncellement de plaques β -amyloïde dans le cerveau. Ce supposé coupable est un peptide de 40 à 42 acides aminés, pouvant être synthétisé par les neurones et relâché à l'extérieur des cellules. Initialement déplié, ce peptide sous de nombreux facteurs peut se replier et atteindre sa forme β . Les peptides, à partir d'une certaine concentration de 3 μM ¹¹ peuvent se coupler entre elles et former des oligomères ou fibrilles jusqu'à 1 μm de long¹². Sous cette forme d'agrégats, dénommés plaques β -amyloïdes, cette protéine deviendrait toxique. Ceux-ci se fixent sur les synapses, endommagent les neurones et inhibent à long terme leur potentialisation¹³.

Cette hypothèse selon laquelle l'accumulation de β -amyloïdes dans le milieu extracellulaire est la cause de la dégénérescence gagne ensuite en popularité auprès de la communauté scientifique. En 2006, un papier à son sujet est publié par Sylvain Lesné, un neuroscientifique de l'Université du Minnesota, Twin Cities, dans le journal le plus prestigieux dans le domaine : *Nature*. Cette étude, citée plus de 2 285 fois, est un des articles les plus repris sur la maladie. Dans ce papier, Sylvain Lesné et son équipe cherchent à étudier la cause du déclin de la mémoire chez des souris modèles de stade préclinique de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire avant le diagnostic de la démence ou le début de la perte neuronale. Ils observent un paradoxe : une augmentation rapide de la quantité de β -amyloïdes, la molécule jugée responsable de la perte de mémoire, n'est

⁸ Nalbantoglu, J. (1991). β -Amyloid Protein in Alzheimer's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 18(S3), P.424-427. <https://doi.org/10.1017/S0317167100032595>

⁹ Burgoyne, R.D. (1986). Microtubule proteins in neuronal differentiation, *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 83(1). [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(86\)90323-8](https://doi.org/10.1016/0305-0491(86)90323-8)

¹⁰ Hardy, J., Higgins, G. (1992). Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis. *Science*, 256(5054). P.184-185. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>

¹¹ Nag, S. (2011). Nature of the Amyloid- β Monomer and the Monomer-Oligomer Equilibrium. *Journal of Biological Chemistry*, 286(16). P13827-13833. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.199885>

¹² Congdon, E.E., Sigurdsson, E.M. (2018). Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 14. P399-415. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>

¹³ Seeman, P. and Seeman, N. (2011). Alzheimer's disease: β -amyloid plaque formation in human brain. *Synapse*, 65. P1289-1297. <https://doi.org/10.1002/syn.20957>

associée à aucun changement dans la fonction de mémoire. Il postule pour expliquer ce constat l'existence d'assemblages spécifiques de β -amyloïde qui perturberaient la mémoire. Ils identifient ainsi l'oligomère β -amyloïde*56, dont l'accumulation extracellulaire contribuerait au déficit cognitif associé à la maladie d'Alzheimer¹⁴. Dans sa publication, Sylvain Lesné appuie ses résultats et ses conclusions sur de nombreuses images et figures issues de chacune des expériences qu'il a menées avec son équipe. De cette publication a suivi un engouement autour du sujet comme en témoigne l'augmentation du financement annuel sur les études labellisées "amyloïde, oligomère et Alzheimer" des National Institutes of Health, institutions gouvernementales des Etats-Unis en charge de la recherche médicale et biomédicale, de 0 à 287 millions de dollars en 2021¹⁵.

Toutefois, ce même article a fait l'objet d'une enquête qui a fait beaucoup de bruit, publiée en juillet 2022¹⁶ par le magazine *Science*. Cette enquête de 6 mois a fait suite aux suspicions de falsification de résultats soulevées par Matthew Schrag, un neuroscientifique reconnu de l'Université Vanderbilt. Ce dernier avait été initialement approché pour étudier les résultats suspectés douteux d'un médicament développé par Cassava Sciences, ce qui l'avait amené à remettre en cause les résultats mêmes des expériences présentées dans l'article de Sylvain Lesné. De cette étude conduite en partie par Elisabeth Bik, une biologiste moléculaire connue pour son expertise en image, ressort que l'auteur semblerait avoir composé des images en assemblant des photographies de différentes expériences. Les résultats de cette enquête ont eu l'effet d'une bombe dans la sphère scientifique. En réaction à cet article, *Nature* a publié une note d'éditeur pour alerter quant aux précautions à prendre concernant les résultats présentés dans l'article de Sylvain Lesné:

14 July 2022 : Editor's Note: The editors of Nature have been alerted to concerns regarding some of the figures in this paper. Nature is investigating these concerns, and a further editorial response will follow as soon as possible. In the meantime, readers are advised to use caution when using results reported therein¹⁷.

Ces accusations ont fortement mis à mal les défenseurs de l'hypothèse alors même que la recherche s'était presque exclusivement polarisée autour de cet axe de réflexion pendant ces nombreuses années. La recherche sur la maladie se serait-elle lancée dans un cul-de-sac à la suite de cet article dans un journal de référence ? À supposer que l'article initial ait été falsifié biaisant l'orientation de la recherche scientifique, de nombreux autres sont venus corroborer l'hypothèse par la suite, ce qui fait que cette hypothèse reste prévalente au sein de la communauté scientifique, notamment étatsunienne. De plus, la temporalité de ces accusations met également en péril les produits pharmaceutiques en cours de développement. En effet, ces dernières années les plaques de β -amyloïde n'ont pas que centralisé les intérêts de la sphère universitaire mais tout autant la recherche pharmaceutique qui s'est globalement focalisée sur la β -amyloïde comme cible

¹⁴ Lesné, S., Koh, M., Kotilinek, L. et al. (2006). A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory. *Nature*, 440. P.352–357. <https://doi.org/10.1038/nature04533>

¹⁵ [Potential fabrication in research images threatens key theory of Alzheimer's disease](#), *Science* (Site Web) [consulté le 4 janvier 2023]

¹⁶ [Blots on a field? A neuroscience image sleuth finds signs of fabrication in scores of Alzheimer's articles, threatening a reigning theory of the disease](#), *Science* (Site Web) [consulté le 4 janvier 2023]

¹⁷ Lesné, S., Koh, M., Kotilinek, L. et al. (2006). A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory. *op cit*.

thérapeutique avec en principe actif un anticorps monoclonal. Actuellement en phase III d'études cliniques, Biogen, cette fois-ci avec Asai, développe Lecanemab, Roche développe Gantenerumab et Eli Lilly Donanemab.

D'autre part, une autre explication de la maladie d'Alzheimer, plus complexe, est un modèle probabiliste mêlant à la fois l'agrégation de protéines Tau, les plaques β -amyloïde et d'autres facteurs tels que la carence en acétylcholine. Il existerait deux classes de structures anormales qui seraient intimement liées et dont la présence cumulée serait une caractéristique déterminante de la maladie d'Alzheimer¹⁸ : la première est l'accumulation de plaques amyloïdes extracellulaires dont nous avons parlé plus tôt et la deuxième est constituée d'enchevêtrements neurofibrillaires intraneuronaux. Selon cette hypothèse, la production de β -amyloïde engendrerait une surexpression de la protéine Tau et donc une grande augmentation du nombre d'enchevêtrements neurofibrillaires¹⁹. Les études autour de cette hypothèse concluent que les β -amyloïde interviennent en amont de tau dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer et déclenchent la conversion de tau d'un état normal à un état toxique bien que les processus mis en jeu soient encore à définir. Cependant, il existe des preuves que cette toxicité de Tau a comme conséquence une surproduction de β -amyloïdes et par conséquent, elle serait à l'origine de l'accumulation de β -amyloïdes sous forme de plaque β -amyloïdes²⁰. Les deux classes de structures anormales sont donc liées par une boucle de rétroaction et sont à elles deux responsables de la maladie d'Alzheimer.

Cette explication, plus complète, implique que pour trouver un traitement contre le développement de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire un traitement qui permet de diminuer les dégénérescences neurologiques et cognitives, il faudrait à la fois cibler la β -amyloïde et la protéine Tau. Cependant, la protéine Tau semble davantage liée aux troubles cognitifs que la β -amyloïde, c'est pourquoi certains traitements ont été développés pour cibler la protéine et restreindre sa toxicité de différentes façons²¹. Ces thérapies se sont révélées prometteuses mais rencontrent plusieurs difficultés car la biologie et la façon d'atteindre la protéine Tau est beaucoup plus complexe que pour la protéine amyloïde. D'après un neurologue que nous avons interrogé, "Une protéine amyloïde [...] ça fait 40 acides aminés. La protéine Tau ça en fait 440 ... La protéine amyloïde, ça se dépose en extracellulaire, [...]. La protéine Tau, elle est dans les neurones, ce qui la rend aussi plus difficile à atteindre"²². Pour ces différentes raisons, la recherche pharmaceutique prioriserait le développement de médicament visant la protéine β -amyloïde tel que l'Aducanumab.

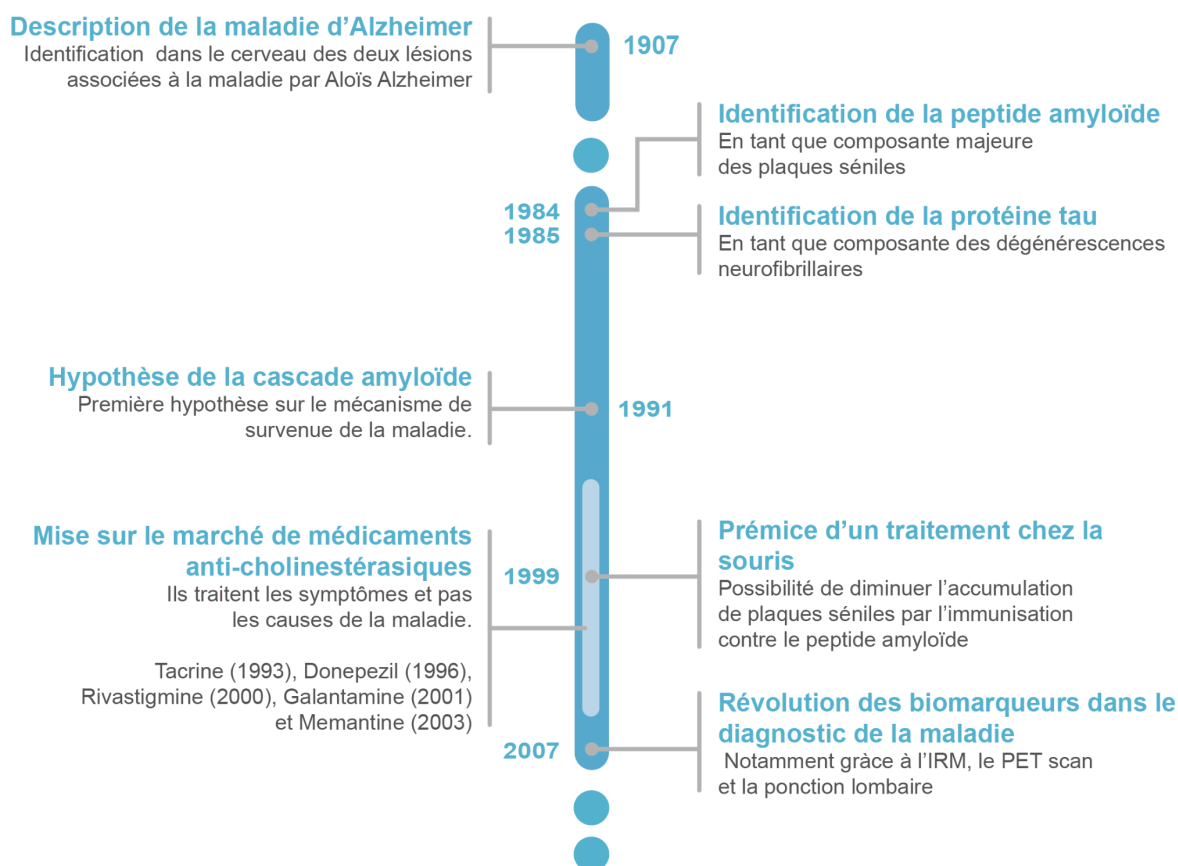
¹⁸ Bloom, GS. (2014). Amyloid- β and Tau: The Trigger and Bullet in Alzheimer Disease Pathogenesis. *JAMA Neurol*, 71(4). P.505–508. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5847>

¹⁹ Götz, J., Chen, F. (2001). Formation of Neurofibrillary Tangles in P301L Tau Transgenic Mice Induced by A β 42 Fibrils. *Science*, 293. P.1491-1495. <https://doi.org/10.1126/science.1062097>

²⁰ Leroy, K. (2012). Lack of Tau Proteins Rescues Neuronal Cell Death and Decreases Amyloidogenic Processing of APP in APP/PS1 Mice. *The American Journal of Pathology*, 181(6). P.1928-1940. ISSN 0002-9440. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.08.012>.

²¹ Congdon, E.E., Sigurdsson, E.M. (2018). Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 14. P.399–415. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>

²² Entretien avec un neurologue et chercheur à l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A), le 26 octobre 2022, p.11.



Frise chronologique de l'identification des causes de la maladie d'Alzheimer et des premiers médicaments symptomatiques mis sur le marché entre 1907 et 2007.

■ Aducanumab : des premiers résultats à l'origine d'espoirs grandissants à des résultats mitigés remettant en cause l'hypothèse de la cascade β -amyloïde

Avec une grande partie de la communauté scientifique convaincue de la piste thérapeutique β -amyloïde, plusieurs études pharmaceutiques ont été lancées et ce dès le début des années 2000²³. Après de nombreux échecs thérapeutiques de produits ciblant la β -amyloïde en phase clinique dont les anticorps monoclonaux anti-amyloïde (Bapineuzumab par Elan et Wyeth arrêté en phase III en 2012, et Solanezumab développé par Eli Lilly en phase III en 2018), les premiers résultats encourageants d'aducanumab²⁴ en 2016 à travers l'essai de phase I PRIME²⁵ de Biogen ont renforcé les espoirs sur une telle théorie. Pour la première fois chez l'homme, une baisse de l'accumulation de la protéine β -amyloïde pouvait être associée à une amélioration clinique. La communauté scientifique et médicale s'en est réjouie. L'article publié dans *Nature* qui reprend les

²³ Bayer, A.J., Bullock, R., Jones, R.W., Wilkinson, D., Paterson, K.R., Jenkins, L. et al. (2005). Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic Abeta42 (AN1792) in patients with AD. *Neurology*, 64(1). P.94-101. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000148604.77591.67>

²⁴ Aducanumab est le nom du principe actif, Aduhelm étant le nom du médicament.

²⁵ Sévigny, J., Chiao, P., Bussière, T. et al. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 537. P.50–56. <https://doi.org/10.1038/nature19323>

résultats de l'étude clinique de phase I, conclut même que "si le ralentissement du déclin clinique devait être confirmé dans les essais cliniques de phase 3 en cours, cela apporterait un soutien irréfutable à l'hypothèse amyloïde" (version originale : *should the slowing of clinical decline be confirmed in ongoing phase 3 clinical trials, it would provide compelling support for the amyloid hypothesis*).

Trois ans plus tard, alors que les études EMERGE et ENGAGE de phases III étaient lancées, une analyse intermédiaire, dite de futilité, des résultats montrait une inefficacité de la substance par rapport au placebo. Le 21 mars 2019, Biogen décide de suspendre les essais cliniques. Quelques mois plus tard, en octobre, une étude complémentaire est menée sur les résultats des essais cliniques des deux études et rebat toutes les cartes. Cette nouvelle étude montrait que sur les 1638 patients étudiés, aducanumab semblerait, en parallèle d'une baisse de la concentration en peptide β -amyloïde, être à l'origine d'un ralentissement de l'évolution vers le stade démentiel et d'une réduction du déclin cognitif pour un sous-groupe de patients ayant été traités à très forte dose (10 mg/kg)²⁶. Cependant, ces résultats ne proviennent que de l'essai clinique EMERGE. Ces bénéfices n'ont pas été retrouvés dans l'essai ENGAGE²⁷. La contradiction des résultats issus des deux essais cliniques a provoqué la controverse au sein des experts vis-à-vis de l'efficacité du médicament. Si certains y voient, au travers des résultats d'EMERGE, une lueur au bout du tunnel, de nombreux scientifiques pensent que de tels résultats, contradictoires, ne mettent pas assez en évidence l'efficacité thérapeutique du médicament²⁸. Il a toutefois été observé dans les deux études une réduction de la charge amyloïde dans le cerveau mesurée par imagerie. S'il a été établi que le médicament "nettoie" le cerveau de β -amyloïde, son impact thérapeutique visant à ralentir le déclin cognitif reste aujourd'hui discutable (réduction du déclin évaluée à 23% par rapport au placebo²⁹).

Il a été reproché à ces résultats par la communauté scientifique, en plus d'être mitigés, de n'être applicables qu'à une proportion faible de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ces derniers devant correspondre à de nombreux critères dont la présence de plaque β -amyloïde dans le cerveau et être en 2ème stade (stade prodromal) de la maladie³⁰, ce qui ne correspond qu'à 32,6% des patients cibles en stade précoce de la maladie d'Alzheimer.

Si, comme le prétend l'hypothèse amyloïde sur laquelle le fonctionnement d'aducanumab se repose, les plaques β -amyloïde sont la cause du développement de la maladie d'Alzheimer, on s'attendrait à ce que la diminution de présence de β -amyloïde dans le cerveau implique une baisse significative des troubles cognitifs. Ainsi, ces résultats mettent

²⁶ Pariente, J. et al. (2020). Traitement de la maladie d'Alzheimer : une lueur au bout du tunnel ? *Pratique neurologique - FMC*, 11(1). P.46-48. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2019.12.003>

²⁷ Yuksel, J.M., Noviaskey, J., Britton, S. (2022). Aducanumab for Alzheimer's Disease: Summarized Data From EMERGE, ENGAGE, and PRIME Studies. *The Senior Care Pharmacist*, 37(8). P.329-334. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2022.329>

²⁸ Mullard A., (2021). [Landmark Alzheimer's drug approval confounds research community](https://doi.org/10.1038/d41586-021-00000-0). *Nature*, 594. P.309-310.

²⁹ [Biogen Plans Regulatory Filing for Aducanumab in Alzheimer's Disease Based on New Analysis of Larger Dataset from Phase 3 Studies](https://www.biogen.com/newsroom/biogen-plans-regulatory-filing-for-aducanumab-in-alzheimers-disease-based-on-new-analysis-of-larger-dataset-from-phase-3-studies). (2019, 12 octobre). *Biogen (Site Web)*. [consulté le 4 janvier 2023].

³⁰ Padovani, A., Caratozzolo, S., Rozzini, L., Pilotto, A., Benussi, A., Tedeschi, G. (2021). "Real-world" eligibility for aducanumab depends on clinical setting and patients' journey. *Journal of the American Geriatrics Society*, <https://doi.org/10.1111/jgs.17530>

en lumière la difficulté de trouver une bonne cible thérapeutique pour la maladie d'Alzheimer, mais aussi de trouver les profils des patients et la juste dose à administrer pour obtenir des bénéfices. De futures études de phase III semblent nécessaires pour lever le nuage sur ces résultats mitigés et confirmer l'efficacité du médicament. Il semble également important de souligner les effets secondaires enregistrés pour des médicaments utilisant des anticorps monoclonaux. Il a été recensé notamment lors des essais de phase III que 35% des patients ayant reçus aducanumab ont souffert de microhémorragies cérébrales et 16% d'œdèmes cérébraux. Ces effets nécessitent ainsi un suivi régulier par imagerie (IRM) pour les détecter au plus tôt.

L'«espoir» qu'ont suscité les premiers résultats d'aducanumab n'a pas duré longtemps. C'est en effet la prudence qui prédomine dans l'interprétation des résultats des essais cliniques de phase III EMERGE et ENGAGE de ce médicament «prometteur» : et si ce n'était toujours pas le bon ? Michel Vounatsos, directeur général de Biogen reste confiant : "Nous sommes pleins d'espoir quant à la perspective d'offrir aux patients la première thérapie permettant de réduire le déclin clinique de la maladie d'Alzheimer et à l'implication potentielle de ces résultats pour des approches similaires ciblant la bêta-amyloïde"³¹. L'association France Alzheimer quant à elle souligne «qu'il ne s'agit pas d'un traitement permettant de guérir la maladie d'Alzheimer, mais d'un traitement qui agit sur l'un des processus de la maladie» en rappelant qu'il ne faut pas abandonner la recherche pour les stades plus avancés de la maladie³². Finalement, les résultats d'aducanumab ne permettent pas de lever le voile sur la controverse scientifique autour de l'hypothèse amyloïde.

Les résultats mitigés d'Aduhelm, médicament dont le fonctionnement repose sur le déterminisme d'une hypothèse scientifique discutée, illustrent les prémices d'une controverse sur l'acceptabilité de médicaments sur la maladie d'Alzheimer dont une grande part du mécanisme biologique reste méconnue. De ces incertitudes scientifiques en découle une difficulté d'acceptabilité de résultats pour les organismes d'autorisation de mise sur le marché. La lecture de résultats «gris» complexifie en effet leur prise de position.

■ Partie 2 : Des résultats incertains amenant à une régulation différente selon les institutions.

■ Autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis : un cheminement complexe pour Aduhelm.

La demande d'autorisation de mise sur le marché d'Aduhelm s'est soldée par un refus côté européen. En revanche, aux Etats-Unis, le médicament proposé par Biogen a été approuvé par la FDA à l'issue d'une épopée longue et complexe³³.

³¹ [Biogen Plans Regulatory Filing for Aducanumab in Alzheimer's Disease Based on New Analysis of Larger Dataset from Phase 3 Studies](#). (2019, 22 octobre). *Biogen (Site Web)*. [consulté le 4 janvier 2023].

³² [Focus sur l'aducanumab](#). (2021, 8 juillet). *Site de France Alzheimer (Site Web)*. [consulté le 4 janvier 2023].

³³ Genthon R. (2021). [Aducanumab : Le 7 juin une date historique](#). *Fondation Recherche Alzheimer (Site Web)*. [consulté le 30 décembre 2022].

Alors que l'interruption prématurée en mars 2019 des deux études de phase III, EMERGE et ENGAGE, avait éliminé tout espoir d'une éventuelle commercialisation d'Aducanumab, les annonces du laboratoire et le dépôt d'un dossier auprès de la FDA ont ensuite ravivé les attentes pour ce médicament. En effet, l'analyse de futilité - analyse intermédiaire souvent prévue par les protocoles - avait conclu qu'il était inutile de poursuivre les essais et estimait qu'il était très peu probable qu'un bénéfice clinique puisse être observé à la fin de l'étude. Pourtant, quelques mois plus tard, Biogen annonçait que les nouvelles analyses, intégrant les données recueillies avant l'arrêt effectif des essais, montraient une faible diminution de la charge amyloïde dans les deux études. Ainsi, en juillet 2020, s'appuyant sur les résultats en demi-teinte de ses études cliniques de phase III, Biogen soumettait à la FDA une première demande de mise sur le marché de son médicament Aduhelm³⁴ selon la voie d'approbation standard, *Standard Approval Pathway*. La FDA disposait alors d'un délai de 60 jours pour autoriser ou rejeter l'examen du dossier.

En août 2020, la FDA acceptait la soumission du médicament avec la mention *Priority Review* espérant ainsi combler le vide thérapeutique pour la maladie d'Alzheimer. Ce statut de « revue prioritaire » de la FDA est attribué aux thérapies expérimentales qui, si elles sont approuvées, représentent une amélioration significative de la sécurité ou de l'efficacité du traitement par rapport à la norme de soins actuelle. Elle permet aussi une revue plus rapide – bien que tout aussi complète – du dossier du médicament en raison du caractère urgent que revêt celui-ci : maximum 6 mois pour statuer quand la procédure classique peut prendre jusqu'à 10 mois.

Mais, en novembre 2020, le comité d'experts américain indépendant, l'Advisory Committee, en charge de l'évaluation du médicament rejetait massivement la demande de Biogen, se basant sur une évaluation négative des résultats apportés par la firme³⁵. Plus précisément, 10 des 11 experts infirmaient l'hypothèse selon laquelle les essais ENGAGE et EMERGE représenteraient une preuve suffisante pour garantir l'efficacité clinique d'Aduhelm. Le comité d'experts était cependant en désaccord quant à l'efficacité du médicament sur la pathophysiologie de la maladie d'Alzheimer avec 5 votes en faveur et 6 votes incertains.

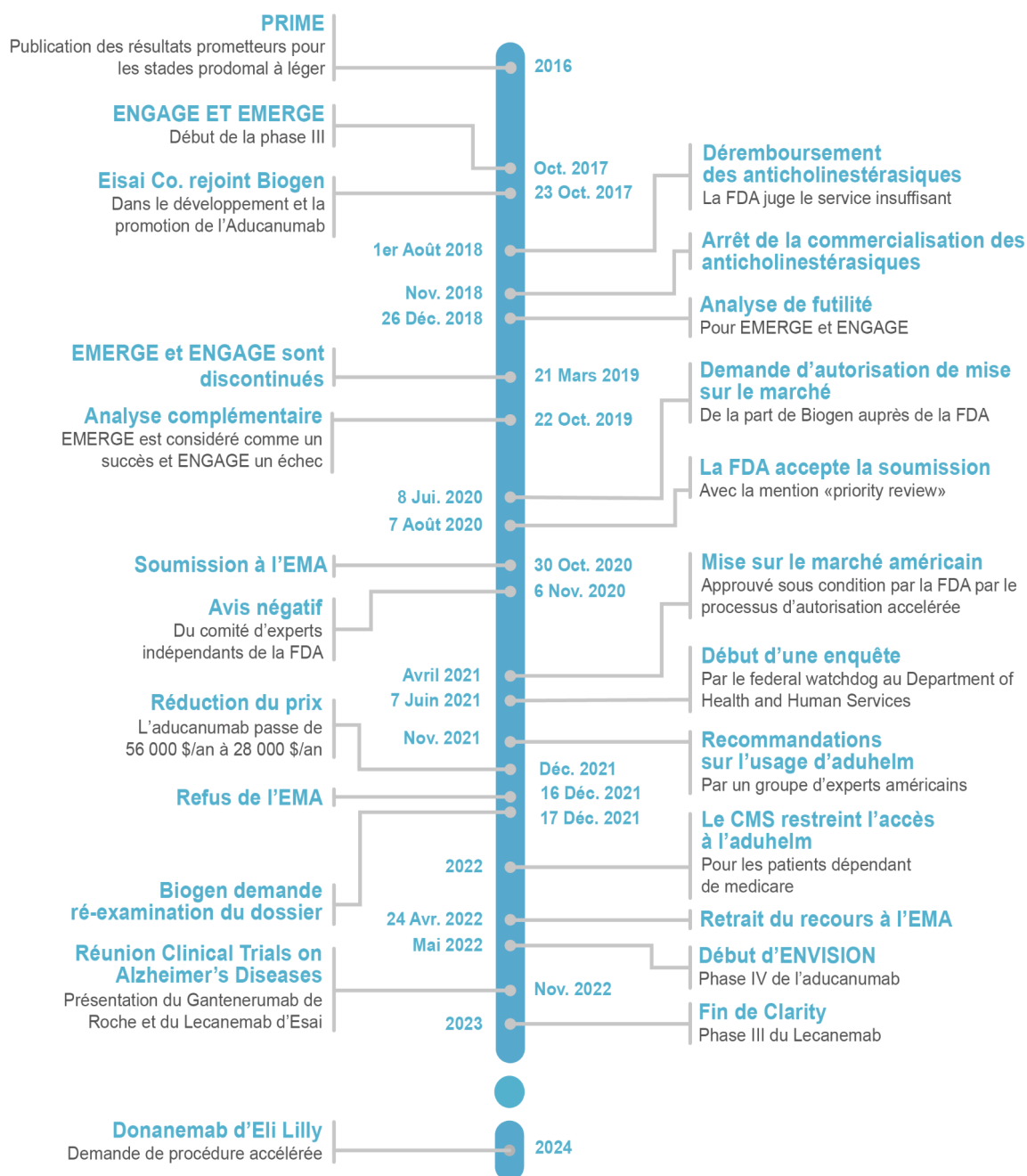
Biogen bascule alors de la voie classique à la voie accélérée dite d'*Accelerated Approval* et demande le réexamen du dossier. Habituellement réservé aux traitements de maladies graves pour lesquelles il existe un vide médical, le programme d'autorisation accélérée de la FDA est un processus de mise sur le marché conditionnelle qui doit permettre à ces médicaments d'être approuvés plus rapidement sur la base d'un marqueur de substitution (*surrogate endpoint*) – ici, l'action de l'Aducanumab sur le Pet-amyloïde – censé prédire un bénéfice clinique mais qui n'est pas en lui-même une mesure du bénéfice clinique³⁶.

³⁴ [Biogen Completes Submission of Biologics License Application to FDA for Aducanumab as a Treatment for Alzheimer's Disease](#). (2020). Biogen (Site Web). [consulté le 30 décembre 2022].

³⁵ Belluck, P. (2020, 6 novembre). [F.D.A. Panel Declines to Endorse Controversial Alzheimer's Drug](#). *The New York Times*. [consulté le 30 décembre 2022].

³⁶ [Accelerated Approval Program](#). (2022). *U.S. Food and Drug Administration (Site Web)*. [consulté le 30 décembre 2022].

Finalement – et presque étonnamment – à l'issue de cette nouvelle étape, le 7 juin 2021, la FDA décide d'accorder à Aduhelm une AMM conditionnelle³⁷.



Frise chronologique retraçant la mise sur le marché d'Aduhelm de Biogen, entre 2016 et 2024.

Cette autorisation se base sur les mêmes données que celles initialement fournies et se fonde sur la prédictibilité d'une efficacité clinique liée à la baisse de la charge amyloïde. Elle repose donc entièrement sur l'hypothèse de la cascade amyloïde et c'est bien ce qui pose problème :

³⁷ [FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug](#). (2021). U.S. Food and Drug Administration (Site Web). [consulté le 30 décembre 2022].

“Un des débats qu'on a notamment soulevé³⁸ c'était de dire que, pour nous, le marqueur de substitution utilisé par la FDA, à savoir l'action du médicament n'était pas un marqueur de substitution valide.” Entretien avec un neurologue, chercheur à l'IM2A³⁹.

Néanmoins la FDA exige de Biogen qu'il démontre le bénéfice clinique de son médicament dans un nouvel essai post-approbation sous un délai de 9 ans, conformément aux conditions prévues par cette autorisation spécifique. En effet, le programme d'autorisation accélérée de la FDA exige des laboratoires qu'ils mènent des études post-approbation pour confirmer le bénéfice clinique attendu du médicament approuvé. On parle généralement d'essais de phase IV. Ainsi, si l'avantage clinique attendu n'est pas confirmé durant le nouvel essai clinique, la FDA se réserve la possibilité d'engager une procédure pour retirer l'approbation du médicament. Il s'agit du premier traitement approuvé contre la maladie d'Alzheimer depuis 2003.

■ Des conclusions divergentes selon les institutions réglementaires éclairant les différences des systèmes de santé occidentaux.

Parallèlement à sa demande d'AMM aux Etats-Unis, Biogen a également lancé une série de demandes d'autorisation de mise sur le marché en Europe, France incluse, et en Asie courant 2021. En Europe, l'EMA, Agence du Médicament Européen en charge de l'étude du dossier pour l'ensemble des pays membres, s'est d'abord prononcée négativement⁴⁰ à l'égard du médicament le 16 décembre 2021. Cette annonce a été suivie de près par les instances suisse et japonaise, respectivement l'Institut suisse des produits thérapeutiques ou Swissmedic et le Ministère de la Santé, du Travail et des Affaires sociales au Japon. Tandis que Biogen avait demandé le réexamen de son dossier par l'EMA, en avril 2022, le laboratoire retirait définitivement sa demande de mise sur le marché, anticipant un nouveau refus de l'agence européenne.

Celle-ci explique sa position par deux éléments principaux⁴¹. D'une part, elle estime que si l'Aducanumab réduit la charge amyloïde cérébrale, il n'y a pas de lien direct clairement établi entre les améliorations cliniques des symptômes dans la maladie d'Alzheimer et la diminution des plaques bêta-amyloïdes, contrairement à ce que considère la FDA. D'autre part, l'agence a jugé que le bénéfice-risque du médicament n'était pas satisfaisant ni suffisant au regard des données fournies par Biogen. Il y aurait en effet plusieurs effets secondaires potentiellement graves associés à la prise du médicament⁴² : il augmenterait fortement le risque d'œdèmes et d'hémorragies chez les patients et il n'est pas certain qu'ils puissent être pris en charge correctement en dehors du cadre des essais cliniques.

³⁸ Planche, V., & Villain, N. (2021). US Food and Drug Administration Approval of Aducanumab—Is Amyloid Load a Valid Surrogate End Point for Alzheimer Disease Clinical Trials? *JAMA Neurology*, 78(11), 1307. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3126>

³⁹ Entretien avec un neurologue, chercheur à l'IM2A, le 26 octobre 2022, p.6.

⁴⁰ [Aducanumab en Europe : Refus d'agrément de mise sur le marché de l'Agence Européenne du Médicament](#). (2021). *Fondation Alzheimer (Site Web)*. [consulté le 30 décembre 2022].

⁴¹ [Aduhelm: Withdrawal of the marketing authorization application](#). (2022). *European Medicines Agency (Site Web)*. [consulté le 30 décembre 2022].

⁴² Net, S. L. (2021, 24 novembre). [Alzheimer's: Brain swelling found in 41% of patients during trials](#). *Express*. [consulté le 30 décembre 2022].

Or, les avis de l'EMA sont essentiellement fondés sur la mise en balance des effets souhaités ou « bénéfiques » d'un médicament et de ses effets indésirables ou « risques ». L'agence peut alors recommander l'autorisation d'un médicament uniquement si les bénéfices sont jugés supérieurs à ses risques. Au contraire, un médicament dont les risques dépasseraient les avantages ne pourrait être recommandé pour commercialisation. En outre, l'évaluation des bénéfices et des risques d'un médicament est un processus complexe car il implique l'étude d'un grand nombre de données comme l'explique un membre du CHMP de l'EMA, Comité des Médicaments à Usage Humain en charge de l'examen d'Aduhelm.

Ainsi, quand un côté de l'Atlantique se positionne en faveur d'Aduhelm, l'autre côté oppose un non ferme pour ce même traitement. Ces lectures et interprétations opposées des mêmes résultats cliniques et les conclusions divergentes qui en découlent éclairent certains aspects des différences de mentalités et des systèmes de santé occidentaux. Un médecin-chercheur ayant participé à l'étude ENGAGE en France, témoin des effets secondaires du médicament en propose une lecture : d'une part, il y aurait une Europe prudente voire conservatrice, sceptique sur les dangers d'un médicament et qui en l'absence de résultats solides et fiables sur les performances du médicament, le refuse malgré les espoirs qu'il incarne pour les patients et leurs familles. En revanche, les Etats-Unis, culturellement moins averse au risque, décident de parier sur un médicament qui n'a pas encore totalement fait ses preuves. Ils choisissent de jouer le tout pour le tout et d'essayer à tout prix en dépit de ses risques éventuels, portés par les enjeux économiques et sociétaux autour de la maladie d'Alzheimer. Aux Etats-Unis notamment, l'absence de solution thérapeutique plongerait l'environnement général dans une rhétorique du désespoir très émotionnelle non adaptée à une prise de décision rationnelle devant être faite lors de l'interprétation de résultats, comme l'explique un médecin-chercheur à l'IM2A interviewé. De plus, les sciences et les essais cliniques donnent rarement des « données noires ou blanches » donc il faut naviguer sur des « données grises » en général. Les clés d'interprétation de ces résultats sont déjà difficiles pour des experts, alors l'ajout de dimensions extérieures, émotionnelle ou financière viennent nécessairement biaiser le jugement.

Un enseignant-chercheur américain interrogé pointe également les différences de modes d'innovation entre les deux continents : d'un côté, l'Europe serait davantage favorable à l'innovation responsable, mode d'innovation prudent tenant compte des éventuels effets et impacts sociétaux qu'aurait cette innovation. De l'autre, l'Amérique aurait un comportement moins responsable et n'incorporerait pas systématiquement ce type de réflexion dans son approche.

A plus large échelle, ces conclusions opposées illustrent les différences de missions et de fonctionnement qu'ont respectivement la FDA et l'EMA. Si l'EMA prône une totale transparence et indépendance dans ses prises de décision, la FDA reste plus floue à ce sujet. Tout d'abord, la dimension multinationale de l'agence européenne aide à garantir la neutralité de l'institution, renforcée par l'absence de liens d'intérêts de chacun de ses administrateurs avec les industries pharmaceutiques notamment. De plus, l'évaluation d'un médicament, incluant le calcul du ratio bénéfice-risque associé, ne prend pas en considération les mêmes éléments. L'EMA explique effectuer un calcul absolu qui ne tient pas compte des paramètres socio-économiques qui pourraient être impactés par le

médicament étudié, à savoir l'absence de traitements contre la maladie d'Alzheimer et l'espoir pour les patients et leurs proches. En revanche, l'approche américaine semble plus globale.

■ Quand l'opinion publique se saisit de la question : remise en cause de la place du lobbying et de la capture réglementaire dans la mise sur le marché de médicaments.

Si la FDA s'est positionnée en faveur du médicament proposé par Biogen en lui accordant une autorisation conditionnelle de mise sur le marché pour Aduhelm, nombreux sont ceux qui s'accordent pourtant pour dire des résultats des essais cliniques qu'ils sont insuffisants, clivants⁴³ et que la pertinence d'un tel médicament dans le traitement de la maladie d'Alzheimer reste encore à prouver. L'annonce de l'approbation du médicament par la FDA qui va pourtant à l'encontre de l'avis de son conseil scientifique, a d'ailleurs très vite suscité une tornade médiatique : entre un nouvel espoir tant attendu par les familles de malades, les critiques des scientifiques portant sur l'absence de résultats cliniques, l'absence de consensus sur ses dimensions scientifiques, le prix jugé excessif, les potentiels liens entre Biogen et la FDA, et les effets secondaires potentiellement dangereux, Aduhelm fait débat et questionne.

Au cours de nos entretiens et de nos lectures, nous avons vu que certains acteurs de la sphère scientifique américaine (notamment d'anciens membres du comité indépendant de la FDA) mettaient en cause la place du lobbying⁴⁴ et de la capture réglementaire dans la mise sur le marché d'Aduhelm et plus largement des médicaments dans leur ensemble. En effet, aux Etats-Unis, les liens entre les principaux acteurs, Biogen, la firme pharmaceutique, l'instance de régulation, la FDA et les associations de patients, en particulier Alzheimer's Association, ne sont pas clairement établis. Par exemple, l'Alzheimer's Association, association la plus importante aux Etats-Unis pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer et le soutien des patients et des proches, s'est très tôt positionnée en faveur du médicament proposé par Biogen et s'est réjouie de son approbation par la FDA, expliquant que ce traitement pourrait bénéficier à de nombreuses personnes⁴⁵. Or, Biogen figure parmi les grands donateurs fidèles de l'association. De plus, il semble que la décision de la FDA puisse avoir été influencée pour servir des intérêts financiers, commerciaux et sociétaux au dépend des risques associés à la prise d'Aducanumab et de la sécurité des patients.

"It was a really unusual decision that they made, not consistent with what they did before." ("C'était une décision inhabituelle, non cohérente avec ce qu'ils avaient fait avant.") Entretien avec un ancien membre du comité indépendant de la FDA.

En outre, lors du passage devant le comité indépendant de la FDA, la procédure consiste habituellement en deux présentations distinctes : la firme présente tout d'abord au comité

⁴³ Gzil, F. (2021, 1 juillet). [La maladie d'Alzheimer est très éprouvante, mais rien ne justifie de déroger aux règles de la recherche](#). *Le Monde* (Site Web). [consulté le 30 décembre 2022].

⁴⁴ [The FDA's Aducanumab Disaster](#). (2021). *Psychology Today* (Site Web). [consulté le 07 décembre 2023].

⁴⁵ [Alzheimer's Association Welcomes FDA Approval of Aducanumab](#). (2021). *Alzheimer's Association* (Site Web). [consulté le 30 décembre 2022].

le nouveau médicament qu'elle souhaite commercialiser. Puis, la FDA restitue les éléments de l'étude, explicite les données fournies et expose ses analyses. Mais dans le cas d'Aduhelm, la procédure classique n'a pas été respectée : Biogen et la FDA ont réalisé, ensemble, une seule et unique présentation face aux membres de ce comité.

“That [Having only one presentation] raised the question whether there was an independent review from the FDA” (“Cela [qu’il y ait une seule présentation] soulève la question de savoir s’il y a eu un examen indépendant de la FDA”)

Entretien avec un ancien membre du comité indépendant de la FDA.

On parle alors de capture réglementaire (regulatory capture), terme utilisé pour décrire une situation dans laquelle une agence réglementaire, qui se doit en principe d'être objective, défend les intérêts de l'industrie qu'elle encadre. Une étude se concentrant sur l'hémato-oncologie datant de 2016, publiée dans le British Medical Journal, montre que plus d'un quart des personnes examinant ces dossiers au sein de la FDA partent ensuite travailler dans l'industrie pharmaceutique qu'ils régulaient auparavant⁴⁶. S'ajoute à ceci une investigation du journal Science, dans laquelle il apparaît que parmi 16 examinateurs médicaux de la FDA ayant travaillé sur 28 approbations de médicaments, 11 sont maintenant employés par une des entreprises à l'origine d'un de ces mêmes traitements⁴⁷. Dans le cas d'Aduhelm, un professeur américain interrogé dénonce le rôle de la directrice de l'évaluation des médicaments et de la recherche à la FDA, Patricia Cavazzoni, qui semblerait être en grande partie responsable de la décision finale et aurait des liens étroits avec plusieurs entreprises pharmaceutiques :

“There is free flow of people between industry and the FDA. Patricia Cavazzoni has worked for Lilly and a bunch of other companies and she is the one who essentially made that decision.” (“Il y a un libre échange de personnes entre l'industrie et la FDA, Patricia Cavazzoni a travaillé pour Lilly et plusieurs autres entreprises et c'est essentiellement elle qui était à l'origine de la décision”).

Entretien avec un neurologue, chercheur et professeur américain⁴⁸.

La capture réglementaire s'opère aussi par le biais des sources de revenu des agences réglementaires. Dans le cas de la FDA, 65% du revenu associé à l'activité régulatoire liée aux médicaments provient directement des entreprises grâce aux célèbres “user fees”⁴⁹.

De son côté, Biogen prévoyait de faire d'Aduhelm un « blockbuster »⁵⁰ et imaginait que le traitement serait l'un des plus grands lancements pharmaceutiques de tous les temps. La firme avait d'ailleurs engagé plusieurs milliards de dollars pour le promouvoir auprès des différents acteurs : médecins, patients, assureurs et décideurs politiques, prévoyant un retour sur investissement important.

⁴⁶ Bien, J., & Prasad, V. (2016). Future jobs of FDA's haematology-oncology reviewers. BMJ, 354, i5055. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5055>

⁴⁷ [FDA's revolving door: Companies often hire agency staffers who managed their successful drug reviews.](#) (2018). Science (Site Web). [consulté le 05 janvier 2023]

⁴⁸ Entretien avec un neurologue, chercheur et professeur américain, le 2 novembre 2022, p.9.

⁴⁹ [Fact Sheet: FDA at a Glance.](#) (2021). U.S. Food and Drug Administration (Site Web). [consulté le 05 janvier 2023].

⁵⁰ Helmore, E. (2022, 29 décembre). [FDA under fire over approval of Alzheimer's drug Aduhelm.](#) The Guardian (Site Web). [consulté le 30 décembre 2022].

Plus largement, les interactions entre le laboratoire et l'agence de régulation sont apparues comme atypiques car s'il est fréquent que les firmes échangent et collaborent avec la FDA tout au long du processus d'évaluation d'un médicament, il semble cette fois-ci que la FDA ait manqué au protocole habituel. Ce manquement à la déontologie scientifique a d'ailleurs entraîné la démission, très médiatisée quoique non concertée, de trois membres du comité scientifique de la FDA, visant à dénoncer une décision n'intégrant pas leur analyse scientifique ainsi que la possibilité que ce ne soit pas un cas isolé comme le rapporte l'un des trois experts interrogé.

“The FDA, without any discussion with the Committee members, announced accelerated approval of the drug. [...] I was actually on vacation, in Colorado, [...] and within fifteen minutes, sent my resignation to the FDA.” (“La FDA, sans aucune discussion avec les membres du comité, a annoncé l'autorisation conditionnelle du médicament. [...] J'étais en fait en vacances dans le Colorado, [...] et dans les quinze minutes, j'ai envoyé ma démission à la FDA.”) Entretien avec un ancien membre du comité indépendant de la FDA.

Le recours au programme d'autorisation accélérée de la FDA est également décrié. Certes l'autorisation délivrée par la FDA est assortie d'une condition : Biogen dispose d'un délai de neuf ans pour vérifier le bénéfice clinique dans un nouvel essai post-approbation mais il semble que le suivi concernant ces essais soit généralement peu présent. Ainsi, une fois mis sur le marché, ces médicaments qui ont bénéficié d'une procédure accélérée ne sont presque jamais retirés. Deux professeurs américains interviewés regrettent d'ailleurs le manque de suivi de la FDA et expliquent que même si les essais post-approbation sont négatifs, les médicaments restent souvent autorisés. Notons que Biogen a lancé dans la foulée de son approbation, l'étude de phase IV, ENVISION.

“However, the FDA has a very bad track record of following up on those required studies, and also even if the required studies are negative, that is to say they don't demonstrate clinical benefit, there are drugs that have been left on the market.” (“Cependant, la FDA a un très mauvais bilan en matière de suivi de ces études obligatoires, et même si les études obligatoires sont négatives, c'est-à-dire qu'elles ne démontrent pas de bénéfice clinique positif, certains médicaments restent sur le marché.”) Entretien avec un neurologue, chercheur et professeur américain⁵¹.

En outre, une enquête initiée par le Department of Health and Human Services est en cours pour éclaircir les rôles et les étapes qui ont mené à l'approbation d'Aduhelm par la FDA. Il s'agit de déterminer s'il y a eu manquement au protocole et le cas échéant, de comprendre comment Biogen et la FDA ont collaboré pour forcer l'autorisation de mise sur le marché du médicament. Se pose alors la question de savoir si on peut attendre d'un conseil scientifique une parfaite neutralité. Typiquement, est-ce que le modèle américain (rémunération directe du scientifique en cas de direction d'une étude clinique) est viable compte tenu des autres missions (ici de régulation) des scientifiques ? En Europe, le ratio bénéfice-risque menant à l'acceptation ou non d'un médicament sur un marché est calculé de façon absolue, sans tenir compte des enjeux commerciaux et économiques associés : c'est le rôle des instances nationales (en France, l'HAS), indépendantes des agences de régulation afin d'assurer une transparence la plus totale possible.

⁵¹ Entretien avec un neurologue, chercheur et professeur américain, le 2 novembre 2022, p.5.

Finalement, si l'examen d'Aduhelm a mené à des décisions opposées mettant en lumière les différences de (dys)fonctionnement des modèles américains et européens, il semble que la soumission pour AMM du nouvel anticorps monoclonal anti-amyloïde Lecanemab, dans les prochaines semaines, puisse faire davantage consensus ... Mais alors, quelles seraient les conséquences sociales, médicales ou encore économiques de la mise sur le marché de tels médicaments ?

■ Partie 3 : Conséquences socio-médico-économiques des autorisations de mise sur le marché d'un médicament contre la maladie d'Alzheimer.

■ Expérience aux Etats-Unis : un prix initial soumis à des pressions et des négociations de la part des institutions.

Le 7 juin 2021, après le verdict de la FDA sur l'autorisation de mise sur le marché d'Aduhelm, Biogen a publié un communiqué de presse nommé "Biogen and Eisai launch multiple initiatives to help patients with Alzheimer's disease access ADUHELM™"⁵². Dans celui-ci, l'entreprise annonce le coût de son nouveau médicament calculé en fonction de la valeur globale que ce traitement devrait apporter aux patients, aux soignants et à la société, tout en reflétant des principes clés tels que l'innovation, l'accès et la durabilité. Le coût d'achat d'ADUHELM, qui consiste en une perfusion une fois toutes les quatre semaines, est de 4 312 \$ par perfusion pour un patient de 74 kg (correspondant au poids moyen d'un patient américain souffrant de déficience cognitive légère ou de démence légère). Le coût annuel du traitement, dosé à 10 mg/kg, est de 56 000 \$ sachant que le coût de la première année de traitement est plus faible en raison de la période de titration (augmentation progressive des doses). La firme pharmaceutique précise que le prix annuel de 56 000 \$ peut varier en fonction de la couverture médicale des patients, notamment les programmes Medicare et Medicaid ainsi que la couverture sociale secondaire Medigap. Dans une interview accordée à la CNBC⁵³, le CEO de Biogen, Michael Vounatsos, annonce que ce prix est "juste" et qu'il est "le reflet de deux décennies sans innovation" sur la maladie d'Alzheimer. En effet, depuis 2003, aucun nouveau médicament pour Alzheimer n'avait été commercialisé et il s'agit du premier médicament traitant une potentielle cause de la maladie, plutôt que les symptômes.

Immédiatement après cette annonce, de nombreux acteurs du système de santé américain, notamment des experts et des analystes de Wall Street ont questionné Biogen

⁵² « [Biogen and Eisai launch multiple initiatives to help patients with Alzheimer's disease access ADUHELM™](#) ». (2021, 7 juin). *Biogen (site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

⁵³ Lovelace, B. Jr. (2021, 7 juin). [Biogen CEO says \\$56,000 annually for Alzheimer's drug is 'fair,' promises not to hike price for at least 4 years](#). *CNBC (site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

sur la justification d'un tel prix⁵⁴. En effet, celui-ci est environ 5 fois supérieur au prix évalué par the Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Bien que le jugement de l'ICER soit préliminaire et qu'une incertitude demeure quant aux avantages pour la santé d'Aduhelm, une analyse coût-efficacité⁵⁵ a été effectuée en utilisant les résultats combinés des deux essais contradictoires de phase III EMERGE et ENGAGE. Le but d'une telle analyse est d'identifier la voie la plus efficace, du point de vue économique, d'atteindre un objectif. Les résultats ont montré des estimations de faibles gains globaux pour la santé des patients, engendrant un prix basé sur la valeur et l'efficacité de ce médicament entre 2 500 et 8 300 \$ par an. Le rapport comprend également des ébauches de calculs pour de multiples scénarios supplémentaires basés sur des hypothèses différentes concernant les données sur l'efficacité du traitement. Dans le scénario optimiste, qui ne prend en compte que l'essai de phase III favorable et ne tient pas compte de l'essai défavorable, les gains en santé pour les patients pourraient justifier un prix annuel entre 11 100 \$ et 23 100 \$. Alors qu'en théorie Aduhelm couvre plus de 6 millions d'Américains d'après l'Alzheimer's Association, Biogen a suggéré une population potentielle plus réaliste de 1 à 2 millions de patients, ce qui, au prix du traitement initialement annoncé, pourrait rapporter des revenus annuels supérieurs à 50 milliards de dollars, faisant d'Aduhelm le traitement le plus lucratif du marché américain selon l'ICER⁵⁶.

L'introduction de ce nouveau médicament sur le marché américain bouleverse totalement le fonctionnement du système d'assurance-santé du pays. Afin de comprendre les conséquences sur celui-ci, il paraît nécessaire d'en expliquer l'organisation. Les Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) sont les organismes fédéraux américains en charge de celui-ci. Ils administrent le programme Medicare, programme fédéral d'assurance maladie réservé aux personnes âgées de plus de 65 ans et aux invalides, et travaillent en partenariat avec les gouvernements des États fédérés pour administrer Medicaid. Medicare contribue au coût des soins de santé, mais ne couvre pas toutes les dépenses médicales ni le coût de la plupart des soins de longue durée. Il est possible de bénéficier des 2 programmes de manière combinée. Dans ce cas, Medicaid prend en charge les cotisations dues à Medicare et intervient pour la prise en charge des frais médicaux qui ne seraient pas couverts par Medicare mais visés par le programme local Medicaid. Il y existe différents types de couvertures par le Medicare. La couverture de base est appelée "Original Medicare" comprenant la partie A et la partie B. La partie A est une assurance hospitalisation qui aide à payer les soins à l'hôpital ou un séjour limité dans un établissement de soins spécialisés après un séjour à l'hôpital. Elle couvre également certains soins de santé à domicile et les soins palliatifs. La partie B est une assurance pour les prestations de santé supplémentaires qui aide à payer les services des médecins et autres prestataires de soins de santé, les soins ambulatoires, les soins à domicile, les équipements médicaux durables et certains services de prévention. D'autres parties du Medicare sont gérées par des compagnies d'assurance privées. Le Medigap désigne divers régimes d'assurance maladie privés vendus pour compléter la prise en charge du

⁵⁴ Lovelace, B. Jr. (2021, 8 juin). [Biogen faces tough questions over \\$56K-a-year price of newly approved Alzheimer's drug](#). *CNBC (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

⁵⁵ GA Lin, Whittington, M., Synnott, P., McKenna, A., Campbell, J., Pearson, S., & Rind, D. (2021). [Aducanumab for Alzheimer's Disease : Effectiveness and Value](#) (Final Evidence Report and Meeting Summary; p. 22-34). Institute for Clinical and Economic Review.

⁵⁶ Whitrap, D. (2021). [12 facts to ponder about the Aduhelm approval](#). *Institute for Clinical and Economic Review (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

Medicare, notamment en couvrant la plupart des copaiements et certaines coassurances. Le Medicare Advantage Plan, anciennement connu sous le nom de partie C, comprend toutes les prestations et tous les services couverts par les parties A et B (médicaments sur ordonnance et prestations supplémentaires telles que les soins visuels, auditifs et dentaires) regroupés dans un seul plan. La partie D de Medicare aide à couvrir le coût des médicaments sur ordonnance. La plupart des personnes âgées de 65 ans ou plus peuvent bénéficier d'une assurance hospitalisation Medicare gratuite (partie A) si elles ont travaillé et payé des impôts Medicare suffisamment longtemps. L'inscription à la partie B de Medicare s'effectue en payant une prime mensuelle. Certains bénéficiaires ayant des revenus plus élevés paieront une prime mensuelle plus élevée.

Ainsi, la décision controversée de la FDA d'autorisation de mise sur le marché du médicament Aduhelm soulève de sérieux défis financiers pour le programme Medicare. Les CMS ont dans un premier temps initié un processus d'évaluation de la couverture financière pour ce traitement. Le programme est chargé de couvrir les produits et services qui sont "raisonnables et nécessaires" pour le diagnostic ou le traitement d'une maladie⁵⁷. Cependant, cette norme n'est pas facilement traduisible en une méthodologie reproductible. Ainsi, afin de faire face au remboursement d'Aduhelm au prix de 56 000 \$ par an, l'actuaire de Medicare a émis l'hypothèse d'une hausse de la prime mensuelle de la partie B afin de tenir compte des probables dépenses supplémentaires liées à ce traitement de la maladie d'Alzheimer⁵⁸. La prime mensuelle augmenterait de 11,60 \$ par mois, en plus de l'augmentation de 10 \$ nécessaire pour couvrir la croissance prévue des dépenses du programme. La prime mensuelle standard en 2022 passerait donc de 170,10 \$, contre 148,50 \$ l'année précédente soit une hausse de 7,3% ou de 9,3 milliards de dollars. Cependant, les primes mensuelles représentent environ 25 % des dépenses de la partie B, les recettes fiscales générales couvrant la majeure partie du coût restant. Cela signifie que l'actuaire a prévu 37 milliards de dollars de dépenses supplémentaires dans la partie B pour couvrir le coût du traitement Aduhelm pour l'année 2022, ce qui représente environ 10 % de la population potentiellement éligible qui pourraient recevoir un traitement d'une année complète avec ce niveau de dépenses.

De ce fait, au cours de l'année 2021, beaucoup de débats émergent autour du remboursement d'Aduhelm. Son important coût, couplé à l'absence de consensus scientifique quant à son efficacité inquiètent. Certains assureurs ont décidé de ne pas rembourser le médicament, tandis que les centres médicaux du pays ont tardé à se décider à l'utiliser, ou ont déclaré qu'ils n'avaient pas l'intention de le prescrire pour l'instant⁵⁹. En effet, un sondage récent réalisé par Bloomberg a montré que la majorité de 25 assureurs américains n'était pas convaincue du profil bénéfices/risques de ce médicament et ne souhaitait pas offrir un remboursement⁶⁰. Si bien que le 20 décembre 2021, Biogen a

⁵⁷ Centers for Medicare & Medicaid Services. (2002, 22 août). [Medicare Program: Review of National Coverage Determinations and Local Coverage Determinations](#) (Federal Register Vol. 67, N° 163; Proposed Rules, P.54535).

⁵⁸ Antos, J. (2021, 21 décembre). [The Alzheimer's Drug Costs \\$56K. Should Medicare Cut Next Year's Premium?](#) *American Enterprise Institute (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

⁵⁹ Murphy, T. (2021, 20 décembre). [Biogen cuts the price tag on its Alzheimer's drug in half](#). *AP News (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

⁶⁰ Tozzi, J., Peebles, A., & Dave, A. (2021, 18 novembre). [Insurers balk at paying for Biogen's \\$56,000-a-year Alzheimer's treatment](#). *Bloomberg (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

annoncé dans un communiqué de presse “réduire le prix d’Aduhelm pour améliorer l’accès aux patients à un stade d’Alzheimer précoce”⁶¹. La firme a ainsi décidé de réduire de 50% le prix initial en passant à un prix annuel de 28 200 \$, estimant que 50 000 patients pourraient initier le traitement en 2022. En effet, les patients ne se voyaient pas offrir le choix d’Aduhelm en raison de considérations financières et dépassaient ainsi le stade où ils pouvaient bénéficier du premier traitement. D’après Biogen, l’objectif est que ce traitement soit perçu comme durable pour le système de santé américain.

■ Positionnement des instances de remboursement et impacts financiers du développement de ce type de thérapie.

Malgré la réduction de moitié du prix d’Aduhelm, les CMS ont rendu une décision le 7 avril 2022, concluant le long processus d’évaluation de couverture financière de ce médicament. Le rapport concerne tous les traitements à base d’anticorps monoclonaux dirigés contre le peptide bêta-amyloïde. Ceux recevant une approbation traditionnelle sous CED (Coverage under Evidence Development) de la part de la FDA seront couverts financièrement et accessibles aux patients participant à des études approuvées par les CMS, dans le but de recueillir des données supplémentaires sur un échantillon de patients beaucoup plus large que les études cliniques. En revanche, ceux recevant une approbation accélérée de la part de la FDA se verront rembourser seulement dans le cadre d’essais cliniques approuvés par la FDA ou les National Institutes of Health (NIH)⁶². Le programme Medicare prévoit donc un remboursement d’Aduhelm seulement pour les patients faisant partie de la nouvelle étude de cohorte de Biogen – ENVISION, de phase IV, lancée en mai 2022. Cela n’est pas sans conséquence sur le développement de toute cette nouvelle classe de thérapies de la maladie d’Alzheimer. L’accès des patients à ces soins n’étant pas facilité, les médicaments en cours de développement comme le Lecanemab d’Eisai en partenariat avec Biogen, le Gantenerumab de Roche ou encore le Donanemab d’Eli Lilly seront donc presque “forcés” de passer par un processus d’approbation traditionnel auprès de la FDA, engendrant un délai de plusieurs années. Les autorisations de mise sur le marché aux Etats-Unis seront donc indéniablement ralenties par cette décision. De plus, selon un expert de l’association France Alzheimer, “à partir du moment où un médicament est accepté, tous les protocoles des futures études cliniques vont devoir être réadaptés”⁶³. En effet, l’efficacité d’un potentiel nouveau traitement devra être démontrée par rapport et en interaction avec Aduhelm et non plus par rapport à un placebo, ce qui pourrait rendre plus onéreux, ralentir voire annuler le développement d’une solution potentiellement meilleure que celle actuellement en place, en raison des coûts supplémentaires de développement. L’expert continue en disant que “déontologiquement on ne peut pas empêcher des personnes volontaires pour une étude clinique d’arrêter de prendre le médicament reconnu ce qui va rendre beaucoup plus difficile le recrutement et le travail préalable à propos des interactions”⁶⁴.

⁶¹ [Biogen Announces Reduced Price for ADUHELM® to Improve Access for Patients with Early Alzheimer’s Disease](#). (2021, 20 décembre). *Biogen (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

⁶² [CMS Finalizes Medicare Coverage Policy for Monoclonal Antibodies Directed Against Amyloid for the Treatment of Alzheimer’s Disease](#). (2022, 7 avril). *Centers for Medicare & Medicaid Services (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

⁶³ Entretien avec le docteur en neurosciences précliniques, responsable du service étude et recherche à la fondation France Alzheimer, le 26 octobre 2022, p.7.

⁶⁴ *Ibid*

L'expérience américaine démontre ainsi que les conséquences financières de ce type de médicament rendent les instances de remboursement réticentes. En effet, l'impact financier ne se limite pas seulement à la commercialisation et à l'administration du traitement, mais nécessite une révolution dans le domaine du diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Comme le montrent les résultats cliniques, Aduhelm ne peut être prescrit qu'à des patients à des stades précoces de la maladie, ayant un diagnostic clinique de déficience cognitive légère due à la maladie d'Alzheimer ou à une démence légère avec une présence confirmée de plaques de β -amyloïde dans le cerveau⁶⁵. La question du diagnostic devient dès lors prépondérante. S'assurer que le médicament est prescrit aux bonnes personnes, et suffisamment tôt, revient donc à tester massivement les populations à risque. Le diagnostic de ces stades précoces de la maladie se fait majoritairement grâce à deux examens médicaux. Tout d'abord, le PET scan qui permet d'avoir accès à une imagerie fonctionnelle du cerveau en mettant en évidence un hypométabolisme (un fonctionnement moins efficace du cerveau) et de visualiser les lésions cérébrales caractéristiques de la maladie, notamment les plaques de β -amyloïde. La réalisation d'une ponction-lombaire peut aussi être utilisée pour le diagnostic et permet le dosage dans le liquide céphalo-rachidien de plusieurs marqueurs biologiques spécifiques de la maladie d'Alzheimer : les protéines tau et tau phosphorylées, ainsi que le peptide bêta-amyloïde. Ces deux analyses doivent de plus être complétées par l'évaluation de l'état mental du patient à l'aide de tests conçus pour évaluer la mémoire, la planification, le jugement, la capacité à comprendre des informations visuelles et d'autres capacités de réflexion essentielles⁶⁶. Un neurologue de la fondation Recherche Alzheimer a évoqué lors d'un entretien qu'une révolution pourrait arriver dans les prochaines années avec le dosage plasmatique, permettant une précision au femto molaire des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer, réduisant le diagnostic de la maladie à une simple prise de sang⁶⁷. Il cite notamment un article de ses confrères suédois travaillant sur ce sujet⁶⁸. Cependant, actuellement, les inconvénients des examens utilisés sont qu'ils sont soit coûteux, dans le premier cas, soit qu'ils impliquent une procédure invasive, dans le second. En effet, l'imagerie par PET scan peut coûter plus de 3 000 dollars par examen, ce qui représenterait un coût énorme pour les systèmes de santé⁶⁹. Par ailleurs, les effets secondaires importants constatés chez 30% des patients pour Aduhelm impliquent un suivi régulier. En effet, les conséquences néfastes les plus couramment observées sont un gonflement de certaines zones du cerveau, avec ou sans saignement (ARIA), des maux de tête et des pertes d'équilibre⁷⁰. Cela requiert donc un suivi par IRM pour attester de l'absence de lésions, ce qui coûte également très cher. Enfin, on peut supposer que ce type de médicament ne serait pas pris seul. En effet, d'après un neurologue de la fondation France Alzheimer interviewé :

⁶⁵ [Biogen and Eisai launch multiple initiatives to help patients with Alzheimer's disease access ADUHELM™](#). (2021, 7 juin). *Biogen (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

⁶⁶ [Mild Cognitive Impairment \(MCI\)](#). *Alzheimer's Association (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

⁶⁷ Entretien avec le directeur scientifique adjoint à la fondation Recherche Alzheimer, le 19 octobre 2022, p.1.

⁶⁸ Thijssen, E. H., Lajoie, R., Strom, A., Fonseca, C., Iaccarino, L., & Wolf, A. (2021). Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: A retrospective diagnostic performance study. *The Lancet*, 20(9), P.739-752. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00214-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00214-3)

⁶⁹ Mitka, M. (2013). PET Imaging for Alzheimer's Disease: Are Its Benefits Worth the Cost? *JAMA*, 309(11), P.1099-1100. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2101>

⁷⁰ [Biogen Statement Regarding Updated ADUHELM® \(aducanumab-avwa\) Prescribing Information in US](#). (2022, 29 avril). *Biogen (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

“Demain si la maladie venait à être guérie ça serait en exploitant plusieurs axes et en ayant un cocktail avec plusieurs effets”. Entretien avec le docteur en neurosciences précliniques, responsable du service étude et recherche à la fondation France Alzheimer ⁷¹.

En d’autres termes, Aduhelm coûte cher sur toute la ligne. Ces coûts supplémentaires devront donc être pris en compte s’il venait à être mis sur le marché sans restriction. Ces problèmes se sont déjà posés aux États-Unis, où les CMS se sont retirés du remboursement pour tous, en priorisant les personnes dans un cadre d’essai clinique. Les systèmes de santé européens devront donc se saisir de la question, notamment avec la vague de nouveaux traitements basés sur l’hypothèse amyloïde bientôt prêts à demander des autorisations de mise sur le marché. En effet, le 30 novembre 2022, lors de la 15^{ème} conférence Clinical Trials on Alzheimer’s Disease (CTAD), Eisai a présenté les résultats prometteurs de la phase III Clarity AD pour Lecanemab, avec une réduction du déclin cognitif de 27%⁷². En France, la question du remboursement, traitée par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et la Caisse nationale d’assurance maladie (CNAM), sera donc cruciale.

Enfin, sur le sujet de la recherche scientifique en elle-même, le succès modéré d’Aduhelm contribuerait à renforcer la captation des financements par les recherches sur l’hypothèse amyloïde et les traitements associés. Déjà jugés largement insuffisants par le directeur de la recherche scientifique de France Alzheimer :

“La quasi-totalité des financements investis dans la recherche contre Alzheimer viennent maintenant de fonds privés comme des fondations, des associations ou des particuliers. Alors que la maladie d’Alzheimer est la 2^{ème} maladie qui fait le plus peur aux français après le cancer”. Entretien avec le docteur en neurosciences précliniques, responsable du service étude et recherche à la fondation France Alzheimer ⁷³.

Selon lui, le médicament aura au moins eu le mérite de relancer le débat sur la maladie en France, où l’intérêt s’est estompé depuis le plan national de lutte contre la maladie d’Alzheimer, lancé par Nicolas Sarkozy entre 2008 et 2012, qui prévoyait un budget de 1,6 milliard d’euros pour améliorer la prise en charge des malades ainsi que la recherche⁷⁴.

■ Interrogation d’autres formes d’attribution d’un coût et d’une valeur, au traitement ou à l’absence de traitement.

A l’heure actuelle, en France, il n’existe aucun traitement médicamenteux permettant de guérir, de ralentir ou même de traiter les symptômes de la maladie d’Alzheimer. Depuis le 1^{er} août 2018, la Haute Autorité de Santé (HAS) a décidé de dérembourser quatre médicaments, à savoir le donépézil, la rivastigmine, la galantamine et

⁷¹ Entretien avec le docteur en neurosciences précliniques, responsable du service étude et recherche à la fondation France Alzheimer, *op. cit.*, p.5.

⁷² [Lecanemab results attract widespread international attention at CTAD](#). (2022, 30 novembre). *Alzheimer’s Disease International (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

⁷³ Entretien avec le docteur en neurosciences précliniques, responsable du service étude et recherche à la fondation France Alzheimer, *op. cit.*, p.4.

⁷⁴ *Ibid*

la mémantine, utilisés pour traiter les symptômes de la maladie⁷⁵. L'évaluation scientifique indépendante de la HAS a conclu que l'intérêt clinique de ces produits était insuffisant pour justifier leur prise en charge. En effet, celle-ci se justifie en disant avoir mis en évidence une efficacité faible, ainsi que des effets indésirables digestifs, cardiovasculaires et neuropsychiatriques pouvant être graves et nécessiter l'arrêt définitif du traitement (jusqu'à 30 % d'arrêt dans les études cliniques)⁷⁶. Cependant, cette décision va à l'encontre de l'avis des associations de familles de patients, des sociétés de neurologie, de psychiatrie, de gériatrie, les professionnels de santé ainsi que l'association France Alzheimer, qui ont contesté cette décision. De ce fait, 7 requérants, principalement des sociétés d'experts médicaux, se sont associés à France Alzheimer et maladies apparentées pour déposer, en juillet 2018, un recours contentieux devant le Conseil d'État, qui l'a rejeté en 2019⁷⁷.

Le contexte actuel de désert thérapeutique, le nombre important de personnes touchées et la nature de la maladie rendent l'enjeu de trouver un traitement efficace impératif et majeur. Nos sociétés occidentales accordent une importance accrue à la définition de l'identité. La perte de mémoire, dans une conception bergsonienne, conduit à la perte de cette dernière. La maladie d'Alzheimer touche donc le fondement même de l'être, le cœur de ce qui constitue un individu, même si ses impacts physiques sont limités comparés à ceux d'autres maladies neurodégénératives. Dans le développement de nouvelles thérapies, les médecins et industriels doivent être au service des patients, qui sont les premiers concernés par la maladie, et placer leur avis au cœur de la conception des essais cliniques. Cependant, dans le cas de la maladie d'Alzheimer, par définition, les patients ont déjà des troubles cognitifs, donc leur jugement est altéré. La plupart du temps, la famille prend le relai et se place dans le rôle d'aidant. D'après un médecin-chercheur à l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer que nous avons interrogé, Aduhelm est apparu comme un espoir pour les patients et leur famille qui a pu être instrumentalisé par Biogen⁷⁸. Selon lui, il s'agit de la logique suivante : "pour pousser l'autorisation d'un traitement, il suffit d'aller pousser l'association de patients".

Du côté des médecins neurologues, le médecin chercheur de l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer évoque un "effet âge parmi les experts"⁷⁹. Selon son expression, les neurologues les plus jeunes "ne sont pas encore trop désespérés" tandis que les plus âgés, qui pendant toute leur carrière ont été confrontés quotidiennement aux patients et à devoir leur annoncer qu'aucun traitement n'existe, ont vraiment besoin de se dire qu'il y a un médicament qui est potentiellement efficace. C'est un côté contre-naturel et pesant moralement pour les médecins de formation neurologue, qui s'engagent dans une surspécialité qui est presque l'une des seules où il n'y a aucun traitement possible.

⁷⁵ Ministère des solidarités et de la santé. (2018, 12 juillet). [Fin du remboursement des médicaments contre la maladie d'Alzheimer](#). *Sénat (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

⁷⁶ *Ibid*

⁷⁷ [Déremboursement des traitements symptomatiques dits « anti-Alzheimer » : Une injustice difficile à comprendre](#). (2019, 20 décembre). *France Alzheimer et Maladie Apparentées (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022].

⁷⁸ Entretien avec un neurologue et chercheur à l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A), le 26 octobre 2022, p.17

⁷⁹ *Ibid*, p.20.

Même si Aduhelm ne s'est pas révélé être le traitement miracle attendu, ce type de médicament permet dans certains cas de réduire le déclin cognitif des personnes traitées, et par conséquent la dépendance de celle-ci à ses aidants. Aujourd'hui, le coût de la dépendance en France est monstrueux. Selon un rapport d'étude de 2015, rédigé par la fondation Médéric Alzheimer⁸⁰, l'évaluation du coût de la maladie d'Alzheimer se fait à partir de deux types de coût : les coûts médicaux et paramédicaux du secteur sanitaire et le coût de l'aide informelle. Ces premiers coûts représentent à 5,3 milliards d'euros par an. et correspondent au diagnostic, aux soins à domicile et à la prise en charge en établissement de santé. Les hospitalisations les plus importantes sont représentées par les complications générées par la maladie (chutes, troubles du comportement, malnutrition, dépression). Ainsi, la maladie d'Alzheimer est une maladie coûteuse essentiellement pour les soins nécessités par les complications qu'elle suscite, que ce soit en EHPAD, en établissement de santé ou à domicile. L'aide informelle est estimée à 14 milliards d'euros par an, en moyenne. Elle correspond à l'aide fournie par une personne de l'entourage de la personne malade telles que les soins d'hygiène corporelle, l'aide à l'habillage, à la marche, l'aide pour le ménage, la gestion du budget. Il faudrait ajouter à ces montants les coûts médico-sociaux comme l'hébergement en EHPAD, dont le total actuel est supérieur à 9 milliards d'euros. Une réflexion médico-économique serait à mener, mais l'on peut imaginer que si Aduhelm se révèle efficace sur une minorité de patients et qu'il ralentit dans une certaine mesure le déclin cognitif, sur le long terme, cela se traduirait par une baisse des entrées en EHPAD et donc des économies.

L'aide informelle, en plus de son coût financier énorme, représente un coût social pour les aidants. En effet, elle a un impact négatif sur le moral des aidants. Déléguer l'aide à des organismes spécialisés peut engendrer un sentiment d'échec, mais au-delà de cela, les aidants le font par sens du devoir et par respect de leurs valeurs personnelles. L'investissement des aidants est souvent majeur et croît au fur et à mesure de la progression de la maladie. En conséquence, le fardeau des aidants devient de plus en plus pesant. De plus, certains aidants sont amenés à demander à modifier leurs conditions de travail pour pouvoir s'occuper de leur proche malade. C'est ainsi que certains modifient et/ou réduisent leur temps de travail, voire prennent la décision d'un retrait anticipé de la population active. Une étude a notamment montré que comparés à des personnes de même âge, les aidants de patients Alzheimer ont une mortalité et une morbidité plus élevées, faisant souvent état de troubles anxieux et/ou dépressifs⁸¹. L'espoir des nouvelles thérapies basées sur l'hypothèse amyloïde est donc un espoir de réduire la dépendance des malades, et par conséquent l'aide informelle.

Finalement, le contexte en France force les acteurs du système de santé à développer des traitements non médicamenteux qui tendent à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer⁸².

⁸⁰ Bérard, A., Gervès, C., Fontaine, R., Aquino, J.-P., & Plisson, M. (2015). [Combien coûte la maladie d'Alzheimer ?](#) (Rapport d'étude N° 9). Fondation Médéric Alzheimer.

⁸¹ Davin, B. & Paraponaris, A. (2014). Malade d'aider ? Les répercussions de l'aide apportée par les proches aux malades Alzheimer. *Retraite et société*, 69, 143-158. <https://doi.org/10.3917/rs.069.0143>

⁸² [Les traitements non médicamenteux de la maladie d'Alzheimer](#). Fondation Recherche Alzheimer (Site Web). [consulté le 20 décembre 2022].

■ Conclusion et discussion

A la lumière de ces faits il apparaît que la maladie d'Alzheimer revêt un aspect tout particulier pour le patient ainsi que ses proches. En effet, on peut souligner deux principaux effets. Premièrement en s'attaquant aux fonctions cognitives et à la mémoire, elle requiert un aidant proche pour compenser la perte d'autonomie. Deuxièmement, l'accompagnement par l'aidant est particulièrement difficile, ne pouvant supporter la désappropriation de l'identité de son proche par la maladie. Ainsi, en plus de toucher un grand nombre d'individus, les coûts de la maladie s'étendent au delà de la prise en charge médicale (estimée à 5 milliards d'euros par an⁸³) avec des coûts informels près de 3 fois supérieurs et que l'on estime cette fois à 14 milliards d'euros par an⁸⁴. Il est donc clair que les enjeux autour de la maladie sont grands, cependant la recherche médicale peine depuis plusieurs dizaines d'années à aboutir à un consensus quant au mécanisme neurobiologique causalement impliqué. Même si l'hypothèse amyloïde est longtemps apparue comme l'explication la plus prometteuse, la récente preuve de falsification des résultats du papier de Sylvain Lesné l'ayant mise en avant réanime le dissensus scientifique. C'est pourtant autour de l'hypothèse amyloïde qu'a gravité la plupart des tentatives de traitements ces vingt dernières années. Il est alors intéressant de s'interroger sur la responsabilité du contrôle scientifique de revues aussi prestigieuses que Nature à propos d'un potentiel égarement en recherche et développement à cause de la mise en avant de bases scientifiques erronées.

Par la suite cet article aborde la dimension institutionnelle de la controverse en s'intéressant aux différentes décisions des autorités de mise sur le marché occidentales. L'autorisation par la FDA et le rejet de l'EMA peut s'interpréter à travers plusieurs prismes. Premièrement, une différence de cahier des charges, l'EMA devant répondre uniquement sur le plan de l'efficacité scientifiquement établie tandis que la FDA adopterait un point de vue plus systémique en abordant des considérations socio-économiques dans la décision. Deuxièmement, il est possible d'avancer une différence culturelle autour de la prise de risques. Enfin, un potentiel lien économique entre l'industriel Biogen et l'entité régulatrice qu'est la FDA. Ce dernier point soulève la question de la capture réglementaire et interroge ainsi la fiabilité du modèle américain.

En autorisant Aduhelm sur le territoire américain, la controverse prend une ultime forme, celle de l'accès au traitement. Le coût de 28 200\$ par an du médicament, couplé aux coûts du diagnostic et du contrôle médical, est encore aujourd'hui trop important. De plus, l'annulation du remboursement du médicament par Medicare rend son accès possible qu'à une poignée de la population. Alzheimer's Association témoigne également de la forte attente des patients envers un médicament, et que celui-ci, même s'il n'est pas parfait, doit être symbole de l'avancée sur le sujet, de la lueur au bout du tunnel tant attendue depuis le début du XXème siècle. Ainsi, il doit être la réflexion de la volonté du gouvernement de pousser la recherche et de permettre l'entrée d'une nouvelle ère thérapeutique.

⁸³ [Démence](#). (2022, 20 septembre). *Organisation Mondiale de la Santé (Site Web)*. *op cit*.

⁸⁴ Bérard, A., Gervès, C., Fontaine, R., Aquino, J.-P., & Plisson, M. (2015). [Combien coûte la maladie d'Alzheimer ?](#), *op cit*.

Notamment en France, où les fonds de recherche sont estimés insuffisants par les chercheurs.

Il convient finalement de relativiser l'importance de l'aducanumab dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. La solution pourrait en réalité se trouver à travers une combinaison de traitements médicamenteux ou non. Les anticorps monoclonaux anti-amyloïde permettent la diminution et le ralentissement d'accumulation de plaques de cette protéine, mais il faudrait aussi cibler les autres causes et facteurs de la maladie. Le Lecanemab développé par Eisai et Biogen semble devenir une solution de plus en plus prometteuse concernant la cause amyloïde. En effet, le médicament a démontré dans l'étude Clarity AD une réduction du déclin cognitif de 27%⁸⁵ et a reçu le 6 janvier 2023 une autorisation de mise sur le marché sous le nom de Leqembi. La FDA le recommande même dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer n'ayant pas atteint un stade avancé. Ce traitement, possédant des résultats d'essais cliniques beaucoup plus clairs, se démarque ainsi de l'aducanumab. Mais il faut aussi souligner l'importance de l'encadrement non médicamenteux du patient et son efficacité dans le ralentissement du déclin cognitif, via des thérapies basées sur la cognition et sur le comportement, comme par exemple l'orthophonie. L'adaptation de l'environnement du malade et de son mode de vie sont aussi primordiaux, notamment à travers des aménagements à domicile, des régimes alimentaires personnalisés et la pratique d'activité physique. La préservation du lien social pour ralentir la progression de la maladie est aussi essentielle.

Ainsi, nous sommes en mesure de douter de l'émergence à court terme d'un traitement miracle qui suffirait à lui seul à éradiquer la maladie et plutôt d'admettre la nécessité d'un suivi multimodal et personnalisé du patient.

⁸⁵ [Lecanemab results attract widespread international attention at CTAD](#). (2022, 30 novembre). *Alzheimer's Disease International (Site Web)*. *op cit*.

■ Matériel et méthodes

Le présent travail résulte d'un résumé basé sur plusieurs corpus de textes distincts.

Tout d'abord, par sa nature fondamentalement scientifique, la controverse appelle des sources provenant d'articles qui le sont tout autant. Si la maladie d'Alzheimer est un sujet ancien, les traitements anti-bêta amyloïdes ne sont apparus qu'au début des années 2010 et continuent à intéresser les chercheurs à ce jour. Aussi, à l'exception d'un article de 2006, la publication de la plupart des textes pertinents s'échelonnent entre 2016 et 2023, une période trop courte pour effectuer une analyse temporelle pertinente, en considérant l'inertie de la publication scientifique. Nous avons donc sciemment décidé de ne pas faire appel à des méthodes d'analyse quantitative, après quelques essais réalisés avec Web Of Science - en tant qu'outil d'analyse sémantique - et de VOSViewer - servant à une analyse statistique.

Le deuxième corpus utilisé est celui de la presse nationale, et surtout internationale, dans la mesure où la controverse a eu un impact limité en Europe comparé aux Etats-Unis. Une lecture d'articles datant, de nouveau, de 2016 à 2023, nous a permis d'identifier les grandes catégories d'acteurs participant à la controverse, d'en contacter des représentants, et de préparer les grilles d'entretien.

La maladie d'Alzheimer affectant la mémoire et de manière générale des fonctions cérébrales, interroger des patients est difficile et peu recommandé sans une formation appropriée. De la même manière, les aidants voient souvent leur vie impactée de façon majeure par la maladie d'un proche, et il nous a semblé peu approprié d'essayer d'en contacter dans le cadre d'un exercice scolaire. La plupart de nos témoignages sont donc ceux de neurologues, témoignant de nouveau de la nature fondamentalement scientifique de la controverse, la différence étant les organismes au nom desquels ils s'expriment ou pour lesquels ils ont eu l'occasion de travailler. Aussi, au cours de ces 3 derniers mois avons-nous eu l'occasion d'interroger :

- Le directeur scientifique adjoint de la fondation Recherche Alzheimer
- Le responsable du service études et recherche chez France Alzheimer
- Un neurologue et chercheur à l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A)
- Un neurologue, chercheur et professeur à Case Western University et Oxford University
- Un membre du comité d'experts à l'EMA et directeur de la division oncologie à l'ANSM
- Un professeur en neurologie à Washington University, ancien membre du comité d'experts de la FDA concernant les thérapies des pathologies affectant le système nerveux

Un acteur principal de la controverse dont nous n'avons pu recueillir le témoignage serait un représentant de Biogen, ou un chercheur ayant participé aux études cliniques aux Etats-Unis ou en Europe. Néanmoins, considérant l'actualité du groupe qui sort au moment où nous écrivons ces lignes un nouveau traitement pour Alzheimer, le lecanemab, il n'est pas surprenant qu'ils ne souhaitent pas voir ressurgir la controverse.

■ Références

■ Articles de presse généraliste / presse professionnelle

Mandavilli, Apoorva. (2022, 18 avril). Scientists Question Data Behind an Experimental Alzheimer's Drug, *The New York Times (Site Web)*. [consulté le 4 janvier 2023]. Disponible sur : <https://www.nytimes.com/2022/04/18/health/alzheimers-cassava-simufilam.html>

Belluck, P. (2020, 6 novembre). F.D.A. Panel Declines to Endorse Controversial Alzheimer's Drug. *The New York Times*. [consulté le 30 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.nytimes.com/2020/11/06/health/aducanumab-alzheimers-drug-fda-panel.html>

Mandavilli, Apoorva. (18 avril 2022) Scientists Question Data Behind an Experimental Alzheimer's Drug, *The New York Times*. [consulté le 4 janvier 2023]. Disponible sur : <https://www.nytimes.com/2022/04/18/health/alzheimers-cassava-simufilam.html>

Net, S. L. (2021, 24 novembre). Alzheimer's: Brain swelling found in 41% of patients during trials. *Express*. [consulté le 30 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.express.co.uk/life-style/health/1526090/alzheimers-disease-aduhelm-drug-safety-aria-brain-swelling-bleeding>

Gzil, F. (2021, 1 juillet). La maladie d'Alzheimer est très éprouvante, mais rien ne justifie de déroger aux règles de la recherche. *Le Monde (Site Web)*. [consulté le 30 décembre 2022]. Disponible sur : https://www.lemonde.fr/idees/article/2021/07/01/la-maladie-d-alzheimer-est-tres-eprouvante-mais-rien-ne-justifie-de-deroger-aux-regles-de-la-recherche_6086475_3232.html

George, D. R. (2021, 7 octobre). The FDA's Aducanumab Disaster. *Psychology Today (Site Web)*. [consulté le 30 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.psychologytoday.com/intl/blog/american-dementia/202110/the-fdas-aducanumab-disaster>

Helmore, E. (2022, 29 décembre). FDA under fire over approval of Alzheimer's drug Aduhelm. *The Guardian (Site Web)*. [consulté le 30 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.theguardian.com/us-news/2022/dec/29/biogen-fda-alzheimers-aduhelm-congressional-report>

Lovelace, B. Jr. (2021, 7 juin). Biogen CEO says \$56,000 annually for Alzheimer's drug is 'fair,' promises not to hike price for at least 4 years. *CNBC (site Web)*. [consulté le 30 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.cnbc.com/2021/06/07/biogen-ceo-says-56000-annually-for-alzheimers-drug-is-fair-promises-not-to-hike-price-for-at-least-4-years.html>

Lovelace, B. Jr. (2021, 8 juin). Biogen faces tough questions over \$56K-a-year price of newly approved Alzheimer's drug. *CNBC (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.cnbc.com/2021/06/08/biogen-faces-tough-questions-over-56k-a-year-price-of-newly-approved-alzheimers-drug.html>

Antos, J. (2021, 21 décembre). The Alzheimer's Drug Costs \$56K. Should Medicare Cut Next Year's Premium? *American Enterprise Institute (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022]. Disponible sur :

<https://www.aei.org/health-care/the-alzheimers-drug-costs-56k-should-medicare-cut-next-years-premium/>

Murphy, T. (2021, 20 décembre). Biogen cuts the price tag on its Alzheimer's drug in half. *AP News (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022]. Disponible sur : <https://apnews.com/article/biogen-alzheimers-drug-price-cut-9dab1bdb5001c0ddcedc981fbc3437b6>

Tozzi, J., Peebles, A., & Dave, A. (2021, 18 novembre). Insurers Balk at Paying for Biogen's \$56,000-a-Year Alzheimer's Treatment. *Bloomberg (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022]. Disponible sur : <https://www.bloomberg.com/news/articles/2021-11-18/insurers-balk-at-paying-for-biogen-alzheimer-s-treatment>

■ Communiqués de presse

Biogen Plans Regulatory Filing for Aducanumab in Alzheimer's Disease Based on New Analysis of Larger Dataset from Phase 3 Studies. (2019, 22 octobre). *Biogen (Site Web)*. Disponible sur : <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-plans-regulatory-filing-aducanumab-alzheimers-disease> [consulté le 4 janvier 2023].

Biogen Completes Submission of Biologics License Application to FDA for Aducanumab as a Treatment for Alzheimer's Disease. (2020). *Biogen (Site Web)*. Disponible sur : <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-completes-submission-biologics-license-application-fda> [consulté le 30 décembre 2022].

« Biogen and Eisai launch multiple initiatives to help patients with Alzheimer's disease access ADUHELM™ ». (2021, 7 juin). *Biogen (site Web)*. Disponible sur : <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-and-eisai-launch-multiple-initiatives-help-patients> [consulté le 20 décembre 2022].

Biogen Announces Reduced Price for ADUHELM® to Improve Access for Patients with Early Alzheimer's Disease. (2021, 20 décembre). *Biogen (Site Web)*. Disponible sur : <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-announces-reduced-price-aduhelmr-improve-access-patients> [consulté le 20 décembre 2022].

CMS Finalizes Medicare Coverage Policy for Monoclonal Antibodies Directed Against Amyloid for the Treatment of Alzheimer's Disease. (2022, 7 avril). *Centers for Medicare & Medicaid Services (Site Web)*. Disponible sur : <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/cms-finalizes-medicare-coverage-policy-monoclonal-antibodies-directed-against-amyloid-treatment> [consulté le 20 décembre 2022].

Biogen and Eisai launch multiple initiatives to help patients with Alzheimer's disease access ADUHELM™. (2021, 7 juin). *Biogen (Site Web)*. [consulté le 20 décembre 2022]. Disponible sur : <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-and-eisai-launch-multiple-initiatives-help-patients>

Biogen Statement Regarding Updated ADUHELM® (aducanumab-avwa) Prescribing Information in US. (2022, 29 avril). *Biogen (Site Web)*. Disponible sur : <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-statement-regarding-updated-aduhelmr-aducanumab-avwa> [consulté le 20 décembre 2022].

Aduhelm: Withdrawal of the marketing authorization application. (2022). *European Medicines Agency (Site Web)*. Disponible sur :

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/aduhelm> [consulté le 30 décembre 2022].

■ Sites Web

Potential fabrication in research images threatens key theory of Alzheimer's disease, *Science* (Site Web). Disponible sur : <https://www.science.org/content/article/potential-fabrication-research-images-threatens-key-theory-alzheimers-disease> [consulté le 4 janvier 2023]

Focus sur l'aducanumab. (2021, 8 juillet). *Site de France Alzheimer* (Site Web). Disponible sur : <https://www.francealzheimer.org/conseil-scientifique-france-alzheimer-aducanumab/> [consulté le 4 janvier 2023].

Démence. (2022, 20 septembre). *Organisation Mondiale de la Santé* (Site Web). Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia#:~:text=On%20compte%2050%20millions%20de,60-70%25%20des%20cas> [consulté le 28 décembre 2022]

Quelles sont les causes et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer ? *Vaincre Alzheimer* (Site Web). Disponible sur : <https://www.vaincrealzheimer.org/la-maladie/causes/#:~:text=Quelles%20sont%20les%20causes%20de.amylo%C3%AFde%20et%20la%20prot%C3%A9ine%20tau>. [consulté le 28 décembre 2022]

Les stades de la maladie d'Alzheimer. *Société Alzheimer du Canada* (Site Web). Disponible sur : <https://alzheimer.ca/fr/au-sujet-des-troubles-neurocognitifs/quest-ce-que-la-maladie-dalzheimer/les-stades-de-la-maladie> [consulté le 28 décembre 2022]

Potential fabrication in research images threatens key theory of Alzheimer's disease, *Science* (Site Web). Disponible sur : <https://www.science.org/content/article/potential-fabrication-research-images-threatens-key-theory-alzheimers-disease> [consulté le 4 janvier 2023]

Genthon, R. (2021). Aducanumab : Le 7 juin une date historique. *Fondation Recherche Alzheimer* (Site Web). Disponible sur : <https://alzheimer-recherche.org/16293/aducanumab-le-7-juin-une-date-historique/> [consulté le 30 décembre 2022].

Accelerated Approval Program. (2022). *U.S. Food and Drug Administration* (Site Web). Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/accelerated-approval-program> [consulté le 30 décembre 2022].

FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug. (2021). *U.S. Food and Drug Administration* (Site Web). Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug> [consulté le 30 décembre 2022].

Aducanumab en Europe : Refus d'agrément de mise sur le marché de l'Agence Européenne du Médicament. (2021). *Fondation Alzheimer* (Site Web). Disponible sur : <https://www.fondation-alzheimer.org/aducanumab-en-europe-refus-dagrément-de-mise-sur-le-marche-de-lagence-europeenne-du-medicament/> [consulté le 30 décembre 2022].

Alzheimer's Association Welcomes FDA Approval of Aducanumab. (2021). *Alzheimer's Association* (Site Web). Disponible sur :

<https://alz.org/news/2021/alzheimers-association-fda-approval-aducanumab> [consulté le 30 décembre 2022].

Fact Sheet: FDA at a Glance (2021). *U.S. Food and Drug Administration (Site Web)*. Disponible sur : <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/fact-sheet-fda-glance> [consulté le 05 janvier 2023].

Piller, C. (2018). FDA's revolving door: Companies often hire agency staffers who managed their successful drug reviews. *Science (Site Web)*. Disponible sur : <https://www.science.org/content/article/fda-s-revolving-door-companies-often-hire-agency-staffers-who-managed-their-successful> [consulté le 05 janvier 2023]

Whitrap, D. (2021). 12 facts to ponder about the Aduhelm approval. *Institute for Clinical and Economic Review (Site Web)*. Disponible sur : <https://icer.org/news-insights/commentaries/12-facts-to-ponder-about-the-aduhelm-approval/> [consulté le 20 décembre 2022].

Mild Cognitive Impairment (MCI). *Alzheimer's Association (Site Web)*. Disponible sur : https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-dementia/related_conditions/mild-cognitive-impairment [consulté le 20 décembre 2022].

Ministère des solidarités et de la santé. (2018, 12 juillet). Fin du remboursement des médicaments contre la maladie d'Alzheimer. *Sénat (Site Web)*. Disponible sur : <https://www.senat.fr/questions/base/2018/qSEQ180705960.html#:~:text=Depuis%20le%201er%20juin%202018,la%20maladie%2C%20sont%20totalement%20d%C3%A9rembours%C3%A9s> [consulté le 20 décembre 2022].

Déremboursement des traitements symptomatiques dits « anti-Alzheimer » : Une injustice difficile à comprendre. (2019, 20 décembre). *France Alzheimer et Maladie Apparentées (Site Web)*. Disponible sur : <https://www.francealzheimer.org/deremboursement-des-traitements-symptomatiques-dits-anti-alzheimer-une-injustice-difficile-comprendre/> [consulté le 20 décembre 2022].

Les traitements non médicamenteux de la maladie d'Alzheimer. *Fondation Recherche Alzheimer (Site Web)*. Disponible sur : <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/prise-charge-traitements/non-medicamenteux/> [consulté le 20 décembre 2022].

Lecanemab results attract widespread international attention at CTAD. (2022, 30 novembre). *Alzheimer's Disease International (Site Web)*. Disponible sur : <https://www.alzint.org/news-events/news/lecanemab-results-attract-widespread-international-attention-at-ctad/> [consulté le 20 décembre 2022].

■ Articles de revue scientifique

Nalbantoglu, J. (1991). β -Amyloid Protein in Alzheimer's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 18(S3), P.424-427. <https://doi.org/10.1017/S0317167100032595>

Burgoyne, R.D. (1986). Microtubule proteins in neuronal differentiation, *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 83(1). [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(86\)90323-8](https://doi.org/10.1016/0305-0491(86)90323-8)

Hardy, J., Higgins, G. (1992). Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis. *Science*, 256(5054). P.184-185. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>

- Nag, S. (2011). Nature of the Amyloid- β Monomer and the Monomer-Oligomer Equilibrium, *Journal of Biological Chemistry*, 286(16). P.13827-13833. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.199885>
- Congdon, E.E., Sigurdsson, E.M. (2018). Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 14. P.399-415. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>
- Seeman, P. and Seeman, N. (2011). Alzheimer's disease: β -amyloid plaque formation in human brain. *Synapse*, 65. P.1289-1297. <https://doi.org/10.1002/syn.20957>
- Lesné, S., Koh, M., Kotilinek, L. et al. (2006). A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory. *Nature*, 440. P.352-357. <https://doi.org/10.1038/nature04533>
- Bloom, GS. (2014). Amyloid- β and Tau: The Trigger and Bullet in Alzheimer Disease Pathogenesis. *JAMA Neurol*, 71(4). P.505-508. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5847>
- Götz, J., Chen, F. (2001). Formation of Neurofibrillary Tangles in P301L Tau Transgenic Mice Induced by A β 42 Fibrils. *Science*, 293. P.1491-1495. <https://doi.org/10.1126/science.1062097>
- Leroy, K. (2012). Lack of Tau Proteins Rescues Neuronal Cell Death and Decreases Amyloidogenic Processing of APP in APP/PS1 Mice. *The American Journal of Pathology*, 181(6). P.1928-1940. ISSN 0002-9440. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.08.012>
- Congdon, E.E., Sigurdsson, E.M. (2018). Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 14. P.399-415. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>
- Bayer, A.J., Bullock, R., Jones, R.W., Wilkinson, D., Paterson, K.R., Jenkins, L. et al. (2005). Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic Abeta42 (AN1792) in patients with AD. *Neurology*, 64(1). P.94-101. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000148604.77591.67>
- Sévigny, J., Chiao, P., Bussière, T. et al. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 537. P.50-56. <https://doi.org/10.1038/nature19323>
- Pariante, J. et al. (2020). Traitement de la maladie d'Alzheimer : une lueur au bout du tunnel ? *Pratique neurologique - FMC*, 11(1). P.46-48. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2019.12.003>
- Yuksel, J.M., Noviaskey, J., Britton, S. (2022). Aducanumab for Alzheimer's Disease: Summarized Data From EMERGE, ENGAGE, and PRIME Studies. *The Senior Care Pharmacist*, 37(8). P.329-334. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2022.329>
- Mullard, A. (2021). Landmark Alzheimer's drug approval confounds research community. *Nature*, 594. P.309-310. Disponible sur <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01546-2.pdf>
- Padovani, A., Caratozzolo, S., Rozzini, L., Pilotto, A., Benussi, A., Tedeschi, G. (2021). "Real-world" eligibility for aducanumab depends on clinical setting and patients' journey. *Journal of the American Geriatrics Society*, <https://doi.org/10.1111/jgs.17530>
- Thijssen, E. H., Lajoie, R., Strom, A., Fonseca, C., Iaccarino, L., & Wolf, A. (2021). Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration : A retrospective diagnostic performance study. *The Lancet*, 20(9). P.739-752. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00214-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00214-3)
- Mitka, M. (2013). PET Imaging for Alzheimer's Disease : Are Its Benefits Worth the Cost? *JAMA*, 309(11), P.1099-1100. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2101>

Planche, V., & Villain, N. (2021). US Food and Drug Administration Approval of Aducanumab - Is Amyloid Load a Valid Surrogate End Point for Alzheimer Disease Clinical Trials? *JAMA Neurology*, 78(11), 1307. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3126>

Davin, B., Paraponaris, A. (2014). Malade d'aider ? Les répercussions de l'aide apportée par les proches aux malades Alzheimer. *Retraite et société*, 69. P.143-158. <https://doi.org/10.3917/rs.069.0143>

Bien, J., & Prasad, V. (2016). Future jobs of FDA's haematology-oncology reviewers. *BMJ*, 354, i5055. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5055>

■ Littérature grise

Committee for Medicinal Products for Human Use. (2021). *Aduhelm* [Withdrawal Assessment report]. European Medicines Agency. Disponible sur https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-aduhelm_en.pdf

Alzheimer Europe (2019). *Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe*. ISBN 978-99959-995-9-9, Luxembourg, Alzheimer Europe. Disponible sur https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/alzheimer_europe_dementia_in_europe_yearbook_2019.pdf

GA Lin, Whittington, M., Synnott, P., McKenna, A., Campbell, J., Pearson, S., & Rind, D. (2021). *Aducanumab for Alzheimer's Disease : Effectiveness and Value* (Final Evidence Report and Meeting Summary; p. 22-34). Institute for Clinical and Economic Review. Disponible sur https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_ALZ_Final_Report_080521.pdf

Centers for Medicare & Medicaid Services. (2002, août 22). *Medicare Program : Review of National Coverage Determinations and Local Coverage Determinations* (Federal Register Vol. 67, N° 163; Proposed Rules, P.54535). Disponible sur <https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/DeterminationProcess/Downloads/FR08222002.pdf>

Bérard, A., Gervès, C., Fontaine, R., Aquino, J.-P., & Plisson, M. (2015). *Combien coûte la maladie d'Alzheimer ?* (Rapport d'étude N° 9). Fondation Médéric Alzheimer. Disponible sur https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/sites/default/files/2015_09_28_rapport_fma_cout_ma.pdf

■ Images

Sagonowsky, E. (2022, 3 février). After disastrous start to launch, Biogen still expects 'minimal' sales from Aduhelm this year. *Fierce Pharma* (Site Web). Disponible sur : <https://www.fiercepharma.com/pharma/after-disastrous-start-to-launch-biogen-expects-minimal-sales-from-aduhelm-next-year> [consulté le 13 janvier 2023].

■ Entretiens

Entretien avec le directeur scientifique adjoint de la fondation Recherche Alzheimer, le 19 octobre 2022.

Entretien avec un docteur en neurosciences précliniques, responsable du service études et recherche chez France Alzheimer, le 26 octobre 2022.

Entretien avec un neurologue et chercheur à l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A), le 26 octobre 2022.

Entretien avec un neurologue, chercheur et professeur à Case Western University et Oxford University, le 2 novembre 2022.

Entretien avec un membre du comité d'experts à l'EMA et directeur de la division oncologie à l'ANSM, le 26 octobre 2022.

Entretien avec un professeur en neurologie à Washington University, ancien membre du comité d'experts de la FDA concernant les thérapies des pathologies affectant le système nerveux, le 22 novembre 2022.