



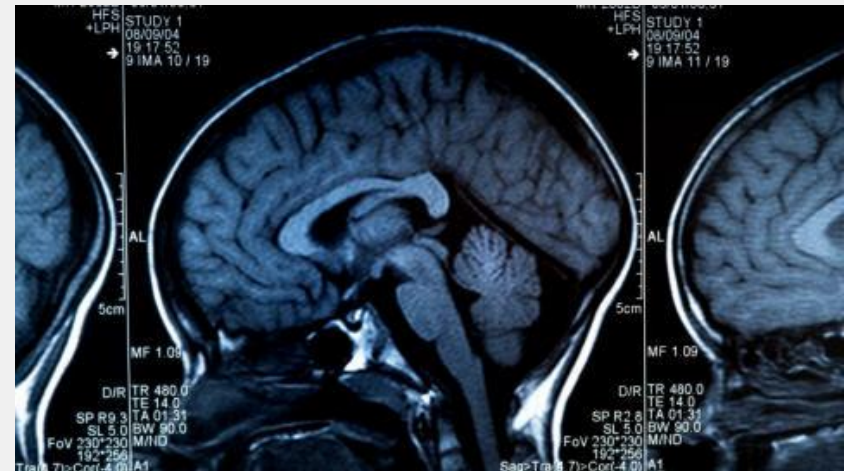
Agent Multi-cibles et Maladie d'Huntington

Christophe THURIEAU
Senior Vice-President, Scientific Affairs



Maladies Neurodégénératives

- Ensemble de maladies neurologiques : Alzheimer, Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, Huntington,...
- Pathologies conduisant à la mort des neurones et à la destruction progressive du système nerveux
- Maladies gravement invalidantes et souvent fatales : atteintes motrices et psychiques

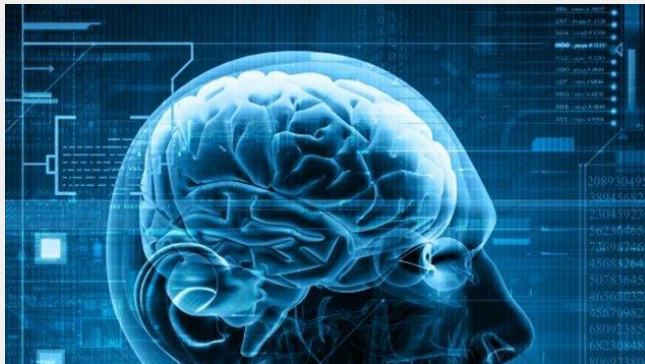


A ce jour aucun traitement de ces maladies en dehors de traitements symptomatiques et d'une prise en charge de physiothérapie et psychosociale

La maladie de Huntington

Une pathologie gravement invalidante et un besoin thérapeutique immense

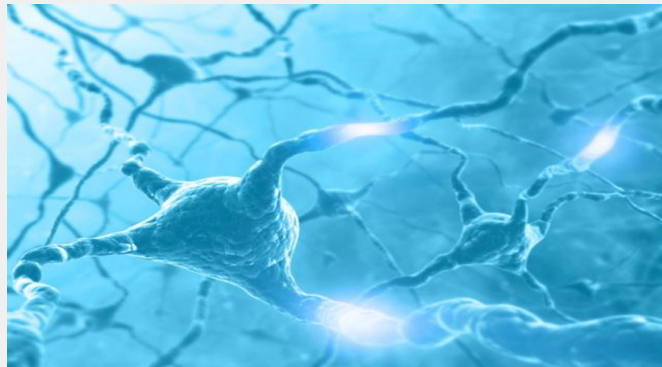
- Maladie génétique héréditaire
- Maladie rare : prévalence 0.5 -10 /100 000, 200 000 cas dans le monde. En France, 6000 malades 12 000 personnes sont porteurs du gène défectueux (provisoirement indemnes de signes cliniques)
- Apparition des signes cliniques entre 35 et 45 ans (il existe aussi une forme juvénile)
- Signes cliniques :
 - moteurs (chorée, perte de coordination...)
 - cognitifs (troubles de l'attention, démence...)
 - psychiatriques (dépression, anxiété...)



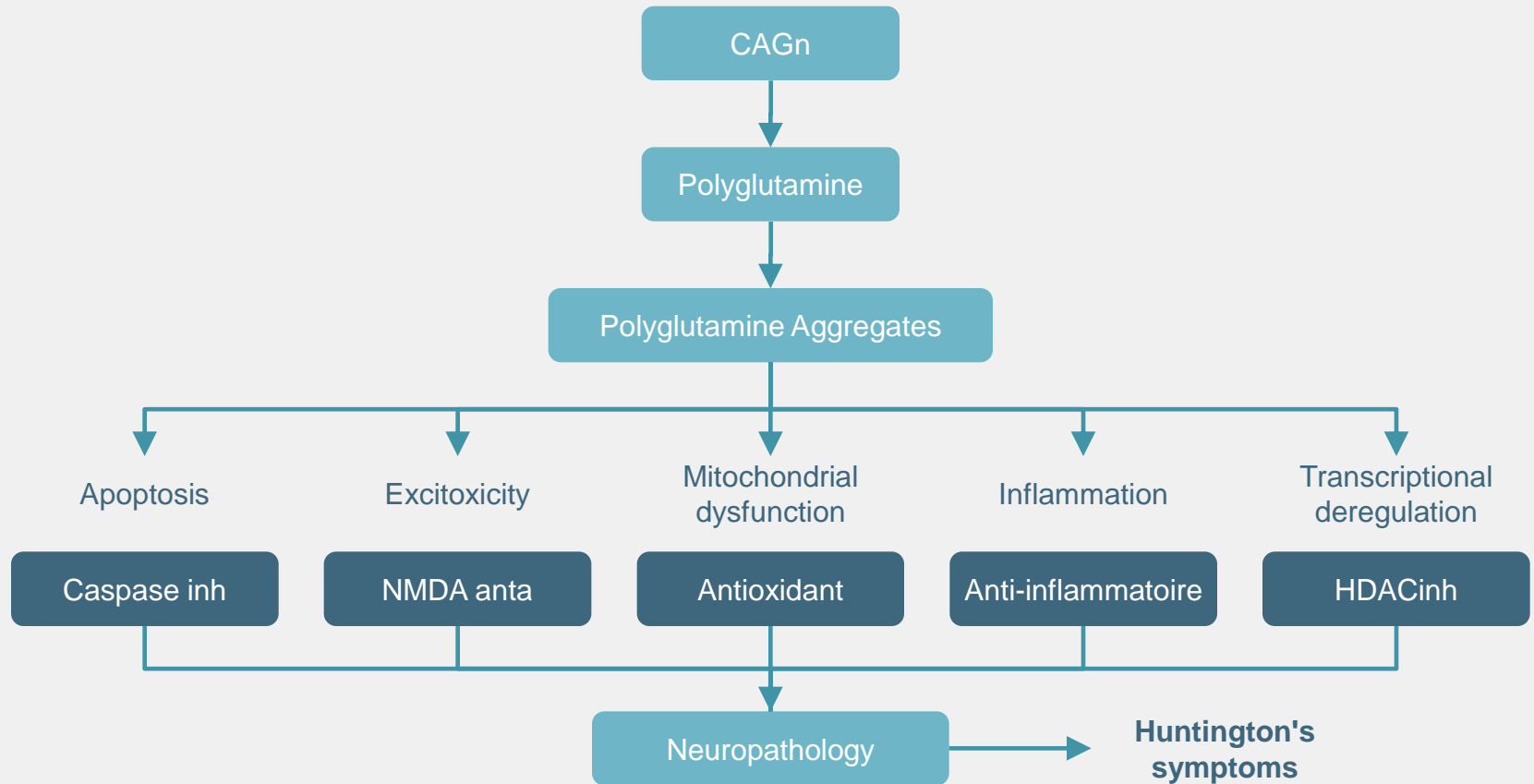
La maladie de Huntington

Une pathologie cellulaire complexe

- Un défaut du gène codant la protéine Huntingtine : nombre élevé de triplet CAG (diagnostic)
- Une atrophie cérébrale progressive et une perte importante de neurones des noyaux de la base et du cortex cérébral qui peut être suivi par neuro-imagerie
- Un processus pathologique multifactoriel . Induit en amont par la formation d'agrégats protéiques provoquant l'activation de plusieurs voies neurotoxiques conduisant à la mort cellulaire :
 - Dérégulation transcriptionnelle
 - Apoptose
 - Excitotoxicité
 - Dysfonction mitochondriale
 - Inflammation



Stratégies thérapeutiques et maladie de Huntington



- Prévenir l'évolution de la maladie en inhibant les mécanismes pathogéniques :
 - **Thérapie génique et cellulaire** : (stade encore très expérimental)
 - **Neuroprotection** : (ciblant les voies neurotoxiques)

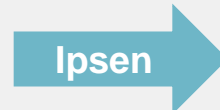
Stratégie Ipsen

Molécules multicybles - Maladie de Huntington

Pathogénie impliquant des mécanismes biologiques complexes et divers d'où le concept de molécules :

- Associant dans une même entité chimique plusieurs activités pharmacologiques :
- Agissant en synergie et simultanément sur plusieurs voies neurotoxiques
- Améliorant l'efficacité et la sécurité des associations de divers agents thérapeutiques
- Possédant des effets neuroprotecteurs et symptomatiques
- Applicable à d'autres maladies neurodégénératives

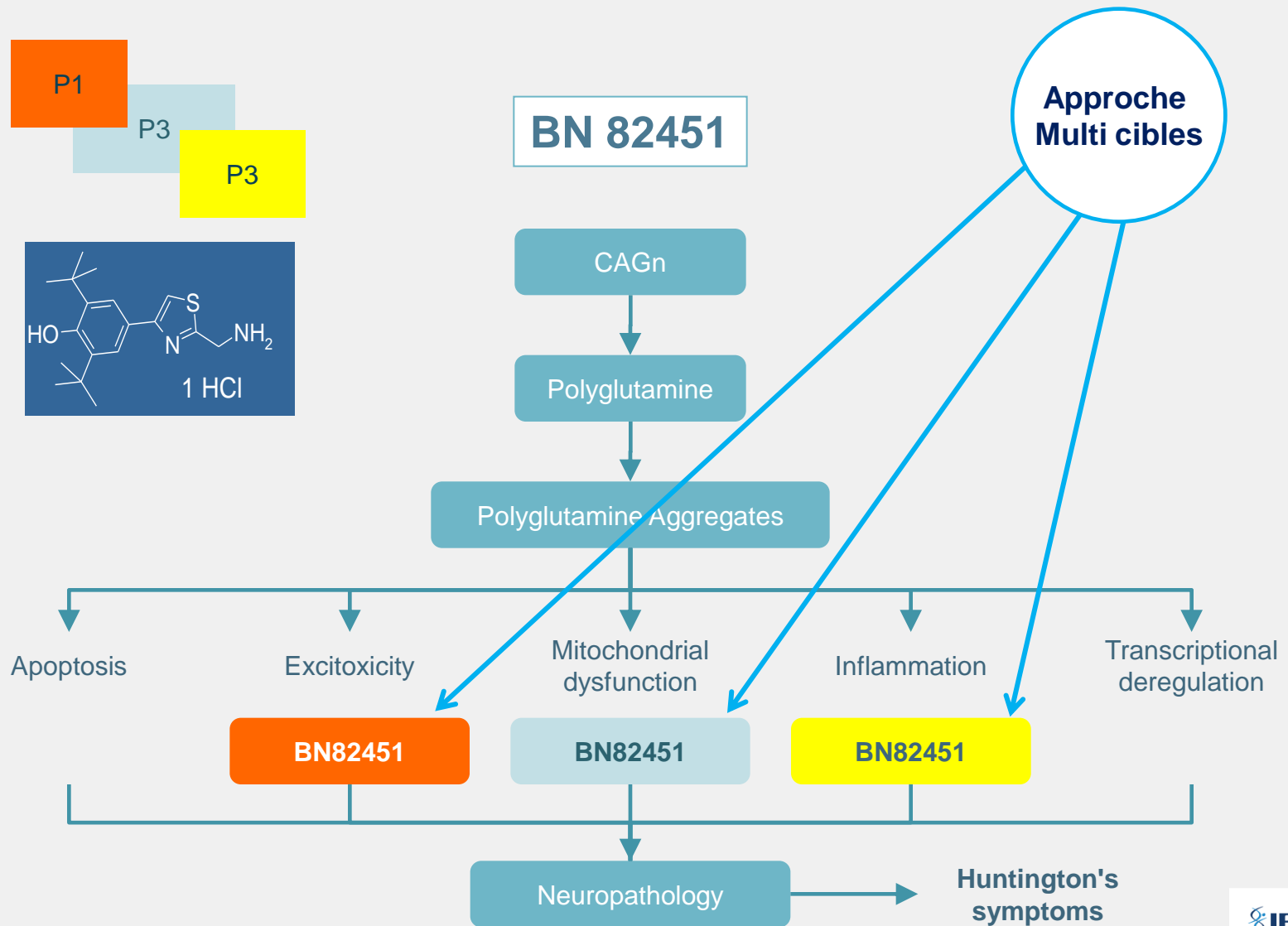
Association de molécules



Agent associant plusieurs activités



Stratégie Ipsen et maladie de Huntington



Une approche à risques

- Longueur et difficultés des essais cliniques :
 - Durée d' un essai de phase III : 24 à 36 mois
 - Nombre de patients par essai de phase III : 500 + pour une maladie rare
 - Visites de suivi : complexes et longues pour les patients
 - Absence de marqueurs validés sur la progression de la pathologie
 - Coûts de développement élevés
- Pas d' exemple d' agent neuroprotecteur démontré chez l' homme (malgré des résultats prometteurs chez l' animal en préclinique)

L'identification de biomarqueurs

Un élément clé pour le développement de traitements des maladies neuro-dégénératives

- Afin de limiter les risques d'échec clinique, l'identification de biomarqueurs est devenue une priorité en neurosciences :
 - Cinétique d'évolution plus rapide que les mesures cliniques
 - Plus grande sensibilité à l'impact de l'agent thérapeutique testé
 - Plus objectif, reproductible et facile à standardiser
- Sur la base de biomarqueurs , une évaluation précoce du potentiel thérapeutique de produits candidats :
 - Etudes de preuve de concept (POC)

Une recherche collaborative avec les grands instituts de recherches et les centres hospitalo-universitaires animée par l'urgence du besoin médical

IPSEN prépare le développement de BN82451 sur la base de multiples partenariats au niveau préclinique et clinique



Approche multicible dans les maladies neurodégénératives

- Un besoin médical immense
- Des stratégies thérapeutiques monocible jusqu' alors inefficaces
- Des processus neurodégénératifs à composantes multifactorielles d' où la nécessité d' une approche innovante différente
- Le développement conjoint de biomarqueurs
- Une recherche et développement en partenariat étroit avec les centres d' excellence académiques et les associations de patients