

## **Table Ronde N°2 : Maladie d'Alzheimer : biomarqueurs, nouveaux schémas d'études, phases précoces.**

Coordinateur : Régis Bordet

Modérateur « académique » : Bruno Dubois

Modérateur « industriel » : Claude Bidaut-Mazel

La table ronde 2009 fait suite aux réflexions de celle de 2008, au cours de laquelle deux aspects du développement clinique dans la maladie d'Alzheimer avaient été discutés :

- 1/ l'amélioration de la sélection des patients dans les essais cliniques,
- 2/ les critères de jugements cliniques et les biomarqueurs.

Deux biomarqueurs d'imagerie avaient été identifiés comme pouvant être des paramètres d'évolution de la maladie, à savoir la volumétrie globale et hippocampique exprimée en IRM et le PET-FDG (Positron Emission Tomography – Fluoro Desoxy Glucose) pour l'hypométabolisme notamment pariéto-temporal. La table ronde de 2008 considérait que les autres marqueurs disponibles (comme les marqueurs de la cascade amyloïde) pouvaient être intéressants, notamment dans le cadre du mécanisme étudié des nouvelles molécules 'Disease-modifying', mais nécessitaient une validation, et une évaluation complémentaire, par exemple, au sein d'études ancillaires pour pouvoir conclure à leur intérêt potentiel.

Un état des lieux sur la place des biomarqueurs dans la stratégie de développement clinique des molécules innovantes pour une approche de 'Disease-modifying' s'avérait nécessaire compte-tenu des expériences récentes sur les essais cliniques initiés par l'industrie pharmaceutique (tarenflurbil, tramiprosate, semagestat, solanezumab, xaliproden, AN1792, lithium, rosiglitazone). De plus, les guidelines de développement en vigueur depuis février 2009 et les nouveaux critères diagnostiques proposés par Dubois et al. en 2007 incitent à redéfinir la place des biomarqueurs notamment pour les phases précoces de développement clinique des médicaments 'Disease-modifying'. C'est dans cet esprit, que la Table Ronde 2009 s'est inscrite, afin de proposer un algorithme de choix des biomarqueurs selon l'objectif recherché au sein du protocole d'étude (marqueur diagnostic, méthodologique, d'évaluation de l'effet ou du mécanisme étudié) et ainsi proposer une stratégie de Go/noGo à l'issue de la Phase II de développement.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénérative s'exprimant par des troubles mnésiques mais dont le diagnostic, malheureusement, n'est établi qu'au stade de démence, alors que la neuro-dégénérescence évolue probablement déjà depuis plus de 20 ans. Or, la progression rapide des connaissances sur le processus neuro-biologique et la corrélation, établie grâce à l'imagerie, entre épisodes de mémoire et altérations de zones spécifiques du cerveau, a conduit à proposer de nouveaux critères diagnostiques (Dubois et al., Lancet 2007). Ils ont l'avantage de proposer un diagnostic beaucoup plus précoce au stade pré-démontiel de trouble de la mémoire épisodique, stade qui permettrait de mieux étudier l'efficacité des traitements 'Disease-modifying', c'est-à-dire des médicaments capables de modifier le cours évolutif de la maladie d'Alzheimer et ayant un effet sur la cascade physiopathologique qui la caractérise.

Les progrès récents dans la connaissance des lésions et de leur mécanisme ont permis de dégager 2 acteurs principaux de la cascade biologique conduisant aux lésions cérébrales : d'une part la production excessive du peptide  $\beta$ -amyloïde (par l'action de la beta et de la

gamma-sécrétase cérébrales) qui vient s'agréger pour former des plaques séniles dans le cortex cérébral, et d'autre part, la phosphorylation anormale des protéines tau impliquées dans le transport axonal à l'origine des dégénérescences neurofibrillaires. Cependant, en parallèle à ces lésions spécifiques, d'autres facteurs non spécifiques interviennent comme l'inflammation, le stress oxydant ou encore l'excitotoxicité. Ainsi, ces nouvelles connaissances dans le domaine de la physiopathologie ont permis récemment d'orienter les recherches thérapeutiques sur des stratégies étio-pathogéniques visant le plus souvent des mécanismes spécifiques (anomalies protéiques), mais qui pourraient concerner également des mécanismes non spécifiques (excitotoxicité, flux ioniques, homéostasie Redox, neuro-inflammation, voies de transduction du signal, apoptose, facteurs neurotrophiques/neurogénèse).

Les progrès réalisés pour l'identification de biomarqueurs de la maladie, qu'ils soient,

- biologiques (comme par ex, la diminution de la concentration du peptide A $\beta$ , l'augmentation de celle des protéines tau ou phospho-tau dans le liquide céphalo-rachidien),
- d'imagerie (atrophie des structures temporales internes, hippocampe notamment, identifiée par IRM, profil d'hypoperfusion au SPECT ou d'hypométabolisme au PET-scan),
- génétiques (ApoE4, CLU, CR1),
- neurophysiologiques
- ou cognitifs,

laissent penser que ces biomarqueurs pourront avoir une spécificité et leur place dans les futurs développements cliniques soit comme biomarqueurs diagnostiques, et/ou d'enrichissement/stratification dans la population évaluée, et/ou d'évaluation de l'effet thérapeutique ou du mécanisme d'action, ou encore de la sécurité d'emploi du médicament à l'étude.

Ces biomarqueurs font l'objet aujourd'hui de validation mais aussi de standardisation (en termes de recueil de données, mesures et analyses) au sein de nombreuses initiatives internationales (comme le projet ADNI 2) mais également nationales (dont un PHRC national centralisé au niveau du CHRU de Lille et le projet PharmaCog qui sera conduit avec l'équipe du Pr O Blin à Marseille).

La revue des différents travaux réalisés jusqu'à aujourd'hui sur ces différents biomarqueurs, ont amenés la Table Ronde à réfléchir sur la place qui pourrait leur être attribuée en termes d'objectif lors d'un essai clinique (Tableau 1).

Tableau 1 : Place des Biomarqueurs dans les essais cliniques.

<i>Type de Biomarqueur</i>		<i>Diagnostic</i>	<i>Enrichissement de population</i>	<i>Stratification</i>	<i>Evaluation de l'effet</i>	<i>Mécanisme d'action</i>
<b>Bio-LCR</b>	<i>A<math>\beta</math> (40+42)</i>	+++	?	+	+	+++
	<i>TotalTau</i>	++	?	-	+	++
	<i>Phos Tau</i>	++	++	+	+	+++
	<i>IATI</i>	+++	?	?	+	+++
	<i>BACE 1</i>	+		-	?	+++
<b>Bio-Plasma</b>	<i>A<math>\beta</math> (40+42)</i>	-	+	-	+	++
<b>Bio-Autres</b>	<i>Inflammatoires</i>	-	-	-	-	+
	<i>Vasculaires</i>	-	-	-	-	+
<b>Génétiques</b>	<i>Statut ApoE</i>	-	+++	+++	-	+
	<i>Kits et sets de gènes</i>	-	-	-	-	+

<b>Imagerie</b>	<b>PET (charge amyloïde)</b>	+++	+++	++	++	+++
	<b>FDG-PET</b>	++	++	++	+++	+
	<b>fIRM</b>	-	-	-	+	-
	<b>SPECT</b>	+	-	-	+	-
	<b>IRM structurelle</b>	++	+	++	+++ (+tolérance)	-
<b>Neurophysiologie</b>	<b>EEG/ Potentiels évoqués</b>	-	+	+	?	-
<b>Cognitif</b>	<b>Sd amnésique hippocampique</b>	+++	+++	+	++	-

La place des biomarqueurs disponibles à ce jour ayant été ainsi identifiée, et leur importance ayant été cotée, un consensus s'est dégagé pour déterminer quels sont ceux à utiliser en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>nde</sup> intention lors d'un essai clinique conduit au stade précoce de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire sur des patients présentant un syndrome amnésique hippocampique, biomarqueur cognitif reconnu par les nouveaux critères diagnostiques de Dubois et al., 2007 (Tableau 2).

Tableau 2 : Biomarqueurs à choisir en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>nde</sup> intention dans les essais cliniques

<b>Biomarqueur diagnostique</b>	<b>Biomarqueur d'évaluation</b>	<b>Biomarqueur du mécanisme (molécule dépendant)</b>
1- IRM+LCR	1- FDG	1- LCR+plasma
2- IRM+imagerie amyloïde	2- IRMv	2- imagerie amyloïde
3-IRM+FDG		

Compte-tenu,

- des récents guidelines EMEA de développement (CHMP Guidelines on Medicinal Products for the Treatment of Alzheimer's Disease and Other Dementias, July 2008) qui reconnaissent toujours l'AdasCog en tant que co-critère principal clinique, en association avec l'évaluation du déclin fonctionnel,

- des nouveaux critères diagnostiques proposés par Dubois et al., 2007, permettant la reconnaissance de la maladie au stade de pré-démence, c'est-à-dire au stade où les traitements de « Disease-Modifying » visant à ralentir le processus pathologique auront toute leur place,
- de la nécessité pour l'industrie pharmaceutique d'identifier au plus tôt les molécules répondant à ce concept, et ce dès les phase précoces de développement,

La table-ronde propose une nouvelle approche en Phase II.

Ainsi chez des patients souffrant de syndrome amnésique hippocampique et répondant aux critères définis par Dubois et al., une étude utilisant la FDG comme critère de jugement principal et l'Adas-Cog comme critère secondaire, pourrait au terme d'un an permettre d'appuyer la décision de GoNoGo d'un médicament « Disease-modifying » vers la phase III, selon l'algorithme suivant (Tableau 3).

Tableau 3 : Algorithme décisionnel pour un Go/NoGo vers la Phase III

FDG	+	-	+	-
ADASCog	-	+	+	-
<b>Go/NoGo</b>	<b>Go</b>	<b>Go</b>	<b>Go</b>	<b>NoGo</b>

Ce nouveau concept d'étude n'est pas en contradiction avec les guidelines de l'EMA qui sont évolutifs et qui reconnaissent déjà dans la maladie d'Alzheimer les travaux effectués sur les biomarqueurs même si leur validation reste encore nécessaire. L'établissement d'un effet clinique sur le déclin cognitif et fonctionnel en phase III est déjà accepté comme un effet sur la progression de la maladie et qui, soutenu par un effet sur un biomarqueur biologique et/ou d'imagerie, pourrait aboutir à une démonstration d'effet sur le processus pathologique.

La Table Ronde propose également

- que des essais académiques évaluant des stratégies combinées de traitement, testent ce nouveau schéma d'étude, et contribuent ainsi à sa validation;
- qu'une veille soit mise en place sur l'année qui vient afin de suivre les nouvelles avancées des différents travaux nationaux (PharmaCog, PHRC national) et internationaux (ADNI 2).

Ces nouvelles données permettront à la Table ronde 2010 de conforter ou d'approfondir ces premières recommandations.