

XXVIIèmes Ateliers de Giens – Table Ronde N° 2

Place de l'imagerie dans le développement préclinique et clinique de nouveaux médicaments dans les pathologies neuro-dégénératives

Modérateur « Académique » : Alexis GENIN

Modérateur « Industriel » : Wladimir KAWIECKI

Coordinateur : Olivier BLIN

Le contexte

Le développement de nouveaux médicaments dans le domaine des pathologies neurodégénératives, et en particulier dans le cas de la maladie d' Alzheimer, se heurte à des barrières diverses, parmi lesquelles :

- 1/ L'absence de compréhension fine des mécanismes physiopathologique de la maladie.
- 2/ Un diagnostic trop tardif, laissant peu d'espoir d'intervention réussie aux candidats médicaments à un stade où les dommages cérébraux sont déjà irréversibles.
- 3/ Le manque de pertinence de l'appellation « maladie d' Alzheimer », qui englobe un ensemble de pathologies diverses.

Le besoin médical est particulièrement important dans le monde dit développé avec plus de 35,6 millions de cas, chiffre qui devrait doubler d' ici 2050 du fait du vieillissement de la population.

Les traitements actuels de la maladie sont essentiellement symptomatiques et dans les quinze dernières années des dizaines de candidats-médicaments développés par les plus grands groupes pharmaceutiques n' ont pas été capables de prouver leur efficacité. Une des hypothèses pour expliquer cet échec est que les trois grandes voies de développement - lutter contre la plaque amyloïde ou les polymères d' Aβeta, lutter contre les dégénérescences neurofibrillaires liées à l'hyperphosphorylation de la protéine Tau, ou agir symptomatiquement avec de nouveaux inhibiteurs d' acétylcholinestérase - ne touchent pas le mécanisme réel de la maladie.

Autre hypothèse, il manque à un développement réussi les bio-marqueurs pertinents et précoces permettant de mieux concevoir les développements précliniques et cliniques de médicament. Dans ce domaine, les biomarqueurs circulants (niveau d' Aβ1-42 ou de protéine Tau dans le liquide céphalo-rachidien) n' ont pas entièrement tenu leurs promesses, du fait d' une grande variabilité interindividuelle et d' une excessive sensibilité aux procédures de prélèvement et stockage des échantillons.

Les attentes principales des entreprises du médicament sont donc aujourd' hui de disposer de nouveaux marqueurs afin de concevoir des preuves de concept cliniques (phase II) sur un petit nombre de patients, sélectionnés à un stade de la maladie aussi précoce que possible ... et d' obtenir aussi rapidement que possible une indication de l' efficacité du candidat-médicament.

Les promesses de la neuro-imagerie

Les marqueurs d' imagerie émergent comme des outils particulièrement puissants et fiables pour répondre à ces attentes, et parmi eux essentiellement les marqueurs d' IRM (imagerie par résonance magnétique) et de TEP (Tomographie par Emission de Positrons)

L' IRM est une technique basée sur la résonance magnétique nucléaire de noyaux atomiques soumis à un champ magnétique extérieur. Cette technique permet de mesurer finement les volumes de certaines régions cérébrales, leur activité (grâce aux techniques d' IRM fonctionnelle) et leur connectivité (grâce à des modalités récentes comme l' imagerie de diffusion)

La TEP est une imagerie fonctionnelle et moléculaire basée sur la détection des positrons. Le radioélément, le fluor 18 généralement, peut être chimiquement couplé à une molécule marquant spécifiquement certaines protéines cérébrales et être détecté avec ce scanner à hautes performances : le TEP-Scan. Dans le domaine de la maladie d' Alzheimer, plusieurs marqueurs de la plaque amyloïde comme le PIB et l' AV45 sont maintenant utilisés dans les essais cliniques pour la sélection et le suivi des patients. Des radio-isotopes marqués au C11 sont en préparation.

L' amélioration de la précision permise par les nouveaux équipements n' est cependant qu' une partie de la réponse à la question, une majeure part de celle-ci résidant dans la puissance d' analyse des données d' imagerie, afin d' en extraire le signal pertinent. Face à l' ampleur du défi l' approche en réseau telle qu' elle est développée déjà aux Etats-Unis est absolument indispensables au succès. L' initiative CAMDI crée ainsi une base de données partagée contenant des informations sur 4,000 patients Alzheimer inclus dans 11 essais

industriels. 12 entreprises pharmaceutiques, 7 associations de patients, les grandes institutions de recherche et les autorités réglementaires américaines participent à cet effort.

En France l'effort de structuration et de mise en réseau de la communauté a commencé dans le cadre du Plan Alzheimer et des Investissements d'Avenir avec par exemple la création du CATI, réseau national coordonné par le dipôle Neurospin/ICM et avec l'initiative Life Imaging. La France bénéficie par ailleurs d'une communauté de recherche au meilleur niveau international, comme le montre la récente validation par une équipe de recherche française de la volumétrie hippocampique comme marqueur de suivi de l'efficacité des traitements contre la maladie d'Alzheimer.

Mais : Un parc d'équipements d'imagerie au dernier rang européen

La France est vraisemblablement le seul pays où l'acquisition de ces appareils est réglementée pour un usage clinique (réglementation des « équipements lourds»). De plus, la France dispose de moins de 10 IRM pour un million d'habitants ce qui la place en queue du peloton européen, derrière le Portugal et la Grèce et loin derrière l'Allemagne, la Norvège et la Suisse. Une récente étude de l'ANAP a prouvé que la très grande majorité de ces équipements est intensivement utilisée avec des plages horaires élargies et un nombre de patients élevé. Le nombre d'appareils dont disposent les CHU est relativement faible (moins de 3 par université) et le nombre de machines 3 Tesla (ayant un meilleur rendu en résolution spatiale – indispensable en neurologie) ne dépasse pas les 7 %. Dans une telle pénurie d'appareils cliniques il est difficile de penser qu'il soit possible d'exploiter ces machines pour la recherche clinique impliquant des cohortes de malades.

A ces près de 700 appareils cliniques se rajoutent un faible nombre de machines « hors carte sanitaire » (étant utilisées exclusivement pour la recherche elles échappent à la réglementation d'autorisation). Ils sont au nombre d'une petite vingtaine (1,5 et 3 T) couvrant tous les domaines de recherche auxquels se rajoutent deux appareils de 7 T – à travers le monde une cinquantaine de sites de recherche utilisent déjà ce champs élevé.

En ce qui concerne l'IRM la situation est celle d'une pénurie aussi bien en ce qui concerne les équipements de routine diagnostique que de recherche.

En ce qui concerne les TEP, même si le parc français couvre globalement les indications de routine clinique en oncologie, leur nombre est insuffisant pour la recherche avec seulement 10 appareils destinés à la recherche, et pour la plupart anciens.

Les imageurs du petit animal (μ -TEP et RMN) existent en faible nombre éparpillés sur une quinzaine de sites de recherche. Les cyclotrons destinés exclusivement à la mise au point de radio-isotopes de recherche ne sont qu'au nombre de 3 et ne se trouvent pas systématiquement intégrés directement dans les sites de recherche clinique.

Recommandations de la table-ronde

L'approche la plus productive pour le développement d'une neuroimagerie facilitant le développement de médicaments innovant serait le renforcement des centres d'excellence intégrés pour l'imagerie de recherche translationnelle, et la création de centres nouveaux. Ce type de structure présenterait le meilleur environnement pour une recherche translationnelle efficace avec un plateau d'imagerie préclinique et clinique. Equipés d'IRM, de TEP (TEP-CT, TEP-MR) et d'un cyclotron, ces centres devraient disposer d'équipes de recherche, y compris en radiopharmacologie et être localisés au sein d'un établissement clinique garantissant le recrutement de patients et regroupant les différentes compétences de spécialités cliniques.

Sans attendre de disposer comme certains autres pays de ce type de centre d'excellence, plusieurs actions semblent indispensables et peuvent être rapidement mises en œuvre :

1- Application la mesure Nr 29 du Plan Alzheimer, cad l'acquisition d'IRM 3 T dans les CMRR ce qui permettra de structurer le réseau des centres français de recherche en neuroimagerie.

2- Dynamisation de la filière française de R&D de radiochimie : Une approche simple serait de donner suite aux demandes formulées par la SFMN pour la mise en place de l'APUCEC, qui donnerait un cadre légal assoupli ainsi que des moyens financiers pour cette recherche de ligands isotopiques.

3- Renforcement et accroissement de la visibilité des réseaux autour des maladies neurodégénératives.

4 - Renforcement de la communication avec les différentes autorités réglementaires : Une communication constructive devra permettre l'adaptation anticipative des contraintes réglementaires et d'éviter les échecs du passé. De l'autre côté cette communication facilitera la qualification de la place de l'imagerie comme marqueur secondaire.