Emprunter les pistes faites sur le cancer afin de trouver un traitement contre la maladie d'Alzheimer

(CNN) - Il a été notoirement difficile à mettre au point des médicaments contre la maladie d'Alzheimer, la sixième cause de décès aux États-Unis. Chaque année, il semble que les compagnies pharmaceutiques publient des données provenant d'études de candidats médicaments prometteurs qui ne méritent qu'une déception collective.

À la recherche d'idées nouvelles, les chercheurs ont commencé à emprunter une ou deux phrases du langage plus familier du traitement du cancer.

Certains scientifiques étudient la médecine de précision, ou médecine personnalisée, qui est couramment utilisée pour traiter les cancers du sein et du côlon.
D'autres chercheurs se concentrent sur l'immunothérapie, une forme efficace de médecine pour les cancers de la peau, des poumons, des reins, de la vessie et d'autres cancers.

Cette traduction du vocabulaire de la lutte contre le cancer dans la maladie d'Alzheimer n'est pas toujours simple.

Adapter la médecine de précision

« *En médecine de précision, afin d'appliquer le traitement le plus efficace possible, les médecins choisissent les traitements en fonction du profil génétique du patient* », explique le Dr Christiane Reitz, professeure adjointe de neurologie et d'épidémiologie au département de neurologie de l'Université Columbia.

La première étape de l'application de la médecine de précision à la maladie d'Alzheimer est d'apprendre « *autant de variantes génétiques que possible* » qui causent cette forme courante de démence, a déclaré et non-génétiques qui contribuent aux changements dans le cerveau.

« *Il y a des maladies qui sont causées par un seul gène ou très peu de gènes* », dit-elle.
La maladie de Huntington, un exemple classique, est causée par une mutation d'un seul gène : Si vous avez la mutation, vous développerez la maladie.

La maladie d'Alzheimer tardive, n'a cependant, rien à voir avec la maladie de Huntington ou même avec la plupart des maladies.

« *Il y a probablement plus d'une centaine de gènes impliqués dans la maladie d'Alzheimer* », dit-elle « *Nous en connaissons quelques-uns, mais pas tous. Nous devons identifier les autres.* »

Dans une étude publiée récemment, Reitz a noté que les scientifiques ont cartographié « 27 loci de susceptibilité » pour la maladie d'Alzheimer : les régions du chromosome qui sont les plus susceptibles de muter et de contribuer ainsi au risque de cette maladie.

Puisqu'il peut aussi y avoir une variété de causes de la maladie d'Alzheimer, les scientifiques espèrent qu'ils seront en mesure d'identifier la cause spécifique de la maladie d'un patient en séquençant son profil génétique, a expliqué M. Reitz. « *Ensuite, le traitement le plus efficace pour ce patient peut être déterminé et appliqué.* »

C'est le cas d'un médicament expérimental présenté la semaine dernière à la Conférence Internationale 2018 de l'Alzheimer's Association à Chicago.

Rétablir l'équilibre cellulaire

Le Dr Harald Hampel, professeur à l'Université de la Sorbonne à Paris, a expliqué que le médicament expérimental, Anavex 2-73, un candidat en médecine de précision de la société pharmaceutique spécialisée Anavex Life Sciences Corp. active le récepteur Sigma-1.

Cible valable pour la médecine de précision, **le récepteur Sigma-1** « *est impliqué dans plusieurs voies importantes liées à la maladie d'Alzheimer* », dit le Professeur Hampel.
Il réduit la bêta-amyloïde (les dépôts de plaque signature vus dans le cerveau des patients Alzheimer décédés) et le tau hyperphosphorylé (les enchevêtrements de protéines signatures également vus dans le cerveau des patients), dit-il.
Il réduit également le stress oxydatif et l'inflammation du cerveau, tous deux liés au vieillissement et aux maladies liées à l'âge.

L'avantage de cibler le récepteur **Sigma-1** est qu'il « *active le mécanisme de défense de l'organisme pour rétablir l'équilibre cellulaire* », dit le Professeur Hampel.

Dans leur étude présentée à la conférence sur la maladie d'Alzheimer, le Professeur Hampel et ses collègues ont étudié l'effet du médicament chez 32 patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée. L'étude a montré que « *les patients ont amélioré à la fois la cognition et les activités de la vie quotidienne* » après avoir pris le médicament pendant 57 semaines.

« *Certains ont également eu des effets positifs sur l'insomnie, un problème courant chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et ont amélioré leur sommeil* », dit le Professeur Hampel.

Toutefois, les effets bénéfiques variaient d'un patient à l'autre en fonction de son profil génétique individuel.

« *Nous avons été en mesure d'identifier certaines variations génétiques chez certains patients qui expliquent l'amélioration de leur réponse* », a déclaré le Professeur Hampel. Les caractéristiques génétiques spécifiques, partagées par environ 80% des participants à l'étude, sont en corrélation avec une réponse forte et « cliniquement significative » à la médecine, a-t-il dit.

« *Le terme « cliniquement significatif » signifie que les améliorations sont perceptibles pour le patient et les personnes qui l'entourent »*, dit le Professeur Hampel. Selon la présentation de l'étude, les participants ayant un profil génétique favorable ont également obtenu de meilleurs résultats aux tests des troubles cognitifs et des activités quotidiennes.

Bien que seulement 32 patients atteints de la maladie d'Alzheimer aient participé à l'étude, le Professeur Hampel est confiant quant aux résultats obtenus.

« *Les données génétiques sur les patients sont plus précises et par conséquent,*
il n'y a pas besoin de beaucoup de patients. Par exemple, les études génétiques en oncologie, où des études encore plus petites sont effectuées », dit-il.
L'étape suivante, qui a déjà commencé, est une étude plus vaste sur l'innocuité du médicament chez 450 participants atteints de la maladie d'Alzheimer.

En fin de compte, dit Mr Hampel, lui et ses co-auteurs suivent le concept de médecine de précision, qui signifie « *traiter le bon patient avec le bon médicament au bon moment et au bon moment »*.

« *La maladie d'Alzheimer est une maladie complexe* », a-t-il dit. ***« L'arme la plus récente dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer pourrait être votre propre corps.*** »

Lundbeck, une société pharmaceutique internationale spécialisée dans les troubles psychiatriques et neurologiques, souscrit également à cette philosophie puisqu'elle travaille au développement d'une immunothérapie pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Une étude montre que le contrôle intensif de la pression artérielle réduit le risque de déficience cognitive légère (DCL) et le risque combiné de DCL et de démence

L'analyse génomique de l'étude sur la maladie d'Alzheimer pourrait permettre une approche de médecine de précision.

CHICAGO, le 26 juillet 2018 (PRNewswire)
De nettes réductions du risque de déficience cognitive légère (DCL) et de la combinaison de DCL et de démence ont été mises en évidence pour la première fois grâce à une baisse dynamique de la tension artérielle systolique dans les nouveaux résultats de recherche issus de l'étude SPRINT MIND, financée par le gouvernement fédéral et présentée lors de la Conférence internationale de l'Association de la maladie d'Alzheimer (AAIC) 2018 à Chicago.

« Il s'agit du premier essai clinique randomisé qui démontre une réduction du nombre de nouveaux cas de DCL et du risque combiné de DCL et de démences, toutes causes confondues », a déclaré Jeff D. Williamson, docteur en médecine, MHS, professeur de médecine interne et d'épidémiologie et chef de la section de gérontologie et de médecine gériatrique de la Wake Forest School of Medicine. Le Dr Williamson a présenté ces résultats lors de l'AAIC 2018.

Les résultats de cet essai clinique à grande échelle et à long terme apportent les preuves les plus solides à ce jour sur la réduction du risque de DCL et de démence que procure le traitement de l'hypertension artérielle, laquelle est l'une des principales causes de maladies cardiovasculaires à l'échelle mondiale.

« Cette étude montre de façon plus concluante que jamais auparavant que l'on peut faire certaines choses - en particulier en termes de facteurs de risque de maladies cardiovasculaires - pour réduire son risque de DCL et de démence », a déclaré Maria C. Carrillo, PhD, directrice scientifique de l'Association de la maladie d'Alzheimer.
« Pour réduire le nombre de nouveaux cas de DCL et de démence à l'échelle mondiale, nous devons faire tout ce que nous pouvons - en tant que professionnels et individus - pour ramener la tension artérielle aux niveaux indiqués dans cette étude, car nous savons que cela est bénéfique pour le risque cardiovasculaire. »

Mme Carrillo à souligné que ces résultats concordent bien avec les données démographiques récentes montrant une réduction des nouveaux cas de démence dans les cultures occidentales développées. Ces taux plus faibles de démence sont peut-être attribuables au fait que ces sociétés ont commencé à améliorer le contrôle des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires grâce à la gestion des médicaments, à la réduction du tabagisme et à une plus grande sensibilisation à un mode de vie sain.

L'Association de la maladie d'Alzheimer offre le guide des 10 façons d'aimer son cerveau, qui s'appuient sur les plus récentes preuves de recherche.

« La réduction de la DCL et de la démence pourrait consister, à l'avenir, à traiter la personne dans son ensemble par une combinaison de médicaments et d'interventions modifiant les facteurs de risque - comme nous le faisons actuellement pour les maladies cardiaques », a suggéré Mme Carrillo. « Ces nouveaux résultats sur la tension artérielle augmentent notre niveau d'anticipation pour l'étude POINTER aux États-Unis, qui englobe la gestion des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires dans le cadre de l'intervention à éléments multiples sur le mode de vie. »

L'étude menée aux États-Unis par l'Association de la maladie d'Alzheimer pour protéger grâce à un changement du mode de vie afin de réduire les risques (Study to Protect Brain Health Through Lifestyle Intervention to Reduce Risk, soit U.S. POINTER) est un essai clinique de deux ans financé par l'Association de la maladie d'Alzheimer dans le but d'évaluer si les interventions liées au mode de vie peuvent protéger les fonctions cognitives chez les personnes âgées qui présentent risque accru de déclin des facultés cognitives. Les interventions comprennent l'exercice physique, le conseil en termes

de nutrition et la modification de celle-ci, la stimulation cognitive et sociale et l'amélioration de l'autogestion de l'état de santé.

Le contrôle intensif de la pression artérielle réduit considérablement le nombre de nouveaux cas de DCL et le risque combiné de DCL et de démence : étude SPRINT MIND

Lors de l'AAIC 2018, le Dr Williamson et ses confrères ont présenté des résultats préliminaires sur le risque de démence et de déclin cognitif dans le cadre de l'étude de l'intervention sur la pression artérielle systolique (Systolic Blood Pressure Intervention Trial, soit SPRINT). SPRINT est un essai clinique randomisé qui a comparé deux stratégies de gestion de l'hypertension artérielle chez les personnes âgées : une stratégie intensive ayant un objectif de tension artérielle systolique inférieure à 120 mmHg et une stratégie de soins standard visant un objectif de tension artérielle systolique inférieure à 140 mmHg. Précédemment à cela, SPRINT a démontré qu'un contrôle plus intensif de la pression artérielle réduisait le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire (NEJM - New England Journal of Medecine - du 26 novembre 2015). SPRINT a contribué à informer les lignes directrices cliniques en termes d'hypertension artérielle publiées en 2017 par l'Association américaine du coeur (AHA) et le Collège américain de cardiologie (ACC).

L'étude SPRINT Memory and Cognition IN Decreased Hypertension (SPRINT MIND) - Mémoire et cognition dans la diminution de l'hypertension - a examiné si le traitement d'une plus faible pression artérielle ciblée réduisait le risque de développer une démence et/ou la DCL, et réduisait le nombre total des lésions de la substance blanche dans le cerveau comme le montre l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Ont participé à l'étude 9 361 personnes âgées souffrant d'hypertension et présentant un risque cardiovasculaire accru (d'après le score de risque de l'étude de Framingham), mais chez qui n'ont pas été diagnostiqués de diabète, de démence ou un AVC antérieur. L'âge moyen des participants était de 67,9 ans (35,6 % de femmes) et 8 626 participants (92,1 %) ont fait l'objet d'au moins un suivi de l'évaluation cognitive. Dans SPRINT MIND, le résultat principal était un incident de démence probable. Les résultats secondaires comprenaient la DCL et un résultat composé de DCL et/ou de démence probable. Chaque résultat a été arbitré par un groupe d'experts qui ignorait qui recevait tel ou tel traitement.

Le recrutement pour l'étude SPRINT a commencé en octobre 2010. Au bout d'un an, la tension artérielle systolique moyenne était de 121,4 mmHg dans le groupe de traitement intensif et de 136,2 mmHg dans le groupe de traitement standard. Le traitement a été interrompu en août 2015 en raison des allocations des maladies cardiovasculaires (MCV) après un suivi moyen de 3,26 ans, mais l'évaluation cognitive s'est poursuivie jusqu'en juin 2018.

Intervention - selon le NEJM du 26 novembre 2015 : « Toutes les principales classes d'agents antihypertenseurs ont été incluses dans le formulaire et ont été fournies gratuitement aux participants. Les chercheurs de l'étude SPRINT pouvaient également prescrire d'autres médicaments antihypertenseurs (non fournis par l'étude). Le protocole encourageait, mais n'imposait pas, l'utilisation des classes de médicaments présentant les preuves les plus solides de réduction des résultats cardiovasculaires, notamment les diurétiques de type thiazidique (encouragés comme agent de premier choix), les diurétiques de l'anse (pour les participants atteints d'une maladie rénale chronique avancée) et les bêtabloquants adrénergiques (pour les sujets souffrant d'une maladie coronarienne). »

« Les participants ont été vus tous les mois pendant les trois premiers mois et tous les trois mois par la suite. Les médicaments destinés aux participants du groupe de traitement intensif ont été ajustés mensuellement pour cibler une tension artérielle systolique inférieure à 120 mmHg. Pour les participants du groupe de traitement standard, les médicaments ont été ajustés pour cibler une tension artérielle systolique comprise entre 135 et 139 mmHg, et la dose a été réduite si la tension artérielle systolique était inférieure à 130 mmHg lors d'une seule visite ou inférieure à 135 mmHg lors de deux visites consécutives... La modification du mode de vie a été encouragée dans le cadre de la stratégie de gestion. »

Dans l'étude SPRINT MIND, les chercheurs ont constaté un taux inférieur et statistiquement significatif de 19% de nouveaux cas de DCL (p = 0,01) dans le groupe de traitement intensif de la tension artérielle. Le résultat combiné de la DCL et de la démence plus probable, toutes causes confondues, était inférieur de 15 % (p = 0,02) dans le groupe de traitement intensif par rapport au groupe de traitement standard. Il y a eu une réduction non-significative de la démence probable à elle seule (rapport de risque = 0,83, p = 0,10).

Effets indésirables - selon le NEJM du 26 novembre 2015 : « Des effets indésirables graves sont survenus chez 1 793 participants du groupe de traitement intensif (38,3 %) et chez 1 736 participants du groupe de traitement standard (37,1 %) (Rapport de risque avec traitement intensif, 1,04 ; p = 0,25). Des effets indésirables graves (EIG) d'hypotension, de syncope, d'anomalies électrolytiques et de lésions rénales aiguës ou d'insuffisance rénale aiguë, mais pas de chutes ou de bradycardies dangereuses, sont survenus plus fréquemment dans le groupe de traitement intensif que dans le groupe de traitement standard. L'hypotension orthostatique évaluée lors d'une visite à la clinique était significativement moins fréquente dans le groupe de traitement intensif. Au total, 220 participants du groupe de traitement intensif (4,7 %) et 118 participants du groupe de traitement standard (2,5 %) ont présenté des effets indésirables graves qui ont été classés comme étant probablement ou assurément liés à l'intervention (rapport de risque, 1,88 ; p < 0,001) [mais le nombre total d'EIG par groupe n'a pas varié]. L'ampleur et le profil des différences dans les effets indésirables en fonction de l'affectation du traitement chez les participants âgés de 75 ans ou plus étaient semblables à ceux de l'ensemble de la cohorte ».

« Ces résultats confirment la nécessité de maintenir une tension artérielle bien contrôlée, en particulier pour les personnes âgées de plus de 50 ans », a déclaré le Dr Williamson. « L'un des points forts spécifiques de SPRINT-MIND est que 30 pour cent des participants étaient afro-américains et 10 pour cent étaient hispaniques. »

« C'est une chose que les médecins et la majorité des patients qui résident dans leur communauté et présentent une tension artérielle élevée devraient faire dès maintenant pour garder leur coeur - et leur cerveau - en meilleure santé. Ces nouveaux résultats en matière de maintien de la santé cognitive fournissent une autre justification solide pour commencer et conserver des changements de mode de vie sain au mitan de la vie », a ajouté le Dr Williamson.

Résultats de l'étude SPRINT MIND MRI

Dans un résumé connexe présenté à l'occasion de l'AAIC 2018, Ilya Nasrallah, docteur en médecine, PhD, de l'Université de Pennsylvanie, Philadelphie, a présenté les résultats préliminaires de 673 participants de l'étude SPRINT MIND qui ont été recrutés pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau. Les principaux résultats comprenaient le changement du volume total des lésions de la substance blanche (LSB) et du volume total du cerveau. Des IRM de suivi ont été obtenues pour 454 participants (67,4 %) à une moyenne de 3,98 ans après la randomisation.

Dans cette sous-étude, le volume de LSB a augmenté dans les deux groupes de traitement, mais l'augmentation a été beaucoup moins importante dans le groupe de traitement intensif. Il n'y avait pas de différence significative dans le changement du volume total du cerveau.

- Dans le groupe de traitement intensif, le volume de LSB a augmenté de 0,28 cm3, alors qu'il a augmenté de 0,92 cm3 dans le groupe de traitement standard (différence moyenne = 0,64 cm3, p = 0,004).

- Le volume total du cerveau a diminué de 27,3 cm3 dans le groupe de traitement intensif alors qu'il a diminué de 24,8 cm3 dans le groupe de traitement standard (différence moyenne = 2,54 cm3, p = 0,16).

Les lésions de la substance blanche sont souvent le signe d'une maladie des petits vaisseaux et sont liées à un plus grand risque d'accident vasculaire cérébral, de démence et de mortalité plus élevée. Bien que l'on pense que les lésions de la substance blanche augmentent le risque de démence vasculaire, elles peuvent aussi être un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. Les personnes atteintes de démence peuvent également souffrir de la maladie d'Alzheimer et de lésions de la

substance blanche. La recherche a démontré que lorsque les gens présentent plus d'un type de changements cérébraux liés à une maladie, les conséquences sur les facultés cognitives sont plus importantes.

L'analyse génomique de l'étude de phase 2a sur la maladie d'Alzheimer avec ANAVEX®2-73 pourrait permettre une approche de médecine de précision

« *La médecine de précision consiste à donner le bon traitement au bon patient et au bon moment, un traitement adapté à sa composition biologique spécifique* », explique le Professeur Harald Hampel, docteur en médecine, PhD, MA, MSc, Chaire d'Excellence du Fonds AXA pour la recherche et de l'Université de la Sorbonne, Département de Neurologie, Sorbonne-Université.

La médecine de précision met l'accent sur la personnalisation et l'individualisation des soins de santé, avec des traitements et des pratiques adaptés à la situation et aux besoins spécifiques du patient, en tenant souvent compte des gènes, de l'environnement et du mode de vie. Parfois appelée médecine personnalisée, c'est une approche courante dans le cadre du cancer et des maladies respiratoires.

À l'occasion de l'AAIC 2018, le Professeur Hampel et ses confrères ont présenté des résultats d'une tentative novatrice visant à se rapprocher de la médecine de précision dans les essais thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer. Anavex Life Sciences (AVXL) a mené une étude de phase 2a de 57 semaines avec ANAVEX®2-73, un agoniste sélectif des récepteurs sigma-1, chez 32 personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer légère à modérée et elle a analysé l'ADN et l'ARN du génome entier de tous les participants à l'étude, ce qui a donné lieu à l'analyse de 33 311 gènes et 860 parcours de patients.

L'entreprise a identifié plusieurs variantes génétiques qui ont eu un impact sur la réponse au médicament, notamment SIGMAR1, qui est la cible d'ANAVEX®2-73, et COMT, un gène impliqué dans la fonction mémoire. Ils ont également constaté que l'exclusion des personnes présentant ces variantes (~20 % du groupe d'étude) - ce qui laisse environ 80 % de la population - a entraîné une amélioration des scores aux tests de normes de référence de la cognition (MMSE, mini examen de l'état mental) et des activités de la vie quotidienne (ADCS-ADL, étude coopérative sur la maladie d'Alzheimer, activités de la vie quotidienne) ($p < 0,05$).

- L'inclusion des participants atteints d'une maladie moins grave (point de comparaison MMSE ? 20) et l'exclusion des participants présentant une variante SIGMAR1 ont entraîné une amélioration de 1,7 MMSE et de 3,9 ADCS-ADL à la semaine 57.

- L'exclusion additionnelle de la variante COMT a entraîné une amélioration de la note de 2,0 MMSE et de 4,9 ADCS-ADL à la semaine 57.

« Cette étude représente un pas en avant passionnant, loin de la 'solution miracle' du développement 'd'un médicament universel' pour la maladie d'Alzheimer, à la suite des succès thérapeutiques ciblés dans le domaine de l'oncologie », a déclaré le Dr Hampel. « Nous considérons qu'une approche de médecine de précision nous permettra de traiter et de prévenir avec plus de précision les principales caractéristiques de la cause et de la progression de la maladie d'Alzheimer. Nous sommes interpellés par le fait que plusieurs études englobant cette nouvelle approche sont désormais planifiées ou en cours. »

Selon la société, ces marqueurs de sélection des patients seront mis en oeuvre dans une prochaine étude de phase 2b et 3 portant sur l'ANAVEX®2-73.

La Conférence internationale de l'Association de la maladie d'Alzheimer® (AAIC®)

La Conférence internationale de l'Association de la maladie d'Alzheimer (AAIC) est le plus grand rassemblement mondial de chercheurs du monde entier axé sur la maladie d'Alzheimer et les autres démences. Dans le cadre du programme de recherche de l'Association de la maladie d'Alzheimer, l'AAIC sert de catalyseur pour générer de nouvelles connaissances sur la démence et encourager une communauté de recherche essentielle et collégiale.

À propos de l'Initiative de médecine de précision sur la maladie d'Alzheimer (APMI) :

L'Alzheimer's Disease Precision Medicine Initiative (APMI), créée en 2016, est un consortium international de scientifiques visant à faciliter les réformes dans la conceptualisation des maladies neurologiques, comme la maladie d'Alzheimer, en passant d'une approche traditionnelle à taille unique au développement de médicaments, vers une thérapie ciblée individualisée guidée par des biomarqueurs pour le bon patient au bon moment.

Professeur Harald Hampel, MD, PhD, MA, MSc

AXA Research Fund & Sorbonne University Chair « *Anticiper la Maladie d'Alzheimer* »
Sorbonne University
Department of Neurology
Institute of Memory and Alzheimer's Disease (IM2A)
Brain & Spine Institute (ICM)
François Lhermitte Building
Pitié-Salpêtrière Hospital, AP-HP
47 Boulevard de l'hôpital, 75651 Paris CEDEX 13
France

Speaker and coordinator of the -

Sorbonne University Clinical Research Group (GRC n°21)
"Alzheimer Precision Medicine (APM)"
Établissements Publics à caractère Scientifique et Technologique (E.P.S.T.)

Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI) & Cholinergic System Working Group (CSWG)

À propos de l'AP-HP :

L'AP-HP est un centre hospitalier universitaire à dimension européenne mondialement reconnu.
Ses 39 hôpitaux accueillent chaque année 10 millions de personnes malades :
En consultation, en urgence, lors d'hospitalisations programmées ou en hospitalisation à domicile.
Elle assure un service public de santé pour tous, 24h/24, et c'est pour elle à la fois un devoir et une fierté. L'AP-HP est le premier employeur d'Ile de-France : 100 000 personnes – médecins, chercheurs, paramédicaux, personnels administratifs et ouvriers – y travaillent. https://www.aphp.fr/

Contact presse:
Florence Majri
Coordinatrice de projet de recherche Sorbonne Université
florence.majri@sorbonne-universite.fr
florence.majri@icm-institute.org
Tel : 01-42-16-16-09