Chercheurs et cliniciens du monde entier se retrouveront au **Forum Grimaldi** à **Monaco** du **29** au
31
octobre
prochain à l'occasion de la
5ème
édition
de la
conférence
internationale
Clinical
Trials
on
Alzheimer's
Disease
(CTAD), présidée par le Dr.
Paul
Aisen
de l'Université de
Californie
San
Diego
(USA), le Professeur
Jacques
Touchon
, du Centre Hospitalier Universitaire de
Montpellier
(France), le Professeur
Bruno
Vellas
du Centre Hospitalier Universitaire de
Toulouse
(France) et le Dr.
Mike
Weiner
de l'université de
Californie
San
Francisco
(USA). Depuis, la première conférence à Montpellier en 2008, le CTAD s'est positionné comme un des évènements majeurs pour le partage d'information et l'établissement de partenariats

dans le domaine de la maladie d'Alzheimer. De nouveau en 2012 le CTAD mettra en lumière les tous derniers travaux internationaux de recherche dans le cadre du développement de nouvelles thérapies pour lutter contre la maladie d'Alzheimer, pathologie neurodégénérative progressive à l'issue fatale qui touche aujourd'hui plus de 35 millions de personnes dans le monde, les privant de leur mémoire, autonomie et capacité cognitive.

Changement de focus dans le développement de nouvelles molécules dans le combat contre la maladie d'Alzheimer.

En 2050, le nombre de gens atteints de la MA devrait dépasser les 115 millions dans le monde si rien n'est fait pour ralentir ou prévenir cette maladie. Les preuves scientifiques présentées dans les dernières études cliniques repositionnent le focus de la recherche de plusieurs manières. Tout d'abord, les résultats décevants des traitements étudiés ciblant l'amyloïde, cette protéine qui se dépose en plaques sur le cerveau, ont conduit beaucoup d'investigateurs et de groupes pharmaceutiques à étendre leur recherche pour des thérapeutiques non-basées sur l'amyloïde. Cependant, ces mêmes études suggèrent également que l'amyloïde pourrait être une cible thérapeutique importante, mais seulement dans les phases initiales de la maladie. Les chercheurs et cliniciens portent donc une attention particulière à l'identification et le traitement des patients au stade prodromal c'est à dire avant l'apparition des symptômes de la MA et même dans le but de prévenir la maladie. Un consensus émerge également pour indiquer que seuls les partenariats internationaux pourront de manière significative et efficace faire avancer la recherche sur de nouvelles molécules. L'harmonisation des protocoles, prérequis et standards internationaux permettra de mener des études cliniques par-delà les frontières et de rassembler des données qui pourront être partagées et mises en commun pour une efficacité maximale.

Les conférenciers du CTAD 2012 aborderont ces problèmes spécifiques à travers des symposiums, communications plénières et sessions posters. Une attention toute particulière se portera sur les résultats avancés des essais de Phase III du Bapineuzumap et de l'anticorps monoclonal Solanezumab phase III.Les résultats de l'étude du Bapineuzumap n'identifient pas d'action sur les critères cliniques mais par contre objectivent une modification des biomarqueurs, visible à l'IRM. L'étude sur l'anticorps monoclonal Solanezumab montre un effet sur le déclin cognitif mais uniquement sur les patients au stage précoce de la maladie.

Les données d'imagerie de l'étude MAPT (Multi Domain Alzheimer's Preventive Trial).

Ce symposium modéré par les Professeur Vellas et Touchon présentera les données cliniques et d'imagerie du premier essai multi-domaine préventif dans la maladie d'Alzheimer. L'idée étant de maximiser les effets en associant activité physique, exercices cognitifs ainsi qu'une alimentation saine supplémentée en Oméga 3 dans la prévention du déclin fonctionnel et cognitif. 1680 patients âges ont été recrutés dans le sud de la France et seront suivis pendant les 3 ans de l'essai et encore 2 ans après cela en observation. Les résultats préliminaires montrent une amélioration à 6 mois et 12 mois du métabolisme cérébral au sein du groupe traité.

Etudes pré-symptomatiques: sommes-nous prêts?

L'enthousiasme lié aux essais cliniques de molécules pendant la phase pré-symptomatique se heurte à deux problèmes majeurs: tout d'abord, comment identifier les individus n'ayant pas de symptômes cognitifs mais qui développeront la MA et comment évaluer l'impact d'un médicament sur les changements subtils qui s'opèrent au tout début de la maladie ? Les chercheurs de l'Université de Californie San Diego ont examiné le taux de déclin chez les sujets MCI et chez les sujets âgés ne montrant pas de troubles cognitifs. Tout en confirmant que les changements mesurés tels que l'atrophie cérébrale visible à l'imagerie ou troubles cognitifs sont suffisamment importants dans la phase MCI pour la mise en place d'un essai clinique ayant pour objectif de détecter un effet positif significatif. Il pourrait y avoir un intérêt certain à sélectionner, à l'aide des niveaux des protéines β-amyloïde et tau dans le liquide céphalo-rachidien ou signe d'atrophie cérébrale visible à l'IRM, les personnes à risque de développer cette maladie.

Selon Dominic Holland PhD, chercheur à l'Université de Californie San Diego qui présente cette étude, ces résultats montrent la nécessité d'étudier en profondeur la progression naturelle de la MA afin de comprendre les changements au niveau des biomarqueurs précédent la démence. « Si les gens à risque de développer la maladie, sont à l'heure actuelle cliniquement normaux, leurs biomarqueurs montreront rapidement des changements. Il nous reste à déterminer quel sera le temps nécessaire pour observer suffisamment de changements pour mesurer une quelconque efficacité thérapeutique.(OC14 – 30 octobre 13h)

Dr. Holland et ses collègues montrent également qu'il est difficile de différencier la maladie d'Alzheimer du processus de vieillissement normal, puisque l'atrophie cérébrale et le déclin cognitive ont tendance à ralentir chez la personne très âgées en phase MCI ou avec une MA alors que ces derniers s'accélèrent chez la personne âgée saine. Ces résultats ne veulent pas dire que les personnes très âgées devraient être écartées des essais cliniques, comme le précise le Dr. Holland "si on est uniquement intéressé par le pouvoir statistique d'une étude il vaut mieux effectivement recruter une population jeune, par contre si l'efficacité thérapeutique est l'objectif il est essentiel de voir comment un médicament est toléré dans les populations d'âges différents et dans ce cas-là il est important d'avoir des sujets très âgés."(OC13 – Dominic Holland - 30 octobre, 8h30.)
Mise en avant de l'harmonisation des protocoles

Puisque le développement des médicaments dans la MA se joue de plus en plus sur le plan mondial, il devient urgent de standardiser les protocoles pour diagnostiquer cette maladie et évaluer l'effet des traitements. De gros efforts ont été fournis par l'ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) et ses partenaires internationaux. En prenant modèle sur le succès de l'ADNI plusieurs partenariats se sont mis en place pour harmoniser les protocoles d'évaluation dans plusieurs domaines.

Le Docteur Michael Weiner, investigateur principal de l'ADNI rappelle que les efforts pour harmoniser les différentes mesures d'évaluation cliniques et d'imagerie sont essentielles dans le développement de nouvelles molécules et ceci pour plusieurs raisons. « Tout d'abord les mesures standardisées pourront faciliter le processus d'autorisation de mener des essais cliniques avec de nouvelles molécules. Ensuite, une fois que les traitements ont fait preuve de leur efficacité, les méthodes de diagnostic utilisées lors de ces essais devront être mises en place en pratique clinique. Ainsi les efforts d'harmonisation seront facilités pour la mise en application clinique de ces traitements pour ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer."

Les progrès sur ses efforts d'harmonisation des protocoles seront traités au CTAD 2012 notamment :

- Après 4 années de travail, une commission internationale est arrivée à un consensus sur la manière de mesurer le volume cérébral dans l'hippocampe, celui-ci étant lié à la mémoire et se révèle le plus atteint par la neurodégénération dans la maladie d'Alzheimer. Une fois ce protocole validé il permettra de comparer les données recueillies sur plusieurs sites d'essais

cliniques (OC8 – Definition of Harmonized Protocol for Hippocampal Segmentation – Dr. Giovanni Frisoni, le 29 octobre à 15h15.)

- Un essai standardisé et validé a été développé par la Meso Scale Discovery pour mesurer les niveaux de deux biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien qui servent à déterminer si un patient a la maladie d'Alzheimer ou un mild cognitive impairment (MCI). (OC18 – Towards standardization of CSF biomarkers: A multi-site study using validated assays for Aβ42 and tau, Dr. Robert Umek, le 30 octobre à 14h)

- Il est admis que les différentes lois et règlementations des agences gouvernementales peuvent ralentir l'approbation des nouveaux traitements pour la MA, les représentants des agences gouvernementales américaines et européennes du médicament ainsi que des associations non-profit se sont réunies pour encourager la mise en place de règlementations standardisées pour bénéficier les patients atteints de la MA (S1 - Harmonizing regulatory requirements to benefit future Alzheimer's disease patients modéré par Dan Perry, le 29 octobre à 8h45.)

- L'initiative du STARDdem (STAndards of Reporting Diagnostic test accuracy, dementia) est de développer des mesures standards afin de rapporter les résultats des études cliniques afin d'assurer leur transparence et fiabilité. Ces standards seront discutés lors du CTAD, avant de soumettre un travail de consensus pour publication (6 – Harmonization of reporting standards for studies of diagnostic test accuracy in dementia: The STARDdem Initiative – Dr. Rupert McSchane, le 30 octobre à 9h45.)

www.ctad.fr