

Numero unique de document : CSST632018013
Date document : 12/02/2019
Direction :NEURO
Pôle : Synaps
Personne en charge : Catherine DEGUINES

ANSM - DP3 NEURO - Pôle SYNAPS

CSST « Inclusion dans les essais cliniques de patients asymptomatiques à risque de développer une maladie d'Alzheimer »

Résumé du débat de la 1^{ère} réunion

Séance du 4 octobre 2018

Personnes présentes :

- M. Serge BAKCHINE, neurologue (Président de séance)
- M. Louis LACOSTE, anesthésiste réanimateur et président de la Conférence nationale des comités de protection des personnes (CNCPP)
- Mme Caroline PRUNIER AESCH, médecin nucléaire, ex-neurologue
- M. Gregory NUEL, statisticien directeur de recherche au CNRS
- M. Pierre PAYOUX, médecin nucléaire
- Mme Claire PAQUET, neurologue (expert auditionné - présence de 11h15 à 12h)
- M. Michel CLANET, neurologue et président du comité de suivi du plan maladies neurodégénératives (expert auditeur - présence de 10h à 12h30)
- Mme Catherine DEGUINES, chef de pôle SYNAPS/Neurologie, psychiatrie, anesthésie
- Mme Mélanie LEPLAY, évaluatrice clinique/pôle SYNAPS
- M. Philippe VELLA, directeur de la Direction Produits NEURO

Objectif du CSST

De nombreux essais sont actuellement menés en France sur des patients à risque de maladie d'Alzheimer présentant déjà quelques symptômes cliniques. Le but de ce CSST était de débattre de la prévention de cette pathologie via la possibilité de mettre en place des essais cliniques chez des patients ne présentant aucun symptôme subjectif ou objectif de la maladie, impliquant l'identification de marqueurs pronostics cliniques, biologiques et d'imagerie à définir.

Questions posées au CSST :

1 - Quel est l'avis argumenté du CSST sur l'inclusion de patients asymptomatiques à risque de développer une maladie d'Alzheimer dans des essais cliniques de prévention des troubles cognitifs ?

2 - Quels seraient les facteurs de risque indispensables qui devraient être présents a minima dans les critères d'inclusion de l'essai parmi les différents facteurs de risque identifiés ?

Résumé du débat

L'idée de traiter tôt les patients pour éviter les situations de démence s'avère un objectif extrêmement important. Depuis l'avènement des anticholinestérasiques, tous les essais des nouveaux produits, à visée curative ou de stabilisation de la maladie d'Alzheimer au stade de la démence ont échoué. Même dans des formes dites prodromiques (c'est à dire paucisymptomatiques, infradéméntielles), les essais de traitements à visée curative réalisés à ce jour sont tous négatifs. Toutefois, les causes de ces échecs pourraient ne pas tenir seulement au manque de précocité, mais pourraient également traduire un choix inapproprié des cibles.

En raison de ces échecs, certains ont proposé de réaliser des essais sur des populations de sujets strictement asymptomatiques, mais considérés comme à risque accru de développer une MA.

Cette stratégie pose néanmoins la question de son impact médico-économique, notamment au regard de l'augmentation de l'espérance de vie de la population. La question est de savoir si les procédures de sélection utilisées lors des essais seraient applicables (en termes d'accès et de coût) dans la cadre d'une pratique courante.

Le CSST a reconnu qu'il existe deux populations présymptomatiques : d'une part, les patients porteurs d'une mutation autosomique dominante (forme très rare) et, de l'autre, les patients qui développeront d'ici à plusieurs années des formes sporadiques. Dans les deux cas, le CSST a insisté sur l'hétérogénéité de ces populations (âge de début, expression symptomatique), même si les formes génétiques présentent potentiellement une plus grande homogénéité et sont moins exposées aux comorbidités car la maladie apparaît plus tôt. Le problème majeur dans les formes sporadiques, est qu'aucun gène n'a de valeur prédictive absolue sur le fait que les patients développent ou non la maladie. Le CSST a également reconnu qu'à ce jour aucun biomarqueur n'apporte de certitude sur la constitution d'une population homogène, tant sur le risque de développement de la maladie que sur son délai d'apparition.

Le CSST a également fait part de l'incertitude qui existe sur la possibilité de transposer un éventuel bénéfice thérapeutique observé sur l'une des populations (par exemple les sujets porteurs d'une mutation) à l'autre (patients sporadiques).

Les recommandations actuelles de l'agence européenne pour la mesure de l'efficacité des molécules faisant l'objet d'essais cliniques dans cette pathologie portent sur des paramètres cliniques d'efficacité. Pour les études aux stades précoces (prodromique ou présymptomatique), il s'agit essentiellement du passage au stade démentiel ou de seuils d'altération de certaines fonctions cognitives. Cependant, au regard de ces discussions, il apparaît qu'à ce jour, il n'existe pas de certitude sur la capacité à identifier dans la population générale, ni même dans une population définie comme « à risque » les individus qui exprimeraient les marqueurs cliniques de la maladie dans un intervalle de temps raisonnable pour un essai thérapeutique. Sachant que la majorité des études sur les populations prodromiques sont d'une durée de 2 à 3 ans, et que dans cet intervalle une proportion très limitée atteignait le seuil de démence, il est donc à prévoir qu'il faudrait enrôler les sujets dans des études bien plus longues (10 à 20 ans). Une durée d'étude plus courte de l'essai nécessiterait d'inclure un nombre beaucoup plus important de patients.

Le CSST a discuté tout particulièrement si la médecine nucléaire, ou l'imagerie cérébrale en général, étaient capables de déterminer un facteur prédictif efficace, et dans un intervalle de temps acceptable, de ce passage à une expression clinique de la maladie. Les traceurs à disposition de la médecine nucléaire sont le TEP-FDG, les traceurs de plaque amyloïde par PET, les traceurs de la protéine tau, les marqueurs de la neuro-inflammation et l'IRM. La présence d'une certaine charge amyloïde mise en évidence avec des traceurs et le TEP-FDG

identifiant une atteinte associée ne permet pas d'établir avec certitude le passage d'un stade précoce à un stade, où des symptômes cognitifs se développent. A ce jour, la réponse au questionnement serait donc plutôt négative. Des études en cours (PharmaCOG, Dian-TU) pourraient fournir des données d'ici quelques années, même si à ce stade, il n'y a aucune certitude.

Présentation de Claire Paquet et débat autour de la présentation

De son point de vue, la maladie d'Alzheimer présente une particularité dans la mesure où la maladie est définie en même temps que de nouveaux médicaments sont développés. Cette particularité entraîne de nombreuses difficultés.

Un rappel sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer a été effectué, et le passage en terme de diagnostic d'une entité clinico-pathologique à une entité clinico-biologique.

Il semblerait que la phase présymptomatique de la maladie d'Alzheimer dure plus de 10 ans. Au départ il y aurait un dysfonctionnement synaptique lié à une accumulation de peptide amyloïde anormal. Le peptide amyloïde se dispose en plaques. Tout cela engendre des cascades, et conduit à une phosphorylation anormale de la protéine tau, avec une accumulation dans les neurones conduisant peu à peu, à une perte synaptique, puis à une mort neuronale. Le suivi de cohortes, en fonction de cette cascade amyloïde, montre qu'au début, l'a-bêta apparaît, puis la protéine tau. La modification structurelle se produit par la suite, suivie d'une atteinte clinique qui est, d'abord, légère, avec le MCI, puis qui retentit sur le quotidien, avec le stade d'altération cognitive majeure. Ainsi, si à l'avenir des essais devaient être réalisés avec des patients asymptomatiques, ils porteront dans un premier temps probablement sur des anti-amyloïdes. Les résultats des essais thérapeutiques vont également dans ce sens. En effet, en termes de résultats avec les anti-amyloïdes, les courbes se séparent progressivement à mesure que les essais sont menés sur des phases plus précoces et les résultats s'approchent de la significativité.

En 2008, le suivi longitudinal des patients qui avaient été vaccinés au Royaume-Uni démontre, à travers une série d'autopsies (Holmes C et al., Lancet. 2008) , le « proof of concept », c'est-à-dire qu'il est possible d'éliminer les plaques amyloïde. Neuropathologiquement, un patient traité n'a plus de plaque, alors qu'un patient non traité présente toujours des plaques, mais la suppression de la plaque n'a aucune efficacité d'un point de vue clinique.

Sur la question des patients asymptomatiques à risque de maladie d'Alzheimer, il faut considérer deux possibilités sous le terme « asymptotique » : ils sont asymptomatiques parce qu'ils n'ont aucune plainte et aucun trouble, ou ils sont asymptomatiques, mais avec une plainte. Il peut être problématique de rapprocher les patients qui se plaignent de la notion d'asymptotique. Cette plainte est dans de nombreux cas corrélée à des facteurs psychodynamiques, anxieux, dépressifs. De plus, le recrutement de patients lors de consultations induit un biais de recrutement et ne permet peut-être pas de trouver les patients réellement recherchés pour des essais thérapeutiques. Les patients qui se sentent bien auront plus tendance à quitter l'étude ou seront moins observant que les patients qui se dégradent. D'un point de vue statistique, il serait préférable d'éviter que les sorties d'étude soient liées à une dégradation ou une amélioration de l'état des patients.

Il existe un véritable enjeu de définition sur la notion d'asymptotique.

La plainte est éminemment variable en fonction de la personne, de son vécu, de son environnement, de son sommeil, de sa personnalité. Des questionnaires de plainte sont élaborés pour essayer de quantifier un élément très subjectif et très émotionnel. Les plaintes issues de l'entourage sont à distinguer des plaintes des patients eux-mêmes.

Concernant la mesure de la plainte, le test d'effort cognitif pourrait apporter des arguments. Malheureusement, ce test n'est pas validé.

La question du recrutement se pose pour les sujets sans plainte (exemple de l'étude Memento). En Belgique, des appels à la radio sont lancés visant les personnes intéressées ou qui ont une impression. Ils vont donc chercher la plainte. En France, les comités d'éthique sont opposés à ce type de pratique. Il existe également le problème de l'adhésion à l'essai et l'observance pour ces patients. Les patients qui ne se plaignent pas ne s'investissent pas dans un essai.

Une méta-analyse datant de 2014 (Michell et al., Acta Psychiatr Scand, 2014) a repris plusieurs publications regroupant environ 30 000 sujets afin d'investiguer le risque de conversion vers le MCI et la démence chez les patients présentant une plainte subjective sans déficit avéré de la mémoire. La moyenne d'âge s'établit à 72 ans. Les patients ont été suivis pendant une durée moyenne de 5 ans environ. Le taux annuel de conversion entre le sujet qui se plaint, mais qui n'a pas de troubles, et l'altération cognitive majeure s'élève à 2,33 %, toutes démences confondues. En prenant en considération le sujet qui se plaint jusqu'au MCI, le taux s'élève à 6,67 % par an. Le taux d'événements in fine chez les patients qui se plaignent est donc faible.

Une étude de Van Harten (Alzheimers Dement. 2013) portant sur 132 patients est basée sur les biomarqueurs du LCR. Les patients sont moins nombreux, mais plus jeunes (âge moyen de 61 ans). Ils ont retenu les patients asymptomatiques selon la définition du NIA-AA. Cette définition distingue trois stades : au stade 1, le patient ne présente pas de troubles cognitifs, mais une amylose ; au stade 2 le patient ne présente pas de troubles cognitifs, mais une amylose et la protéine tau ; au stade 3, le patient exprime une plainte, avec une amylose et l'expression de la protéine tau. Les patients de l'étude ont été suivis pendant deux ans. Le risque relatif s'élève de 16 (ICs : 3.8-66.4) lorsque l'a-bêta est basse, et de 2,8 (ICs : 0.9-9.2) quand la protéine tau est augmentée. Plusieurs autres études montrent également que l'a-bêta est plus prédictive de la conversion dans la population MCI que l'augmentation de la protéine tau.

Les patients défendent le libre-choix de savoir ou de ne pas savoir leur statut génétique et de participer ou non. Un sondage de la Fondation Vaincre Alzheimer a récemment montré que la majorité des patients souhaitaient savoir s'ils pouvaient être à risque de développer une maladie d'Alzheimer.

D'un point de vue méthodologique et sur le plan éthique, il peut être problématique de faire en grande partie reposer le critère primaire d'efficacité sur l'accompagnant et l'informant. Cette approche oblige l'informant ou l'aidant à détecter certains comportements alors qu'il n'est pas préparé, formé à cela. Il a tendance à devenir de plus en plus informatif au fil du temps, ce qui crée un biais et entraîne une grande variabilité dans la détection des troubles en fonction du niveau de tolérance de l'aidant, de sa relation avec le patient.

L'encadrement de l'annonce des consultations neurogénétiques est relativement satisfaisant pour les patients. La révélation du statut amyloïde s'effectue déjà dans la cohorte européenne EVAN. En revanche, un problème éthique se pose lorsque le statut amyloïde est révélé au patient, mais que celui-ci ne peut être inclus dans l'essai thérapeutique. Dans ce contexte, il conviendrait d'exiger une chronologie où le statut amyloïde n'est révélé qu'une fois que la possibilité d'inclusion du patient dans l'essai est confirmée.

Les recommandations en termes d'inclusion du Pr Paquet sont les suivantes : présence d'une plainte cognitive, âge > 55 ans, antécédent familial de maladie d'Alzheimer, souhait de connaître son statut amyloïde. Le professeur Payoux aurait placé l'âge en premier, l'amyloïde en second, puis l'ApoE4 en troisième, pour les personnes asymptomatiques.

Conclusion du CSST

La population des sujets asymptomatiques porteurs d'une mutation autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer ne pose pas de difficultés majeures, en termes de définition et éventuellement en termes de critères d'inclusion dans une éventuelle étude. Comme il est certain que les patients développeront la maladie, ils seront probablement très motivés pour suivre l'étude.

En revanche, la question de savoir comment il est possible de définir des critères d'inclusion permettant d'espérer observer les événements dans un intervalle de temps raisonnable n'est pas résolue. Le taux d'attrition pour une étude de trois ans est déjà, pour de nombreuses raisons, assez important.

La question de l'homogénéité reste également en suspens : comment définir le mieux possible une homogénéité compte tenu de ce qui a été constaté sur les variabilités d'expression et de délai d'apparition de l'événement.

En outre, M. Serge BAKCHINE estime nécessaire d'ajouter une réflexion sur les outils qui permettent de repérer ces événements. Cette réflexion vaut pour les deux groupes de populations, avec mutation, et sporadique. Dans l'exposé de Mme Claire PAQUET, le statut de la plainte est apparu comme très ambivalent. La plainte peut apparaître comme un symptôme ou prémices de symptôme. Ce point devra être rediscuté au sein du groupe afin qu'il se positionne clairement sur l'acceptabilité ou non, ses critères précis et les raisons précises invoquées. Serait-il problématique d'inclure des personnes qui seraient a-bêta positif, ApoE4, qui auraient déjà des anomalies en médecine nucléaire et qui n'exprimeraient pas de plainte ? Les patients présentant une plainte sont-ils asymptomatiques ? La question des critères du recrutement reste donc entière.

La définition des « outcomes », c'est-à-dire des éléments permettant de juger qu'un événement (apparition de symptômes cliniques) peut être considéré comme positif doit également faire l'objet d'une réflexion additionnelle.

Les tests cognitifs constituent un enjeu, car les tests actuellement employés sont probablement trop peu sensibles.

S'agissant des formes sporadiques, non liées à une mutation, le groupe devra approfondir la discussion sur la valeur prédictive, notamment en faisant intervenir des généticiens. Il s'agira de déterminer si l'élaboration d'une stratification ApoE4 nécessite que les sujets soient ApoE4 homozygotes. Le critère d'âge a été évoqué. Quant au statut des biomarqueurs, le fait qu'un patient ait une amyloïdopathie dans le LCR constitue sûrement un critère d'enrichissement. Concernant le statut tau, un patient avec une a-bêta basse et un phospho-tau positif est déjà dans un stade plus avancé de la maladie. Il faudra également prendre en considération la comorbidité et les indices de fragilité.

Les retombées en termes de santé publique et de médico-économie sont également à prendre en compte. Il faut éviter qu'un essai thérapeutique de grande envergure ne puisse pas ensuite être utile en termes de prise en charge des patients sporadiques à risque. La séparation entre les autosomiques et les sporadiques s'avère primordiale, les contraintes et les coûts n'étant pas identiques.

Une discussion importante devra être menée sur la pertinence de la transposition d'un traitement efficace dans les formes autosomiques aux formes sporadiques et la manière dont il est possible de s'en assurer. Dans le plan de développement d'un traitement, il apparaîtrait logique de démontrer dans un premier temps une preuve de concept sur des patients ayant

une mutation et dans un deuxième temps de préciser des critères sur des patients de forme sporadique considérés à risque. La forme sporadique pourrait, par négativité, se définir par opposition à la forme autosomique dominante.

Le groupe a été organisé dans la perspective de s'interroger sur les patients asymptomatiques, en excluant une plainte.

Une deuxième réunion sera nécessaire. L'ANSM s'engage à réfléchir à la possibilité de faire intervenir les associations de patients via des auditions. La réunion pourrait comprendre une première partie technique, puis une seconde dans laquelle les associations seraient représentées.

Lors de cette deuxième réunion, il conviendra de mieux appréhender l'état actuel des connaissances sur les marqueurs et de se pencher sur l'état des marqueurs d'évolution (critère clinique d'efficacité).