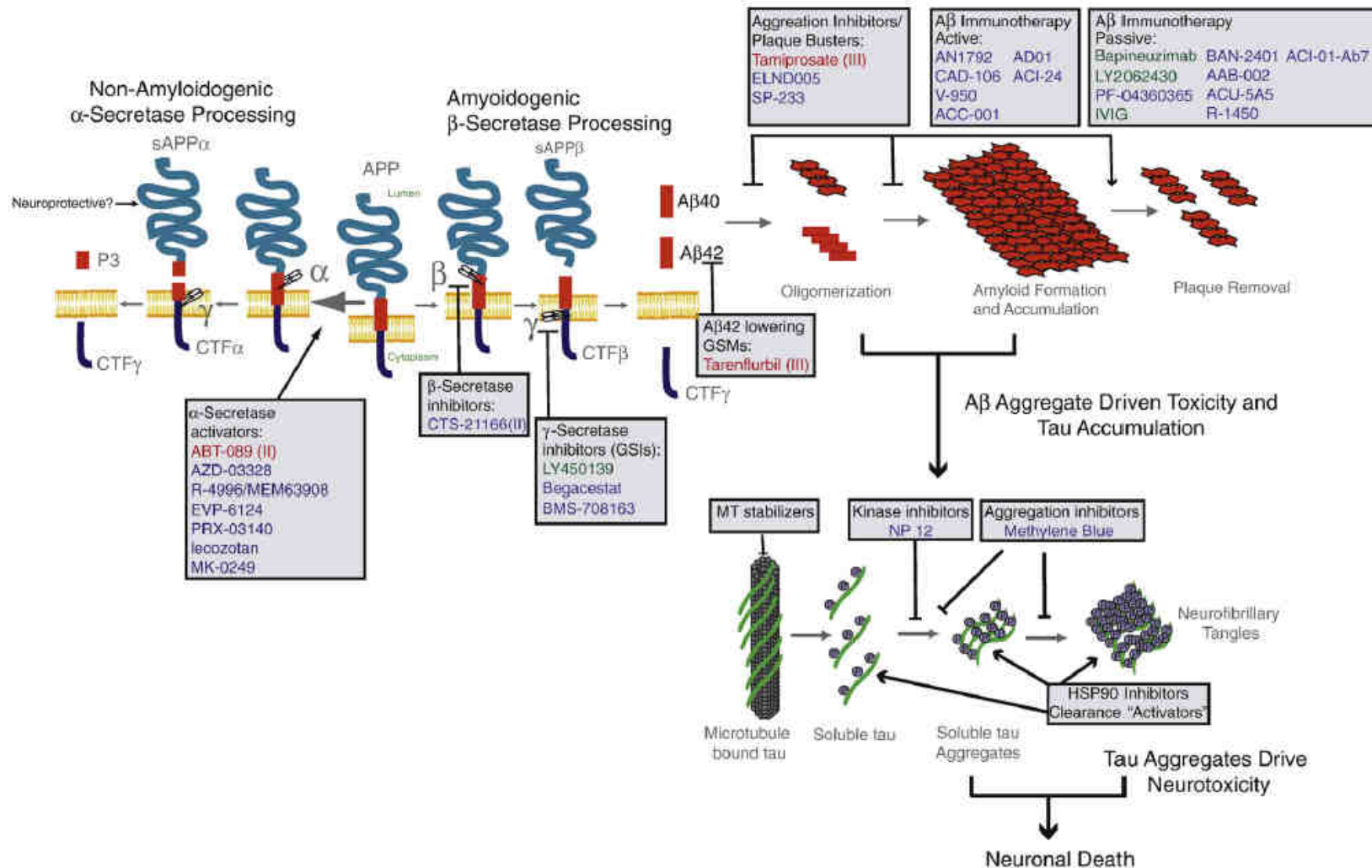


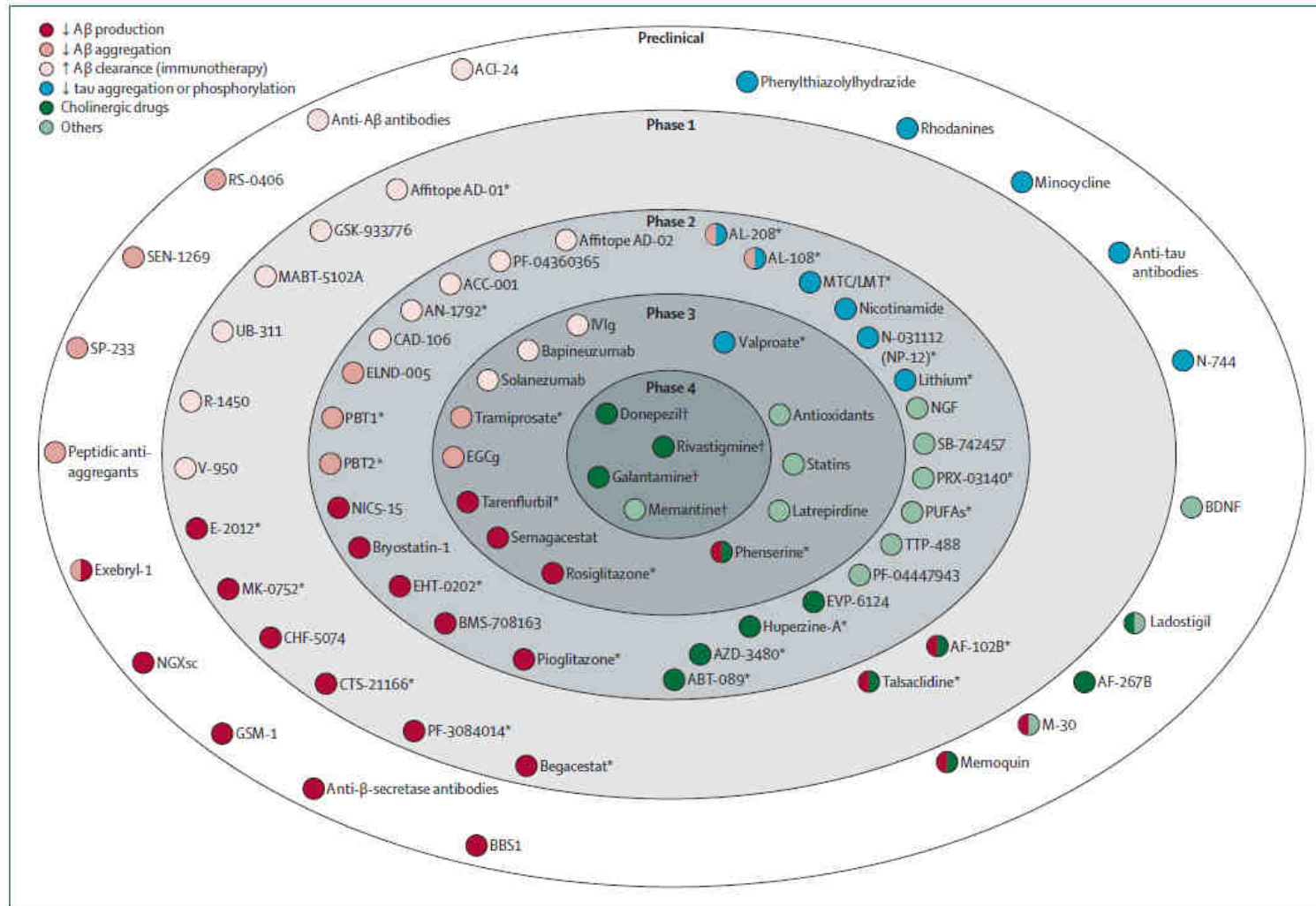
Alzheimer et innovation thérapeutique

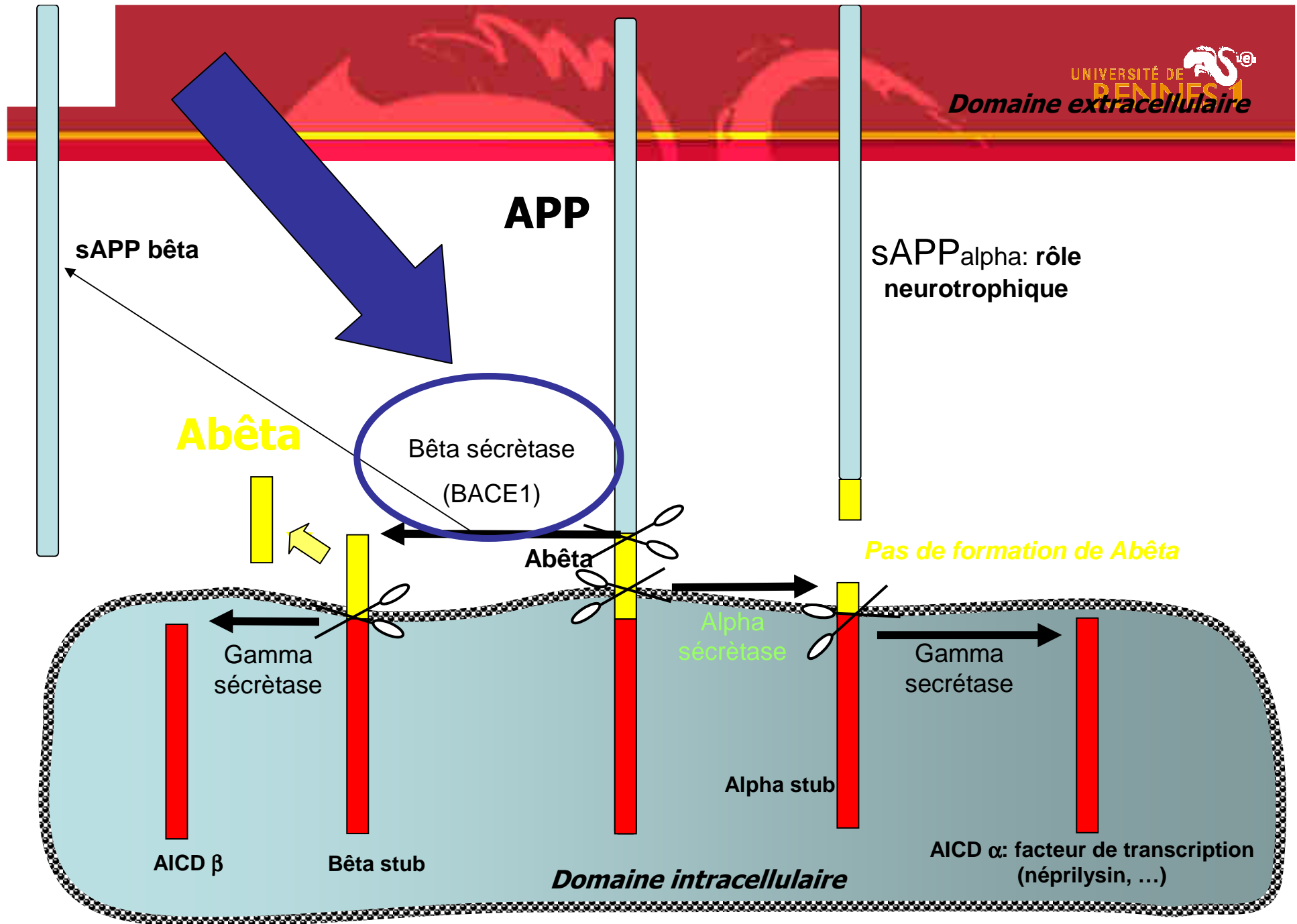
Dominique SOMME

Les voies de recherche



Où encore ... ?





APP: deux voies majeures définies par les coupures des sécrétases

Empêcher la formation de A β

On peut empêcher l'activité de BACE 1 chez l'animal:

Les animaux sont normaux

Mais on ne peut pas bloquer directement BACE 1

Peut-on en réduire la production: thérapie génique?

Peut-on protéger APP de BACE 1 avec un Anticorps monoclonal? (voie la plus avancée, pas encore en phase II publiée)

APP

sAPP bêta

sAPP_{alpha}: rôle
neurotrophique

Abêta

Bêta séc

Abêta

Pas de formation de Abêta

Gamma
sécrétase

Alpha
sécrétase

Gamma
sécrétase

AICD β

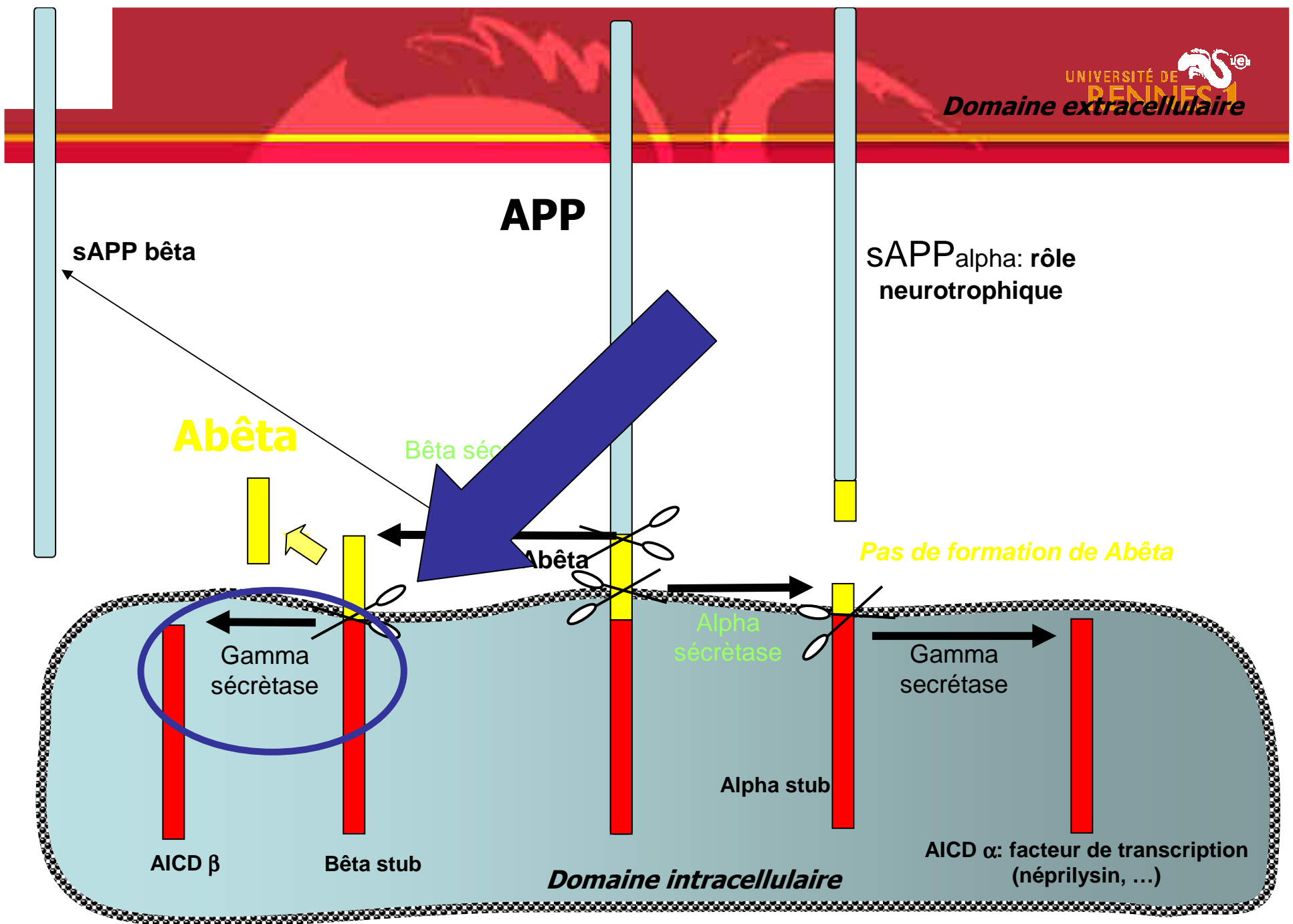
Bêta stub

Alpha stub

AICD α : facteur de transcription
(néprilysin, ...)

Domaine intracellulaire

APP: deux voies majeures définies par les coupures des sécrétases



Empêcher la formation de A β

Premiers essais de production d'animaux sans activités gamma secrétase:

Non viables

Impliqués dans nombre de facteur de la paroi neuronal et le récepteur Notch (d'où effet secondaire gastrique cutanée et hématologique sévère) par atteinte de la voie de signalisation Notch de différenciation cellulaire.

Essai d'inhibition

LY450139 (2008 et 2009)

- Réduit la production de A β dans le cerveau et le LCR de souris et dans le LCR de l'homme (2009)
- Réduction sur volontaires sains et patients Alzheimer de A β plasmatique
- Bonne tolérance court terme (14 semaines)
- Toxicité potentielle digestive notamment et confusion
- Pas d'effet cognitif significatif actuellement

2010 arrêt car détérioration cognitive

Nouveaux essais en cours avec des inhibiteurs de la gammasecrétase épargnant la voie Notch

Empêcher la formation de A β

Tarenflubil (2008 espoir, 2009 moindre)

Dérivé d'un anti-inflammatoire (Cebutid®)

Se fixe sur APP et empêche l'action « normale » de
gammasecrétase (diminution A β 1-42 augmentation A β 1-
28)

800mg x 2/j

Quelques effets en sous-groupe en 2008

2009: 1684 participants randomisés : aucun bénéfice, aucun
sous-groupe

Nouvel essai en cours avec meilleur candidat

APP

sAPP bêta

SAPP_{alpha}: rôle
neurotrophique

Abêta

Bêta sécrétase
(BACE1)

Abêta

Pas de formation de Abêta

Gamma sécrétase

Alpha sécrétase

Gamma sécrétase

AICD β

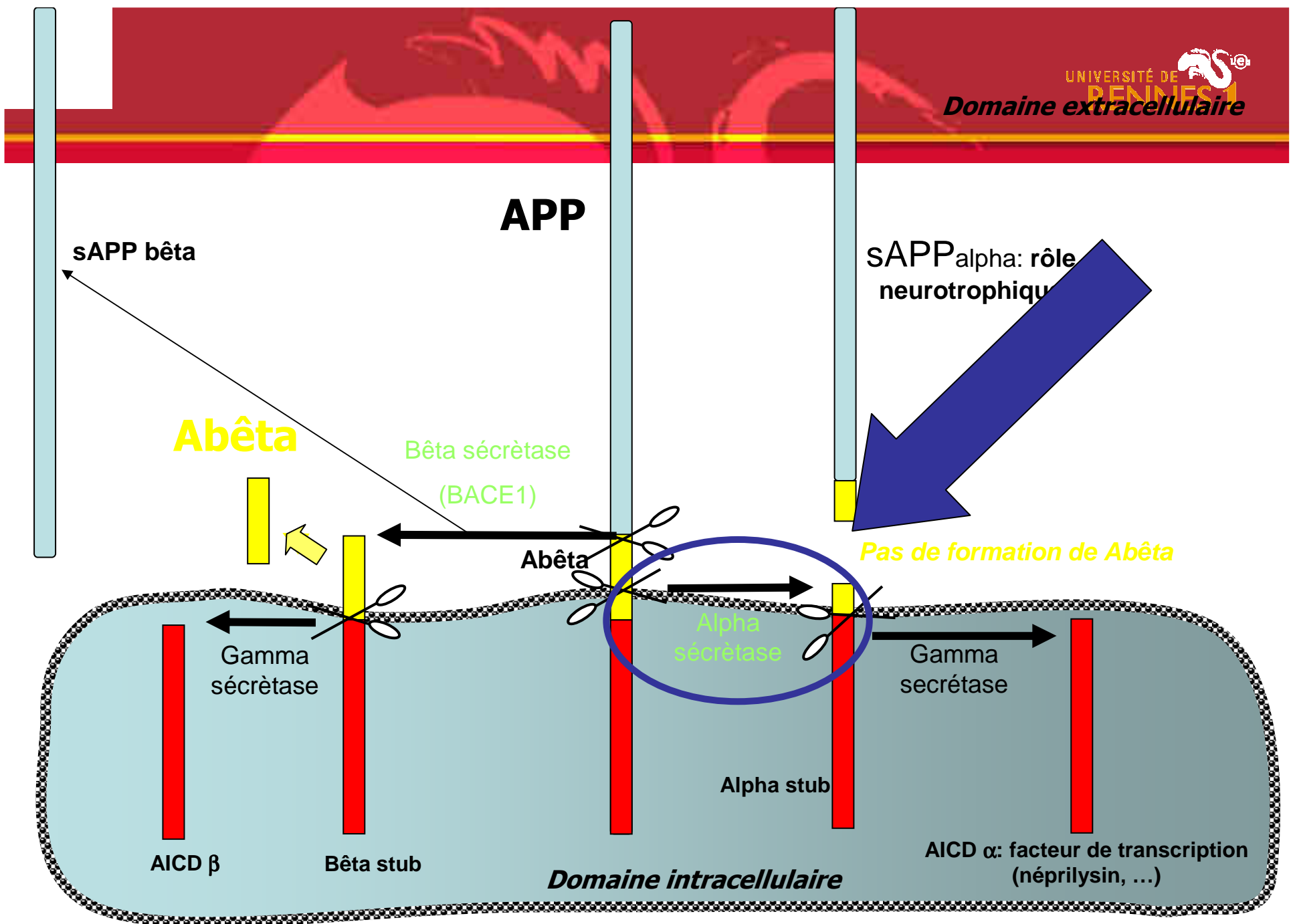
Bêta stub

Alpha stub

AICD α: facteur de transcription
(néprilysin, ...)

Domaine intracellulaire

APP: deux voies majeures définies par les coupures des sécrétases



Empêcher la formation de A β

Activateurs de alpha secretase

Diminution de le production de A β

Bryostatine et activateur de la protéine kinase C... à suivre

Améliore les possibilités d'apprentissages de rongeurs

Améliore la survie des souris transgénique A β

Déjà de meilleurs PKC en route (2009)

Dégrader A β ou empêcher sa forme insoluble

Alzhemed® (Tramiposate) per os

Bloque l'agrégation de A β in vitro et chez la souris

Bien tolérée, bonne distribution

Niveaux sanguins A β diminuent

Changement volumétrique de la taille de hippocampe

Les tests: tendance non significative en faveur du groupe traité (Sur les sous-échelles effet sur la mémoire, le langage et les praxies)

Conclusion: voie prometteuse poursuivre les recherches

Scyllo-inositol (RCT → 9 décès)

Extrait de thè vert

Dégrader A β ou empêcher sa forme insoluble

- ▶ **Cuivre interagit avec APP : APP ↓ la [Cu²⁺] intracellulaire chez la souris**
- ▶ **le peptide A β a un domaine de fixation du Cuivre (pas APP).**
- ▶ **Le cuivre augmente l'aggrégabilité de A β**
- ▶ **Par contre en culture cellulaire le Cuivre stimule les voies non amyloïdogène de dégradation de APP**
- ▶ **Supplément Cu²⁺ souris AD, ↓ le niveau A β et ↑ durée de vie**
 - ▶ Chez Homme (2008) 8mg de cuivre/j pdt 1an: aucun effet (ni bon ni mauvais)
- ▶ **Les chélateurs du cuivre pourraient au contraire permettre la clairance des plaques**
 - ▶ Chez homme (2008) 2ème génération PBT2 (première clioquinol) Réduction dose dépendante de A β 42 LCR, pas d'effet plasmatique (A β plaquettaire) , pas d'effet sur concentration Zinc ou Cuivre, effet positif sur fonction exécutive et fluence, pas d'effet sur mémoire
- ▶ **A confirmer**

Se débarrasser de A β : immunothérapie

Active: vaccin (injection A β : AN1792) ou passive (injection anticorps anti A β : Bapineuzumab)

Souris transgénique: non-apparition des plaques séniles et amélioration des performances cognitives

Chez l'homme

phase 1: 100 patients RAS

Phase 2: 375 patients début en Octobre 2001

- suspension de l'étude le 17/01/2002 arrêt le 01/03/2002 : méningoencéphalite chez 6% des patients
- Parmi les 129 traités 25 ont été classés « répondeurs » (Ac+) (suivi 2009)
- A 1 an : meilleures performance aux tests moindre atrophie en IRM
- A 4 ans : Ac toujours+ (diff des non répondeurs et du placebo), moindre dégradation de l'autonomie dans le groupe répondeurs (p=0.015) vs placebo, rien sur IRM (plus grande atrophie chez les patients traités)

Une voie de recherche toujours très active et porteuse d'espoir

Immunisation passive (Bapineuzumab 2009 Solanezumab):

Pas d'effet dose, effet significatif en ITT sur cognition et effet limite sur l'autonomie sur les « completers ».

Risque d'ES grave (œdème cérébral): poursuite des recherches

2010 : diminution des dépôts A beta

Immunisation selon le type de réponse ex-vivo (exclusion des trop-répondeurs, immunisation passive des faibles répondeurs)

Motif non fibrillogénique mais immunogénique de la molécule A β

Immunisation par voie nasale: diminution de la réponse immunitaire générale

Mais faut-il agir sur A β si tard?

- Pas de clairance des tauopathies qui sont liés aux symptômes...

Augmenter l'élimination de A β

IGF (2008)

augmente la clairance de A β

diminue avec âge

diminue d'avantage encore dans la MA

416 patients 75 ans

Aucun effet sur CIBIC+, ADASCog, ADCS
ADL, CDR

Empêcher la protéine tau de se dégrader

Inhibiteur des kinases

Essais en cours

Lithium (2009):

Inhiberait GSK-3 β responsable de la phosphorylation (tau) +
interagit avec γ -secrétase

71 patients 10 semaines

En fait pas d'effet sur GDSK, ni sur les marqueurs sang ou LCR,
ni sur ADAS-Cog

Pas beaucoup d'avenir (\uparrow doses?)

Empêcher la protéine tau de se dégrader

Colostrinin (2009)

Extrait de colostrum de mouton, effet « cytokine »

CLN agirait sur la cascade moléculaire qui conduit à la synthèse des précurseurs de $A\beta$, sur la phosphorylation de tau et en stimulant la sécrétion des enzymes qui éliminent $A\beta$.

Action non spécifique sur le stress oxydatif et anti inflammatoires

Etude préliminaire montre une stabilisation de ADAS Cog à la semaine 15 et de l'autonomie surtout si maladie peu évoluée initialement

Voie prometteuse de recherche

Neuroprotection : des résultats tous divergents

**Antioxydants: de rien à positif –
risque assez faible non nul**

**Hormones (oestrogènes): de négatif à
positif – risque modéré**

**Statines (contre le cholestérol): de
rien à positif – risque modéré**

**Anti-inflammatoires: de rien à positif
– risque élevé**

Les petits traitements

Gingko biloba (Tanakan®) protecteur: Faux

Vitamine E: Faux (voir délète)

Bleu de méthylène (Rember®): Aucune données

Extraits de Polygala Tenuifolia: un petit essai 2010

Léger somnifère herbe chinoise (« alicament »)

Améliore les fonctions AC Ch

8 sem plainte cognitive sans démence (N=25 vs 28)

Pas d'effet secondaire sérieux

Effet sur test composite (CERAD)

Poursuite des recherches nécessaire

Un médicament à venir

Une recherche foisonnante et riche

Une hypothèse centrale

Une maladie complexe qui appelle une réponse à plusieurs niveaux → association thérapeutique?

10-15 ans entre l'identification d'un produit et sa possible utilisation en routine

Nombreuses voies non abouties