

5 Numero unique de document : CSST632019013
Date document : 12/06/2019
Direction :NEURO
Pôle : Synaps
Personne en charge : Catherine DEGUINES

10 Version du 12/06/2019

ANSM - DP3 NEURO - Pôle SYNAPS

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

15 Résumé du débat de la 2^{ème} réunion du 17 Janvier 2019

et

Conclusion Finale du CSST

Personnes présentes :

- 20 - 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
- 25 - M. Pierre PAYOUX, médecin nucléaire
- Mme Claire PAQUET, neurologue (expert auditionné)
- M. David WALLON, neurologue, spécialisé dans la génétique de la maladie d'Alzheimer (expert auditionné)
- M. Michel CLANET, neurologue et président du comité de suivi du plan maladies neurodégénératives (expert auditeur)
- 30 - Mme Catherine DEGUINES, chef de pôle SYNAPS/Neurologie, psychiatrie, anesthésie
- Mme Mélanie LEPLAY, évaluatrice clinique/pôle SYNAPS

Objectif du CSST

- 35 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 est 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 clinique subjectif ou objectif de la maladie, impliquant l'identification de critères pour l'inclusion des patients et des marqueurs de pronostics cliniques,
- 40 biologiques et d'imagerie à définir.

Questions posées au CSST :

45 Le tableau suivant a été proposé aux experts afin de préciser les facteurs de risque ou critères indispensables qui devraient être présents *a minima* dans les critères d'inclusion :

Critères	Oui	Non	Questions
Plainte subjective			Est-elle assimilée à un symptôme ? Peut-elle être définie ?
Tests objectifs négatifs			Si oui: - Lesquels ? - Quelle valeur ?
Âge			Si oui: - Limite inférieure ? - Limite supérieure ?
Antécédents familiaux			Si oui: - A quel degré ?
Statut ApoE4			Si oui: - Statut déjà connu ? - Homozygote ? - Hétérozygote ?
Autres statuts génétiques			Si oui: - Lesquels ? - Statut déjà connu ?
Présence de processus amyloïde			Si oui: - Statut déjà connu ? - Lesquels ? (LCR, imagerie, sang)
Présence de marqueurs Tau			Si oui: - Statut déjà connu ? - Lesquels ? (LCR, imagerie, sang)
Atteinte structurelle à l'IRM			Si oui: - Lesquels ? - A quel degré d'atteinte ?

Résumé du débat

50 L'objectif de cette 2^{ème} réunion est de préciser les facteurs de risque devant être présents dans les critères d'inclusion des essais cliniques. Suite à la 1^{ère} réunion du CSST le 4 octobre 2018, cette 2^{ème} réunion s'est focalisée plus spécifiquement sur le statut de la plainte subjective, le statut ApoE4, et les éventuels autres statuts génétiques.

Présentation de David Wallon : Génétique de la maladie d'Alzheimer

55 Trois gènes sont impliqués dans la forme autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer : la *PSEN1*, la *PSEN2* et *APP*. Ces formes sont intéressantes car elles ont permis de comprendre de nombreux aspects de la physiopathologie de la maladie. Elles se caractérisent par un début très jeune, avec une pénétrance quasi complète. 99 % des patients sont malades avant 65 ans, 50 % sont malades avant 50 ans (Wallon et al., The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *J Alzheimers Dis.* 2012; Lanoiselée et al., APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med.* 2017). Elles
60 représentent la forme autosomique dominante, avec une transmission et une expression de la maladie à chaque génération. Les formes de la maladie d'Alzheimer sont typiques (amnésique) dans 75 à 90 % des cas, selon les séries. Il existe certaines formes atypiques, à travers les variants connus comme atypiques (variants frontaux, variants postérieurs) et par les signes
65 cliniques associés, comme les paraparésies spastiques ou l'apparition de crises très précoces.

Au niveau des biomarqueurs, les patients à forme autosomique dominante ne diffèrent pas des patients présentant une forme sporadique. Les mêmes biomarqueurs sont constatés (biomarqueurs du LCR, imagerie TEP-amyloïde). La comparaison des individus porteurs de mutations et des individus non porteurs au sein d'une même famille montre que les marquages amyloïdes sont déjà significativement différents 22 ans avant le début des signes. L'évaluation du métabolisme cérébral cortical en TEP-FDG se modifie entre 10 et 15 ans avant le début des signes. Enfin, l'atrophie corticale apparaît plus tardivement, environ cinq ans avant le début des signes, voire lorsque la maladie a déjà commencé. Au moment où les patients commencent à être symptomatiques, les phénomènes précédemment observés ne sont plus véritablement modifiés en dehors de l'atrophie qui se poursuit.

Les formes sporadiques tardives de la maladie d'Alzheimer sont beaucoup plus fréquentes. Le génotype *APOE* est l'unique variant fréquent à effet modéré à fort. Environ un quart de la population générale est porteuse de l'allèle *E4* (noté ensuite *APOE4*). Chez les malades d'Alzheimer, les deux tiers en sont porteurs. Les homozygotes *APOE4* représentent 2 % de la population générale.

Une étude cas-témoin, réalisée chez 3000 individus à partir d'une cohorte européenne de patients avec maladie d'Alzheimer et de contrôles (Génin et al, *APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance, Mol Psychiatry*. 2011), a permis de déterminer que chez un homme et une femme qui vivraient jusqu'à 85 ans, le génotype homozygote *APOE4* leur donnerait respectivement un risque de 50% et 67% de développer la maladie d'Alzheimer. Chez les hommes et les femmes *APOE3/4* de plus de 85 ans, le risque s'élève à 21 % et 33 % respectivement. La différence homme / femme a tendance à s'atténuer dans les études plus récentes (cf. infra). Deux hypothèses ont été émises pour expliquer cette atténuation. La première hypothèse repose sur le fait que les femmes adoptent des habitudes de vie équivalentes à celles des hommes. La deuxième hypothèse a trait à la réserve cognitive. Les femmes qui vivent aujourd'hui jusqu'à 70-80 ans sont bien mieux éduquées que celles des générations précédentes. Or la réserve cognitive constitue un facteur fort dans la modulation de l'apparition des signes.

Une méta-analyse (Jansen et al, Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis, *JAMA* 2015) s'est intéressée à la prévalence de la positivité amyloïde en fonction de l'âge chez des patients asymptomatiques, à un âge donné, dès que le nombre d'allèles *E4* croît (0, 1 ou 2), la probabilité d'être amyloïde positif augmente traduisant un effet-dose de l'*APOE4*. Enfin, le statut rare *APOE2* apparaît protecteur.

Une autre étude de cohorte rassemblant 16000 individus (Qian et al., *APOE-related risk of mild cognitive impairment and dementia for prevention trials: An analysis of four cohorts, PLoS Med*. 2017) s'est intéressée à l'apparition de la démence et a établi des courbes cumulées d'incidence, à deux ans, à quatre ans, à six ans, d'apparition de la démence, en fonction du génotype *APOE*. Des valeurs très proches des précédentes études citées sont observées.

Une étude, actuellement en cours de recrutement, concerne les patients *APOE4* positif (homozygote ou hétérozygote) avec présence d'un biomarqueur amyloïde positif (ponction lombaire ou PET) et un âge effectif à l'inclusion entre 60 et 75 ans. Sur la base des données citées précédemment, la population potentiellement incluable en France a été estimée à 580 000 individus, soit 6 % de la population âgée de plus de 60 ans.

D'un point de vue physiopathologique, l'apolipoprotéine *E4* intervient dans un grand nombre de processus, comme la perte de neuroprotection et la neurotoxicité, avec l'augmentation de l'agrégation de l'a-bêta, la diminution de sa clairance, et la perte des fonctions synaptiques (Liu et al, *Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. Nat Rev Neurol*. 2013).

Ainsi, le génotype *APOE* est actuellement le seul facteur de risque génétique permettant la réalisation d'études sur des patients asymptomatiques. Les facteurs de risque vasculaires au sens large, combinés à l'*APOE*, pourraient constituer une approche intéressante. S'agissant des facteurs génétiques autres qui viendraient moduler l'effet de l'*APOE*, rien n'a été trouvé à ce jour, malgré les tests réalisés.

L'effet de l'annonce du génotypage *APOE* a été étudié dans toutes les grandes études. Sur une population suffisamment large, et qui vient en essai thérapeutique, l'effet constaté est relativement neutre, ce qui ne signifie pas pour autant que l'annonce ne pose pas de problème à certains individus (Green et al., Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2009). Ces études ont également constaté que les populations se sachant porteuses *APOE4* pratiquaient davantage de sport et avaient plus tendance à lutter contre les facteurs de risque vasculaires.

Présentation de Claire Paquet : Statut de la plainte mnésique

La question de la plainte mnésique est compliquée, car il n'existe pas véritablement de protocole de recherche sur le sujet et aucune définition médicale n'a été établie.

La plainte mnésique est très fréquente et peut atteindre plus de 50 % chez les sujets de plus de 55 ans. Elle recouvre en consultation des réalités extrêmement différentes, allant du sujet anxieux, insomniaque prenant des benzodiazépines à des sujets consommant du cannabis ou de l'alcool.

Plusieurs situations peuvent se présenter : la plainte cognitive ou mnésique est spontanément exprimée par le sujet, la plainte est exprimée par l'entourage, ou la plainte est mise en évidence à travers un questionnaire (aucun questionnaire validé à l'heure actuelle).

Le Questionnaire de Plainte Cognitive (QPC) s'avère satisfaisant en pratique clinique courante, pour les patients qui commencent à présenter des symptômes. L'échelle de plainte de mémoire de Mc Nair est également citée. On retrouve des questionnaires de plainte dans les études INSIGHT (Dubois B et al., Cognitive and neuroimaging features and brain β -amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study. *Lancet Neurol.* 2018) et MEMENTO (Dufouil C, Cognitive and imaging markers in non-demented subjects attending a memory clinic: study design and baseline findings of the MEMENTO cohort. *Alzheimers Res Ther.* 2017).

Il existe une multitude de questionnaires évaluant la plainte, chacun d'entre eux étant validés pour des recherches différentes, des populations différentes, des âges différents. L'absence d'outils homogénéisés en France et au plan international reste problématique. Il serait indispensable de commencer à élaborer un questionnaire harmonisé. Il conviendrait de faire passer le questionnaire de plainte aux patients et à l'informant. L'importance de la préparation psychologique au résultat du test est également à considérer. De manière générale, il est plus facile de gérer le résultat positif d'une personne qui est préparée et demandeuse du résultat, plutôt que celui d'un individu pris au hasard.

La considération de la plainte mnésique dans les essais thérapeutiques permettrait d'améliorer la compliance aux essais thérapeutiques. Il convient d'attendre que les patients viennent consulter soit parce qu'ils sont préoccupés par un antécédent familial, soit parce qu'ils se plaignent spontanément, soit parce qu'un autotest a révélé des signes. Cette démarche volontaire est primordiale pour la réussite de l'essai. France Alzheimer distribue un flyer comportant quelques éléments d'autoévaluation de la mémoire et ayant pour but d'inciter les personnes à consulter. Le fait d'inclure dans un essai des individus avec une plainte cognitive, quelle qu'elle soit, permettrait également a priori d'avoir plus d'individus *APOE4*.

La réalisation d'un test de privation cholinergique pourrait également être intéressante.

Conclusion

La plainte subjective

La plainte est un symptôme mais pas spécifique de la maladie d'Alzheimer prodromique.

La plainte s'avère un critère beaucoup trop variable et subjectif. Bien que les patients exprimant une plainte soient des patients plus compliants, il est certainement intéressant de la noter à l'entrée dans l'étude, en revanche, l'exiger à l'entrée semble moins pertinent. D'autres facteurs de motivation existent tel que les antécédents familiaux et les patients présentant un génotype à risque.

D'un point de vue statistique, il semble plus intéressant pour l'étude d'inclure des patients avec et sans plainte. L'exigence d'une plainte comme critère d'inclusion signifie que l'étude s'adresse à une sous-population. Il semble donc assez déraisonnable de l'imposer.

La présence d'une plainte ou l'absence de plainte est un élément à partir duquel l'analyse peut être stratifiée et examinée. Il serait vraiment intéressant de recueillir des éléments concernant une personne qui n'a pas de plainte au départ, mais dont la plainte apparaît, s'enrichit avec le temps, s'aggrave, s'écarte de la perception de l'informant.

Ainsi, le CSST indique qu'à l'heure actuelle, la plainte est un symptôme flou et non spécifique de la maladie, mais elle pourra avoir une valeur à condition d'être décrite et détaillée à travers des outils restant à développer.

Tests objectifs négatifs

Les personnes doivent se situer en deçà de la définition d'un MCI pour être qualifiées d'asymptomatiques. Il convient de soumettre les individus à une évaluation globale, une évaluation mnésique et une évaluation de la fonction exécutive et que le résultat obtenu soit normal au regard de leur niveau culturel et de leur âge. Des tests composites existent. À partir du moment où ils sont publiés, validés, le choix du test revient au laboratoire.

A noter que les tests utilisés pour l'inclusion ne sont habituellement pas ceux qui sont utilisés comme tests de suivi. Il est important de tenir compte de l'apprentissage implicite des tests, mais ce phénomène peut être évalué.

A titre d'information, un CDR égal à 0,5 correspond à un état de *mild cognitive impairment* (MCI). Un CDR égal à 0 serait plus approprié.

L'âge

Pour la limite inférieure d'âge, le CSST propose d'indiquer, hormis le cas particulier des formes autosomiques dominantes, que l'âge de 55 ans apparaît comme un minimum. En revanche, compte tenu de la faible chance d'expression de la maladie dans la limite basse de la fourchette d'âge, ce facteur sera apprécié pour chaque étude en fonction du risque de toxicité de la molécule testée et de la durée de l'étude. Compte tenu de la longueur vraisemblable des études, il semble raisonnable de fixer une limite supérieure d'âge à 85 ans afin d'éviter une attrition liée à l'âge trop élevée.

Les antécédents familiaux

Le Comité retient la pertinence de prendre en compte les antécédents familiaux, au premier et deuxième degré car au-delà, les incertitudes sur la nature du diagnostic sont importantes.

210

Le statut APOE4

Le Comité retient également le critère, préalablement connu ou non, du statut APOE4 homozygote et hétérozygote. La population ayant connaissance de son statut APOE4 est très limitée en France.

215

Autres statuts génétiques

Le Comité retient qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée opérationnelle permettant d'en tenir compte.

La présence d'un processus amyloïde

220

Le Comité s'accorde pour dire qu'à l'heure actuelle, il est acceptable de retenir les marqueurs du LCR ou les marqueurs amyloïdes en imagerie. Il note que les marqueurs sanguins ne sont, en revanche, pas validés de manière formelle. Si l'étude est axée sur l'amyloïde, les marqueurs Tau peuvent être intéressants comme covariables, mais ils ne sont pas obligatoires. Si l'étude comporte une logique d'association d'action envers la pathologie amyloïde et celle liée à Tau, les

225

marqueurs en imagerie de Tau seront pris en compte. En outre, les marqueurs Tau dont la spécificité serait suffisante, peuvent être proposés, mais cela ne semble pas être le cas à l'heure actuelle.

L'atteinte à l'IRM structurelle

230

L'IRM est nécessaire pour exclure les maladies cérébro-vasculaires. Le score de la classification Scheltens (mesure de l'atrophie hippocampique) pourrait être compris entre 0 et 0,5. Une atteinte structurelle n'est pas nécessaire pour l'inclusion. L'essai pourra, cependant, inclure des personnes avec une atteinte structurelle à la condition que leur test cognitif soit négatif.

235

CONCLUSION FINALE du CSST

240

A l'issue des deux réunions du CSST qui se sont déroulées le 4 octobre 2018 et le 18 janvier 2019, les critères identifiés pour l'inclusion dans des essais cliniques de patients asymptomatiques à risque de développer une maladie d'Alzheimer retenus par les membres de ce comité sont: âge compris entre 55 ans et 85 ans, des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer (premier ou second degré), un statut ApoE4 (homozygote ou hétérozygote connu ou non), et la présence d'un marqueur amyloïde dans le LCR ou mis en évidence par un traceur en imagerie.

245

Le CSST préconise que le patient soit informé de son statut au regard des marqueurs génétiques et des biomarqueurs amyloïdes dans le LCR et à l'imagerie.

Les conclusions de ce CSST ne préjugent pas des évolutions ultérieures de la compréhension de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.