



Bruno Dubois,

Centre des maladies
cognitives et
comportementales,
Inserm U 610,
hôpital de la Salpêtrière, Paris.

Le point sur les essais d'immunothérapie en France

Avec les médicaments utilisés aujourd'hui dans la maladie d'Alzheimer, on cherche à compenser les déficits biochimiques identifiés; comme tous les traitements symptomatiques, ils ont une efficacité limitée. On étudie actuellement des traitements visant à bloquer la cascade biologique en intervenant notamment sur le processus amyloïde. C'est le cas en particulier de l'immunothérapie (ou vaccin) dont l'objectif est de désagréger les plaques amyloïdes déjà formées. Voici l'histoire...

En 1996, Solomon (1) a montré que des anticorps monoclonaux dirigés contre le peptide A β -42 inhibaient *in vitro* son agrégation et qu'ils étaient capables de resolubiliser ses précipités fibrillaires.

Parallèlement, un modèle murin de maladie d'Alzheimer a été réalisé à partir d'une des mutations du gène codant pour l'APP (amyloid precursor protein). Après l'implantation génomique, les souris ont développé des plaques amyloïdes au septième mois et présenté des troubles de la mémoire spatiale. Schenk et col (2) ont alors immunisé ces souris avec des injections périphériques d'A β -42 humain synthétique, avant ou après développement des plaques corticales. De façon spectaculaire, l'immunisation précoce semblait empêcher l'apparition des plaques amyloïdes, alors que l'immunisation plus tardive en freinait la progression. Plusieurs mécanismes pouvaient expliquer la réponse favorable du modèle murin: l'activation de la microglie par le complexe antigène-anticorps, la solubilisation passive du complexe anticorps-antigène ainsi produit, ou la mobilisation des dépôts A β -42 vers la circulation systémique grâce à un gradient de concentration.

De la souris à l'homme

Les résultats des études sur les souris transgéniques ont donné l'idée d'étudier les bénéfices de l'immunothérapie chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Cependant, rien ne permettait de prédire que ce type de traitement pouvait produire les mêmes effets chez l'homme. D'autant plus que, au cours de la maladie d'Alzheimer, les trou-

bles intellectuels ne sont pas corrélés à la densité des plaques séniles. Mais, compte tenu de l'absence d'effets indésirables de l'immunothérapie observée chez différentes espèces animales, même après des injections répétées, la FDA a donné son accord pour l'expérimentation humaine. Puis, les essais de phase I ayant montré que le vaccin était bien toléré chez l'homme, les laboratoires Elan et Wyeth ont entrepris

« Les questions de l'efficacité et de la bonne tolérance de l'immunothérapie anti-A β chez l'homme ne sont pas encore prouvées »

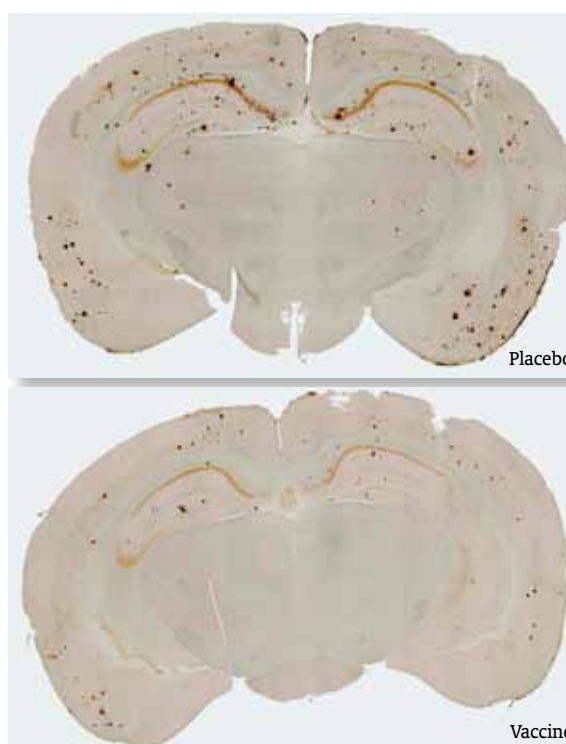


Figure 1

Dans le modèle murin de maladie d'Alzheimer, l'immunisation précoce réduit l'apparition des plaques amyloïdes.

Avec l'aimable autorisation de Luc Buée, Inserm U837, Lille.

BIBLIOGRAPHIE

1. Solomon B., Koppel R., et al. **Monoclonal antibodies inhibit in vitro fibrillar aggregation of the Alzheimer beta-amyloid peptide.** *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1996, 93, 452-455.
2. Schenk D., Barbour R et al. **Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse.** *Nature*, 1999, 400, 173-177.
3. Orgogozo J. M., Gilman S., Dartigues JF, et al. **Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization.** *Neurology*, 2003 Jul 8, 61(1), 46-54.
4. McLaurin J., Cecal R., Kierstead M. E., et al. **Therapeutically effective antibodies against amyloid-beta peptide target amyloid-beta residues 4-10 and inhibit cytotoxicity and fibrillogenesis.** *Nat. Med* 2002, 1263-1269.
5. Nicoll J. A., Wilkinson D., Holmes C., et al. **Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report.** *Nat. Med.* 2003, 448-452.

une étude clinique internationale, en accord avec les différentes agences de contrôle sanitaire. Cette étude avait pour objectif de tester l'efficacité et de vérifier la tolérance du vaccin chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer aux stades léger à modéré. Débutée en août 2001 aux États-Unis et en Europe, elle devait durer 18 mois, mais elle a été interrompue mi-janvier 2002 en raison de l'apparition de cas de méningo-encéphalite vaccinale. Dix-huit patients au total ont développé cette complication (3); tous avaient été traités par l'AN1792 et ils avaient reçu essentiellement deux injections. Le mécanisme de ces méningo-encéphalites n'est pas encore totalement élucidé; l'immunogénicité trop forte de la protéine injectée est une des hypothèses retenues. Toutefois, les travaux de recherche ultérieurs ont montré que les immuns sérums étaient bien dirigés contre les cibles pathogènes (4), que les plaques séniles étaient moins nombreuses dans le cerveau des patients décédés après l'immuno-

thérapie (5) et que, sur des modèles animaux, les fragments réduits du peptide avaient le même pouvoir anticorps que le peptide A β complet. Ces trois éléments ont encouragé la poursuite des études.

Deux études encore en cours en France

Les études en cours reposent soit sur des injections de fragments de quelques acides aminés, soit sur l'immunisation passive avec des injections d'anticorps humanisés. Les investigateurs ont prévu un maximum de précautions pour la détection d'éventuels effets indésirables: ponctions lombaires régulières, mesure du taux d'anticorps circulant, augmentation programmée des doses après accord d'un comité de sécurité... Ces études ont déjà commencé aux États-Unis, dans plusieurs pays d'Europe et notamment en France, et sont en attente d'autorisation dans d'autres pays.

- L'étude ACC-001 (laboratoire Elan/Wyeth) est un essai de phase IIa multicentrique, randomisé, contrôlé, utilisant le peptide réduit ACC-001 à doses croissantes, associé à la toxine diphtérique et à l'adjuvant QS21. Ce peptide est composé des 7 résidus amino-acides N terminaux du peptide A β . Pour être inclus, les patients doivent avoir un score de MMS compris entre 16 et 26, répondre aux critères habituels de diagnostic NINCDS-ADRDA et ne pas avoir changé de traitement depuis trois mois. Les patients inclus sont stratifiés en deux sous-groupes: faible (score MMS de 16 à 20) ou fort (score MMS entre 21 et 26).

- L'étude V-950 (laboratoire Merck-Sharp-Dome) est un essai international, multicentrique avec double aveugle, contrôlé contre placebo, avec recherche de doses. Le peptide V-950 est également un fragment réduit du peptide A β ; il est injecté avec un adjuvant (MAA), soit isolément, soit associé à l'iscomatrix (IMX). Pour être inclus,

les patients devront avoir un score de MMS supérieur à 18; au total, il est prévu d'inclure environ 70 patients. Déjà commencée aux États-Unis, l'étude a été autorisée en Suède, aux Pays-Bas et plus récemment en France.

Dans ces deux essais, la tolérance des vaccins sera étudiée sur la clinique, la neuro-imagerie et sur les variations des IgG et des IgM anti-A β totaux. L'efficacité, quant à elle, sera évaluée sur les performances cognitives, la neuro-imagerie et sur les variations de concentration du peptide A β et de la protéine Tau dans le LCR.

- Par ailleurs, l'étude AAB-001 (bapineuzumab, laboratoire Elan/Wyeth) étudie l'immunothérapie amyloïde par immunisation passive avec l'injection d'un anticorps monoclonal humanisé. Deux études à doses multiples, croissantes, sont en cours: l'une chez les patients porteurs de l'allèle 4 de l'apolipoprotéine E et l'autre chez un groupe de sujets non porteurs. En effet, les études de phase II ont mis en évidence un risque d'œdème vasogénique accru aux doses supérieures à 0,5 mg/kg, surtout chez les sujets ApoE4. C'est pourquoi il est prévu de ne pas dépasser la dose de 0,5 mg/kg chez les porteurs de l'ApoE4. Par ailleurs, ces études ont montré un effet significatif sur des paramètres cognitifs uniquement chez les patients non porteurs de l'ApoE4. L'étude, qui a déjà démarré en France, vient d'être suspendue par décision de l'Afssaps.

Conclusion

Les données précliniques sur l'immunothérapie ont suscité beaucoup d'espoir, et de grands laboratoires pharmaceutiques ont engagé des recherches cliniques sur la vaccination. Cependant, à la date d'aujourd'hui, les questions de l'efficacité et de la bonne tolérance de l'immunothérapie anti-A β chez l'homme ne sont toujours pas résolues.

Des questions à résoudre

La piste de l'amyloïdogenèse est-elle vraiment centrale dans la genèse de la maladie ?

Si plusieurs arguments militent en faveur du rôle central de la cascade amyloïde, d'autres dérégulations de voies métaboliques sont envisagées, comme celle de l'hyperphosphorylation de la protéine Tau.

La désagrégation des plaques amyloïdes ne risque-t-elle pas de libérer des oligomères neurotoxiques ?

Ceci revient à poser la question du statut des plaques amyloïdes: s'agit-il d'une structure biologique agressive (qu'il faut alors combattre) ou au contraire du mode de neutralisation des oligomères neurotoxiques (qu'il faut alors respecter) ?

Les protocoles utilisés dans les études actuelles permettent-ils de montrer un effet bénéfique de l'immunothérapie ?

On peut faire en effet des réserves concernant le stade de sévérité, la durée des études et la taille du peptide injecté :

- les patients inclus dans les études sont déjà déments, alors qu'il faudrait inclure des patients ayant une maladie à un stade moins avancé... ce qui pose la question des critères de diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer;
- la durée des études est probablement trop courte pour permettre l'apparition d'un effet biologique;
- le peptide injecté (de très petite taille pour éviter les effets secondaires) est probablement trop petit pour permettre un effet thérapeutique.