



**Bruno Dubois,**

Centre des maladies  
cognitives et  
comportementales,

Inserm U 610,

hôpital de la Salpêtrière, Paris.

# Petite mise au point sur le Rember

« C'est la plus importante avancée depuis la découverte des lésions de la maladie par Aloïs Alzheimer en 1907... » Inutile de dire qu'une telle annonce a fait l'effet d'une bombe en juillet 2008. Cette annonce, volontairement accrocheuse, a été très bien relayée par les médias dans le monde entier : le Rember a fait parler de lui comme aucun autre médicament ne l'avait fait jusque-là. Qu'en est-il réellement ?

**R**appelons que le Rember n'est rien d'autre que le bleu de méthylène (légèrement modifié) ou methylthionium chloride (MTC) qui est utilisé de longue date pour le traitement des infections urinaires et l'intoxication au CO. Il s'agit donc d'un médicament connu et qui ne pose pas de problème particulier de tolérance. Le Rember a été mis au point à l'Université d'Aberdeen par le Pr Claude Wischik ; il est fabriqué à Singapour par un laboratoire de biotechnologie (TauRX).

## Un inhibiteur de l'agrégation des protéines Tau

Il a été démontré que le MTC inhibait l'agrégation des protéines Tau en culture cellulaire et chez les souris transgéniques exprimant une mutation Tau. Ainsi, les modèles précliniques permettent de définir le MTC comme un inhibiteur de l'agrégation des protéines Tau. C'est pour cette raison qu'une étude de phase II, exploratoire, a été mise en route. Il s'agit d'une étude de recherche de doses (30, 60 et 100 mg, 3 fois par jour), réalisée en double aveugle contre placebo chez 332 patients ayant les critères de démence de type Alzheimer. Il faut d'abord préciser que les données concernant la dose de 100 mg

n'ont pas été exploitées, car un défaut de fabrication a limité la libération du composé actif du MTC. Les résultats n'ont donc concerné que les doses de 30 et 60 mg.

## Des résultats positifs, mais...

Globalement, le Rember a été bien toléré, ce qui n'est pas négligeable. En ce qui concerne son efficacité, la dose de 60 mg a produit un effet significatif (de 5,4 points) sur l'ADAS-Cog à 24 semaines, chez les sujets avec des critères d'intensité modérée. Sur l'ensemble des patients (légers et modérés), le gain est de 6,8 points à la 50<sup>e</sup> semaine par rapport au placebo. Parallèlement, une diminution significative de l'hypoperfusion des régions hippocampique et temporale médiane est observée en SPECT dans le groupe traité.

L'ensemble de ces résultats a été jugé très positif par son investigateur principal, le Pr Wischik.

L'effet positif du Rember dans cette étude de phase II ne doit pas occulter deux éléments importants :

- les centres qui ont participé à cette étude ne sont pas des centres habituellement sollicités pour des études pharmacologiques ;
- le bleu de méthylène colorant les urines en bleu, on ne peut qu'être réservé quant au statut du double aveugle : les patients ne pouvaient

pas ne pas s'inquiéter d'une éventuelle coloration bleue de leurs urines lors de la prise du médicament et s'informer auprès du centre investigateur sur la raison de cette anomalie. Le centre investigateur pouvait alors être au courant des patients sous produit actif. Plusieurs mesures ont cherché à minimiser l'importance de ce risque, et Wischik a toujours apporté des réponses précises à ce sujet. On ne peut cependant exclure totalement qu'il y ait là un biais. Seule une étude de phase III, conduite en double aveugle contre un placebo colorant lui aussi les urines, permettra d'apporter une réponse définitive concernant l'utilité de ce produit.

## Conclusion

Le résultat de cette étude de phase II a permis d'« ouvrir la fenêtre » et d'élargir la réflexion concernant les alternatives à la seule piste amyloïde. Ce d'autant que les résultats de molécules en développement contre la voie amyloïde (essai d'immunothérapie AN1791, Tarenflurib, Alzheimermed...) ont été jusque-là plutôt décevants. Mais l'honnêteté impose de dire que ces résultats négatifs doivent être accueillis avec prudence, soit que l'étude ait été interrompue trop précocement pour cause d'effets secondaires (immunothérapie active), soit qu'ils reposent sur des molécules à l'efficacité préclinique modérée.

« Intérêt d'une  
alternative  
à la piste  
amyloïde »

### ADAS-COG

L'Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive est une échelle élaborée par Rosen et al. en 1984. Surtout utilisée dans les études cliniques, elle permet d'évaluer la sévérité et l'évolution des troubles cognitifs.