



**HAL**  
open science

# Les immunothérapies pour la maladie d'Alzheimer : limites et perspectives

Leslie Gallo

► **To cite this version:**

Leslie Gallo. Les immunothérapies pour la maladie d'Alzheimer : limites et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02295881

**HAL Id: dumas-02295881**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02295881v1>**

Submitted on 24 Sep 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 20 SEPTEMBRE 2019

PAR

Leslie GALLO

Née le 06 MARS 1992 à ISTRES

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**  
**LES IMMUNOTHERAPIES**  
**POUR LA MALADIE D'ALZHEIMER :**  
**LIMITES ET PERSPECTIVES**

**JURY :**

Président : Pr. F. SABATIER

Membres : Dr. A. LEROYER, Directeur de Thèse  
Dr. J-D. PIERRET  
Dr. R. LACROIX

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

#### **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

#### **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

#### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

---

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018





# Remerciements

## **Aux membres de mon jury,**

A mon président du jury, **Madame Florence Sabatier**, je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse et de juger mon travail. Je vous remercie également pour vos enseignements très appréciés et votre disponibilité, notamment lors de ma quatrième année d'étude.

A ma directrice de thèse, **Madame Aurélie Leroyer**, je vous remercie infiniment d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour votre encadrement, votre lecture attentive et pour la pertinence de vos commentaires tout au long de la rédaction de cette thèse. Votre disponibilité et votre réactivité m'ont permis de mener ce travail dans d'excellentes conditions. Merci pour votre gentillesse et vos encouragements.

A **Monsieur Jean-Dominique Pierret**, je te remercie du fond du coeur de faire partie de mon jury de thèse et d'être à mes côtés pour cette journée particulière. Je tiens également à te remercier pour m'avoir transmis avec passion et générosité ton impressionnant savoir sur la recherche bibliographique lors de mon stage de cinquième année. Ces connaissances se sont révélées être un véritable atout pour la réalisation de ce travail. Merci pour ta présence constante et tes conseils avisés au cours de ces dernières années. Ton soutien m'est précieux.

A **Monsieur Romaric Lacroix**, je vous remercie très sincèrement de me faire l'honneur d'être membre du jury de cette thèse.

## **A mes collègues,**

A mon équipe de médecine interne, merci pour votre soutien continu et votre bonne humeur au quotidien. Fabienne, c'est un plaisir de travailler dans ton équipe, merci pour ta confiance et ton écoute. Une pensée particulière à Sophie qui a suivi l'avancement de mon travail de près : merci pour ta positivité et tes précieux conseils, tes encouragements m'ont aidé à persévérer.

A tous mes collègues de pharmacovigilance, pour le soutien que vous m'avez apporté. Une pensée particulière à Laetitia, Léa et Coraline, merci pour votre écoute et vos encouragements.

A l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance de Marseille, qui m'a accueillie chaleureusement lors de ma 3<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> année. Votre enthousiasme et votre passion m'ont confortée dans mon envie de poursuivre dans la pharmacovigilance. Farid, merci de toujours répondre présent quand j'en ai besoin.

## **Aux « Pharma »,**

A mes camarades de promotion, Séverine, Emilie, Karine, Audrey, Pierre et Sophia, qui ont rendu ces six années d'étude beaucoup plus agréables : merci pour tous ces beaux moments partagés sur les bancs de l'amphi et en dehors.

A mes camarades de master, Lucie, Célia, Elodie, Amal, Emilie. Mes études se sont achevées avec vous, mais nos sessions shopping et resto n'ont pas cessé, elles, fort heureusement ! Merci pour votre infinie gentillesse et nos échanges toujours constructifs.

A mes compagnons de stage de Galderma, Fanny, Morgan et Linda. Merci pour ces six mois passés sur la Côte d'Azur, nos picnics sur la plage et nos pauses déjeuner constellées de joie et de rires.

A Laura S., quelle joie de t'avoir rencontrée sur les bancs de la fac en première année ! Ta bonté et ta générosité continuent à m'inspirer chaque jour. Merci d'avoir cru en moi dès le début.

A Sébastien, mon fidèle binôme. Ta curiosité naturelle et ton envie d'aller toujours plus loin que les cours dispensés m'ont souvent inspirée et motivée durant mes études. Je garde en mémoire nos confidences et tous les moments inoubliables partagés en TP. Merci de m'avoir incluse dans ton étude visant à prouver que l'acide sulfurique et les bijoux gravés ne font pas bon ménage – nos ratés font aujourd'hui partie de mes souvenirs les plus mémorables !

A Aurore, qui a débarqué comme un rayon de soleil sur mon banc en 4<sup>ème</sup> année. Je retiendrai ton incroyable capacité à mémoriser le programme de tout un semestre en 2 jours et tes blagues sarcastiques légendaires. Merci d'avoir cherché avec moi pendant des heures et des heures mon mode d'emploi. Ton assurance et ta présence à mes côtés m'ont donné bien du courage durant toutes ces années. Reviens vite.

## **A mes amis,**

A mes copains parisiens, à qui j'ai refusé des soirées pour boucler la rédaction de cette thèse : me revoilà !

A mes amis du lycée, Hugo, Laurie, Thomas<sup>2</sup>, Héloïse, Sarah, Laura N., Victoria, toujours présents malgré la distance. Merci de rester un repère inébranlable dans le sud malgré mes nombreuses vadrouilles. C'est avec bonheur que je vous retrouve à chaque fois que je rentre à la maison.

A Tiffany, qui suis depuis plus de 10 ans toutes mes aventures avec une bienveillance rare. Merci pour ton soutien indéfectible, tes mots réconfortants et tes blagues scientifiques toujours *on fleek*.

## **A ma famille,**

A mes cousins, cousines, tantes et oncles, merci pour votre amour, votre soutien et votre présence depuis toutes ces années.

A mes grands-parents, qui sont mon plus bel exemple d'amour et de vie : vous m'inspirez à chaque instant. C'est toujours avec joie que je vous retrouve.

A mon parrain, pour m'avoir suivie de près depuis toujours. A ma marraine, qui m'a toujours encouragée dans tout ce que je souhaitais entreprendre. Merci pour votre soutien sans faille.

A Laura, merci d'être toujours là pour pointer les issues de secours quand je crois être dans une impasse. La vie n'a jamais été aussi sereine et pleine de joie que depuis que tu es là. Merci pour tout.

A Léon, qui s'est levé aux aurores pour me tenir compagnie les derniers week-ends de rush. Merci pour ta présence apaisante.

A mes parents, qui ont toujours cru en moi, souvent même plus que moi ! Merci de m'avoir toujours aidé à surmonter mes doutes et difficultés, c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Mille merci pour votre présence, votre amour inconditionnel, vos encouragements constants et pour tout ce que vous faites pour moi depuis toujours. Aucun mot ne saurait être à la hauteur de tout ce que vous m'avez donné.



*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation  
aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées  
comme propres à leurs auteurs. »*

# Sommaire

---

Liste des figures.....	1
Liste des tableaux.....	2
Liste des annexes.....	3
Liste des abréviations et acronymes.....	4
Introduction.....	9
Partie 1 : Principe de l'immunothérapie.....	12
I. Définition de l'immunothérapie.....	12
II. Rappel sur le système immunitaire.....	12
A. Réponse immune innée ou non spécifique.....	13
B. Réponse immunitaire adaptative ou réponse spécifique.....	15
1. Les lymphocytes B et la réponse à médiation humorale.....	16
2. Les lymphocytes T et la réponse à médiation cellulaire.....	17
a. Les lymphocytes T CD4+.....	18
1) Les lymphocytes Th1.....	19
2) Les lymphocytes Th2.....	19
3) La balance Th1/Th2.....	19
b. Les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques.....	19
C. La réaction immunitaire.....	21
D. Spécificités de la neuro-immunologie.....	21
1. Barrière hémato-encéphalique.....	22
2. Drainage lymphatique du SNC.....	23
3. Faible expression des molécules du CMH et de co-stimulation.....	23
4. Sécrétion de facteurs solubles et membranaires immunosuppresseurs.....	24
5. Echappement du système.....	25
III. Les différents types d'immunothérapie.....	25
A. Immunothérapie active.....	26
1. Immunothérapie active non spécifique : stimuler la réponse immunitaire globale.....	26
2. Immunothérapie active spécifique : la vaccination thérapeutique.....	27
3. L'immunosénescence : un challenge pour l'immunothérapie active.....	28
4. Les adjuvants utilisés dans les vaccins thérapeutiques pour la MA.....	28
a. Définition d'un adjuvant.....	28
b. Mécanismes d'action des adjuvants.....	29
1) Stimulation de l'immunité innée.....	29
2) Orientation de la réponse immune adaptative (Th1 ou Th2).....	30
c. Types d'adjuvants utilisés dans les vaccins thérapeutiques contre la MA.....	30
d. Les véhicules utilisés dans les vaccins thérapeutiques contre la MA.....	33

1) Les molécules porteuses .....	33
2) Les particules pseudo-virales .....	33
B. Immunothérapie passive.....	34
1. Les anticorps monoclonaux.....	34
a. Rappel : structure et fonction des IgG.....	35
b. Types d'anticorps monoclonaux administrés .....	38
2. Les immunoglobulines intraveineuses.....	39
3. Le transfert adoptif de cellules .....	39
Partie 2 : les immunothérapies en développement clinique dans la MA.....	40
I. Déroulement des essais cliniques pour les immunothérapies en développement dans la MA ..	40
A. Rappel sur les essais thérapeutiques.....	40
1. Essais précliniques.....	40
2. Essais cliniques.....	40
B. Spécificités du protocole des essais cliniques pour les immunothérapies en développement dans la MA .....	41
1. Critères d'inclusion des patients.....	42
a. L'âge avancé.....	42
b. Critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA, du DSM-IV et du NIAA-AA .....	42
c. Score MMSE diminué .....	42
d. Diagnostic différentiel avec la démence vasculaire : score d'ischémie de Hachinski...	43
e. Présence d'une atrophie cérébrale à l'IRM .....	43
f. Présence d'une charge amyloïde ou tau au PET-scan .....	43
2. Critères de jugement.....	44
a. Evaluation de la sécurité des patients.....	44
b. Evaluation de l'engagement des anticorps avec leur cible .....	44
c. Evaluation de l'effet de la vaccination thérapeutique sur le système immunitaire .....	45
d. Evaluation de la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux .....	45
e. Evaluation de l'effet du candidat médicament sur les marqueurs de la MA .....	46
1) Les marqueurs d'imagerie morphologique et fonctionnelle.....	46
2) Les marqueurs biologiques dans le LCS .....	46
f. Evaluation des effets cliniques du candidat médicament sur la MA .....	48
1) Echelles évaluant la cognition .....	48
2) Echelles évaluant l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne .....	49
3) Echelles comportementales .....	50
4) Echelles cliniques globales de la démence.....	51
5) Echelles mesurant la qualité de vie du patient.....	51
II. Immunothérapies anti-A $\beta$ .....	55
A. Intérêt de cibler le peptide A $\beta$ .....	55
1. Le peptide A $\beta$ : constituant principal des plaques amyloïdes .....	55



2. Déséquilibre entre les mécanismes de production et de dégradation du peptide A $\beta$ dans la MA .....	56
a. Dérèglement de la production et de l'agrégation du peptide A $\beta$ <i>via</i> le métabolisme de l'APP .....	56
1) Voie catabolique non-amyloïdogénique du précurseur amyloïde .....	57
2) Voie catabolique amyloïdogénique du précurseur amyloïde.....	57
3) Les gènes responsables d'une surproduction et/ou d'une agrégation accrue du peptide A $\beta$ .....	59
a) Mutations génétiques et formes familiales .....	59
b) Susceptibilité génétique et formes sporadiques.....	59
4) Les facteurs environnementaux favorisant la surproduction et l'agrégation du peptide A $\beta$ .....	60
a) Le cholestérol .....	60
b) Les traumatismes crâniens.....	61
b. Altération des processus de dégradation et de clairance du peptide A $\beta$ .....	61
1) Diminution de la dégradation du peptide A $\beta$ .....	61
2) Diminution de la clairance du peptide A $\beta$ .....	62
c. L'accumulation du peptide A $\beta$ au cœur de l'hypothèse de la cascade amyloïde .....	63
3. Le peptide A $\beta$ : cible de nombreuses stratégies thérapeutiques .....	64
a. Réduire la production du peptide A $\beta$ .....	65
b. Favoriser la clairance du peptide A $\beta$ : les immunothérapies anti-A $\beta$ .....	65
B. Mécanisme d'action des anticorps anti-A $\beta$ .....	66
1. Hypothèse n°1 : l'action directe des anticorps dans le SNC (solubilisation des agrégats A $\beta$ par liaison à l'anticorps ou phagocytose microgliale) .....	67
2. Hypothèse n°2 : l'évier périphérique.....	67
C. Données précliniques des immunothérapies anti-A $\beta$ .....	68
D. Les immunothérapies anti-A $\beta$ en développement clinique pour traiter la MA .....	70
1. Immunothérapie active anti-A $\beta$ ou la vaccination thérapeutique anti-A $\beta$ .....	70
a. Principe de la vaccination thérapeutique dirigée contre le peptide A $\beta$ .....	70
b. Vaccination thérapeutique anti-A $\beta$ développée en clinique pour la MA .....	71
1) Vaccination thérapeutique contre le peptide A $\beta$ entier et méningoencéphalites .....	71
a) Les premières études sur l'AN1792 .....	71
b) AN1792 et méningoencéphalites.....	71
i. Premières observations des méningoencéphalites avec l'AN1792.....	71
ii. Physiopathologie des méningoencéphalites liées à l'AN1792 .....	72
iii. Cause des méningoencéphalites liées à l'AN1792 .....	72
c) Les effets biologiques et cliniques de l'AN1792 sur la MA .....	74
2) Vaccination thérapeutique contre le fragment N-terminal du peptide A $\beta$ : les vaccins de seconde génération.....	74
a) Rationnel du choix de cette cible.....	74
b) Structure des vaccins thérapeutiques anti-A $\beta$ de seconde génération .....	76

i.	Peptides de courte taille (< 8 aa) .....	78
ii.	Epitopes B du peptide A $\beta$ couplés à des épitopes T étrangers .....	78
iii.	Vaccins liposomaux.....	79
c)	Résultats des essais cliniques des vaccins thérapeutiques dirigés contre le fragment N-terminal du peptide A $\beta$ développés dans le traitement de la MA.....	80
i.	Profil de sécurité.....	86
ii.	Immunogénicité et qualité des anticorps produits .....	88
iii.	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA et profil d'efficacité .....	88
iv.	Connaissances acquises lors des essais cliniques sur les vaccins thérapeutiques dirigés contre le fragment N-terminal du peptide A $\beta$ .....	89
3)	Vaccins thérapeutiques contre le fragment C-terminal du peptide A $\beta$ <sub>40</sub> .....	90
a)	Structure des vaccins ciblant le fragment C-terminal.....	91
b)	Résultats des essais cliniques de l'ABvac40 .....	91
c.	Conclusion sur les vaccins thérapeutiques anti-A $\beta$ .....	92
E.	Immunothérapie passive anti-A $\beta$ .....	92
1.	Principe de l'immunothérapie passive dirigée contre le peptide A $\beta$ .....	93
2.	Anticorps monoclonaux anti-A $\beta$ développés en clinique dans la MA .....	94
a.	Structure des anticorps monoclonaux développés en clinique .....	94
b.	Résultats des essais cliniques des anticorps monoclonaux anti-A $\beta$ en développement dans le traitement de la MA.....	96
1)	Profil de sécurité des anticorps monoclonaux ciblant le peptide A $\beta$ et détection d'un risque majeur : les ARIAs .....	109
a)	Premières observations des ARIAs en clinique.....	109
b)	Potentiel mécanisme d'apparition des ARIAs avec les immunothérapies .....	110
c)	Mesures de minimisation du risque d'ARIAs .....	111
i.	Modification des protocoles des essais cliniques .....	112
ii.	Augmentation progressive des doses.....	112
iii.	Réduction de la fonction effectrice et type d'IgG utilisé.....	113
iv.	Cibler des épitopes spécifiques de l'A $\beta$ parenchymal .....	113
v.	Résultats préliminaires de ces mesures.....	114
2)	Pharmacocinétique et engagement avec la cible .....	114
3)	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA et profil d'efficacité.....	115
a)	Anticorps monoclonaux dont les résultats d'études cliniques ne sont pas encore publiés .....	115
b)	Anticorps monoclonaux dont le développement a été arrêté dans le domaine de la MA .....	115
c)	Anticorps monoclonaux dont le développement a été arrêté dans le traitement de la MA (stades symptomatiques).....	117
i.	Solanezumab.....	117
ii.	Crenezumab .....	118
d)	Anticorps monoclonaux dont le développement est toujours en cours dans la MA prodromale et symptomatique .....	118

i.	Gantenerumab.....	118
ii.	BAN2401.....	119
F.	Hypothèses sur les raisons du manque d'efficacité des immunothérapies anti-A $\beta$ .....	120
1.	Manque de sélectivité pour l'espèce la plus toxique du peptide A $\beta$ .....	120
a.	Cibler les plaques amyloïdes : une stratégie inefficace ? .....	120
b.	Des plaques séniles à l'oligomère A $\beta$ .....	121
c.	Toxicité et propagation de l'oligomère A $\beta$ .....	122
d.	Les effets du manque de sélectivité des immunothérapies dans la MA .....	123
1)	Saturation des anticorps monoclonaux par les monomères A $\beta$ .....	123
2)	Augmentation de l'oligomérisation après liaison des anticorps aux fibrilles.....	123
e.	Nécessité de développer des anticorps sélectifs de l'espèce A $\beta$ la plus toxique .....	124
2.	Cibler le peptide A $\beta$ pour ralentir la MA : un objectif vain ?.....	124
III.	Autres cibles possibles des immunothérapies dans le domaine de la MA .....	125
A.	Immunothérapie anti-tau .....	125
1.	Intérêt de cibler la protéine tau.....	125
a.	La protéine tau hyperphosphorylée : constituant principal des DNFs.....	125
b.	La protéine tau à l'état physiologique .....	126
c.	La protéine tau agrégée dans la MA.....	128
1)	Phosphorylation anormale/hyperphosphorylation de la protéine tau et autres facteurs d'agrégation.....	128
2)	Mode de propagation de la tauopathie.....	130
d.	La protéine tau : cible de stratégies thérapeutiques.....	130
1)	Inhiber l'agrégation de la protéine tau.....	131
2)	Stabiliser les microtubules.....	132
3)	Favoriser la clairance des protéines tau pathologiques : les immunothérapies anti-tau .....	132
e.	Mécanisme d'action des anticorps anti-tau .....	133
1)	Hypothèses sur le mécanisme d'action de l'immunothérapie anti-tau .....	133
a)	Hypothèse de la clairance intracellulaire.....	133
b)	Hypothèses de la clairance extracellulaire.....	134
i.	La neutralisation des tauons au moment de leur transmission extracellulaire... ..	134
ii.	Le phénomène de l'évier périphérique .....	134
f.	Données précliniques des immunothérapies anti-tau .....	134
2.	Les immunothérapies anti-tau en développement clinique dans la MA.....	135
a.	Immunothérapie active anti-tau.....	135
1)	Principe de la vaccination thérapeutique dirigée contre la protéine tau .....	135
2)	Vaccins thérapeutiques anti-tau en développement clinique dans la MA .....	136
a)	Structure des vaccins thérapeutiques anti-tau.....	137
i.	Vaccin spécifique des phospho-épitopes de la région C-terminale : l'ACI-35 .	137
ii.	Vaccin ciblant le domaine de liaison aux microtubules : l'AADvac1 .....	137

b)	Résultats des essais cliniques des vaccins thérapeutiques anti-tau en développement dans le traitement de la MA .....	139
i.	Profil de sécurité.....	140
ii.	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA et profil d'efficacité.....	140
b.	Immunothérapie passive anti-tau.....	141
1)	Principe de l'immunothérapie passive dirigée contre la protéine tau.....	141
2)	Immunothérapie passive anti-tau en développement clinique dans la MA .....	142
a)	Anticorps monoclonaux ciblant la forme sécrétée extracellulaire eTau (fragment N-terminal).....	143
b)	Anticorps monoclonaux ciblant la région centrale de la protéine tau.....	144
c)	Anticorps monoclonaux ciblant le domaine de liaison aux microtubules .....	144
d)	Anticorps monoclonaux ciblant des phospho-épitopes de la région C-terminale.....	145
e)	Anticorps monoclonaux ciblant des changements conformationnels.....	145
c.	Conclusion sur les immunothérapies anti-tau.....	145
B.	Immunoglobulines intraveineuses (IgIV).....	146
1.	Intérêt d'utilisation des IgIV dans la MA.....	146
2.	Effets potentiels des IgIV dans la MA.....	146
3.	Résultats des essais cliniques des IgIV dans le domaine de la MA.....	147
a.	Profil de sécurité.....	147
b.	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA et profil d'efficacité.....	147
C.	Immunothérapies ciblant la neuroinflammation.....	148
1.	La neuroinflammation dans la MA.....	148
a.	Preuves de l'implication de la neuroinflammation dans la MA .....	148
b.	De la neuroinflammation aiguë physiologique à la neuroinflammation chronique pathologique.....	149
c.	Causes de la sur-activation de la microglie dans la MA.....	150
2.	Immunothérapies en développement clinique contre la neuroinflammation dans la MA.....	152
a.	Inhibiteurs du TNF- $\alpha$ : l'etanercept et l'infliximab .....	152
b.	Inhibiteur de la protéine C1q du complément : l'ANX005 .....	154
c.	Modulateurs du TREM2 : AL002 et AL003 .....	154
D.	Immunothérapies visant les points de contrôle immunitaire.....	155
E.	Immunothérapies ciblant la réduction du débit sanguin.....	156
IV.	Les limites actuelles de l'immunothérapie anti-MA .....	157
A.	Les limites liées aux immunothérapies.....	158
1.	Le manque de passage de la BHE avec l'immunothérapie passive.....	158
a.	Le manque de passage des anticorps dans le LCS du SNC.....	158
b.	Pistes pour améliorer le passage des immunothérapies dans le SNC.....	158
1)	Anticorps bispécifiques .....	158
2)	Sialylation des anticorps.....	159
3)	Ultrasons focalisés de basse intensité.....	160

4) Technologie d'encapsulation cellulaire.....	160
B. Les limites liées à la conception des essais précliniques et cliniques.....	162
1. Les modèles animaux utilisés dans les essais précliniques .....	162
a. Des modèles animaux transgéniques non prédictifs.....	162
b. Pistes pour améliorer la prédiction des modèles animaux.....	163
2. Les critères d'inclusion des sujets dans les études cliniques sur la MA.....	164
a. Critères d'inclusion pas assez sélectifs de la MA.....	164
b. Pistes pour améliorer les critères d'inclusion des sujets.....	165
3. Les biomarqueurs pour évaluer les effets du candidat médicament sur la MA.....	167
C. Les limites liées à la pathologie : administration trop tardive des immunothérapies et essais préventifs.....	167
1. Essais sur la population MA-AD.....	172
a. DIAN-TU .....	172
b. Essais API-ADAD.....	173
2. Essais sur la population porteuse de la mutation ApoE4 : essai API-APOE4.....	173
3. Essais sur la population atteinte d'une pathologie amyloïde : essai A4 .....	174
4. Les attentes et les espoirs suscités par les essais préventifs .....	174
Conclusion.....	176
Références .....	179
Annexes.....	207

# Liste des figures

---

Figure 1 : Immunité innée et immunité adaptative.....	13
Figure 2 : Activation de la réponse immunitaire .....	15
Figure 3 : Réponse du système immunitaire lors de la détection d'un agent étranger.....	16
Figure 4 : Les paratopes des anticorps reconnaissent les épitopes des antigènes .....	17
Figure 5 : Interaction entre un lymphocyte T et une cellule présentatrice d'antigène.....	18
Figure 6 : Reconnaissance et élimination d'une cellule infectée par un lymphocyte Tc.....	20
Figure 7: Structure des IgG .....	35
Figure 8: Structure des 4 sous-classes d'IgG.....	36
Figure 9 : Interprétation des variations des biomarqueurs dans le LCS au cours de la MA.....	47
Figure 10 : Evolution des biomarqueurs en fonction de la progression de la MA .....	48
Figure 11 : Voies amyloïdogénique et non-amyloïdogénique du métabolisme de l'APP.....	57
Figure 12 : Hypothèse de la cascade amyloïde : séquence des événements pathogènes aboutissant à la MA .....	63
Figure 13 : Approches thérapeutiques ciblant le peptide bêta-amyloïde.....	65
Figure 14 : Possibles mécanismes d'élimination du peptide A $\beta$ par les anticorps spécifiques d'A $\beta$ ....	66
Figure 15 : Mécanisme de l'évier périphérique .....	67
Figure 16 : Principe de l'immunothérapie active anti-A $\beta$ .....	70
Figure 17 : Mécanisme de l'immunisation A $\beta$ induite par les cellules T .....	73
Figure 18 : ARIA-E et ARIA-H observés à l'IRM.....	87
Figure 19 : Principe de l'immunothérapie passive dirigée contre le peptide A $\beta$ .....	93
Figure 20 : Mécanisme d'apparition des ARIAs avec les immunothérapies anti-A $\beta$ .....	111
Figure 21 : Réduction des plaques amyloïdes dans le cerveau grâce à l'aducanumab :.....	116
Figure 22 : Les isoformes 3R et 4R de la protéine tau.....	127
Figure 23 : Physiopathologie de la tauopathie .....	128
Figure 24 : Approches thérapeutiques ciblant la protéine tau .....	131
Figure 25 : Inflammation dans la MA : événements pathologiques et activation de la microglie.....	152
Figure 26 : Vue schématique de l'administration sous-cutanée d'anticorps par la technique d'encapsulation cellulaire .....	161
Figure 27 : Efficacité sur la cognition en fonction du moment d'administration de la thérapie .....	168
Figure 28 : Effets possibles des thérapies en fonction du moment de l'administration .....	169

# Liste des tableaux

---

<i>Tableau 1 : Les différents types d'immunothérapies existantes.....</i>	<i>26</i>
<i>Tableau 2 : Les adjuvants utilisés dans les vaccins thérapeutiques contre la MA : types, mécanismes d'action supposés et effets immunomodulateurs.....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 3 : Echelles classiquement utilisées dans les essais cliniques pour la MA.....</i>	<i>52</i>
<i>Tableau 4: Structure des vaccins thérapeutiques anti-A<math>\beta</math> en développement clinique dans la MA.....</i>	<i>76</i>
<i>Tableau 5: Résultats des essais cliniques des vaccins thérapeutiques anti-A<math>\beta</math> développés dans le traitement de la MA.....</i>	<i>80</i>
<i>Tableau 6 : Structure des anticorps monoclonaux anti-A<math>\beta</math> en développement clinique dans la MA....</i>	<i>94</i>
<i>Tableau 7 : Résultats des essais cliniques des anticorps monoclonaux anti-A<math>\beta</math> développés dans le traitement de la MA.....</i>	<i>97</i>
<i>Tableau 8 : Nombre de sujets répartis par groupe de doses dans la phase IIb testant l'anticorps monoclonal BAN2401.....</i>	<i>119</i>
<i>Tableau 9 : Structure des vaccins thérapeutiques anti-tau en développement clinique dans la MA..</i>	<i>136</i>
<i>Tableau 10 : Résultats des essais cliniques des vaccins thérapeutiques anti-tau en développement dans le traitement de la MA.....</i>	<i>139</i>
<i>Tableau 11 : Structure des immunothérapies passives anti-tau en développement clinique dans la MA.....</i>	<i>142</i>
<i>Tableau 12: Essais préventifs des immunothérapies pour la MA.....</i>	<i>170</i>

## Liste des annexes

---

<i>Annexe 1 : les stades de la maladie d'Alzheimer .....</i>	<i>208</i>
<i>Annexe 2 : Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer d'après le NINCDS-ADRDA.....</i>	<i>212</i>
<i>Annexe 3 : Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer d'après le DSM-IV.....</i>	<i>214</i>
<i>Annexe 4 : Echelle MMSE.....</i>	<i>216</i>
<i>Annexe 5 : Score d'ischémie de Hachinski.....</i>	<i>221</i>
<i>Annexe 6 : Echelle iADL .....</i>	<i>223</i>



## Liste des abréviations et acronymes

---

<b>A<math>\beta</math>O</b>	:	Oligomère A $\beta$
<b>Ac</b>	:	Anticorps
<b>ACC</b>	:	Angiopathie Amyloïde Cérébrale
<b>Acm</b>	:	Anticorps monoclonaux
<b>ADAD</b>	:	<i>Autosomal Dominant Alzheimer's Disease</i>
<b>ADAS-Cog</b>	:	<i>Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive subscale</i>
<b>ADCOMS</b>	:	<i>Alzheimer Disease Composite Score</i>
<b>ADCS-ADL</b>	:	<i>Alzheimer Disease Cooperative study – Activities of Daily Living Severe scale</i>
<b>ADL</b>	:	<i>Activities of Daily Living</i>
<b>Ag</b>	:	Antigène
<b>AMM</b>	:	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>API</b>	:	<i>Alzheimer Prevention Initiative</i>
<b>APP</b>	:	Protéine Précurseur de l'Amyloïde
<b>ARIA</b>	:	<i>Amyloid-Related Imaging Abnormalities</i>
<b>ARIA-E</b>	:	<i>ARIA-Edema/Effusions</i>
<b>ARIA-H</b>	:	<i>ARIA-Hemosiderosis</i>
<b>BCR</b>	:	Récepteur des Cellules B
<b>BHE</b>	:	Barrière Hémato-Encéphalique
<b>CAM</b>	:	Complexe d'Attaque Membranaire
<b>CDK</b>	:	Kinase Dépendante des Cyclines
<b>CDR</b>	:	<i>Clinical Dementia Rating</i>
<b>CGIC</b>	:	<i>Clinical Global Impression of Change</i>
<b>CLR</b>	:	<i>C-Type Lectin Receptor</i>
<b>CPA</b>	:	Cellule Présentatrice d'Antigène
<b>DAD</b>	:	<i>Disability Assessment of Dementia</i>
<b>DAMP</b>	:	<i>Danger Associated Molecular Pattern</i>
<b>DIAN</b>	:	<i>Dominantly Inherited Alzheimer Network</i>
<b>DNF</b>	:	Dégénérescence neurofibrillaire
<b>DS</b>	:	<i>Dependence Scale</i>
<b>DSM-IV</b>	:	<i>Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders – IV</i>

<b>EQ-5D</b>	:	<i>EuroQol 5-Dimension questionnaire</i>
<b>ECE</b>	:	Enzyme de Conversion en Endothéline
<b>ECG</b>	:	Electrocardiogramme
<b>EEG</b>	:	Electroencéphalogramme
<b>EI</b>	:	Effet indésirable
<b>ELISA</b>	:	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
<b>EMA</b>	:	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FAQ</b>	:	<i>Functional Activities Questionnaire</i>
<b>FcR</b>	:	Récepteur Fc
<b>FcRn</b>	:	<i>Neonatal Fc receptor</i>
<b>FDA</b>	:	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FU</b>	:	<i>Follow-up</i>
<b>GDS</b>	:	<i>Global Deterioration Scale</i>
<b>GWAS</b>	:	<i>Genome-Wide Association Study</i>
<b>IADL</b>	:	<i>Instrumental Activities of Daily Living</i>
<b>ICAM</b>	:	<i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
<b>IDE</b>	:	Enzyme dégradant l'insuline
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	:	Interféron-gamma
<b>IgG</b>	:	Immunoglobuline
<b>IL-2</b>	:	Interleukine-2
<b>ILC</b>	:	<i>Innates Lymphoid Cells</i>
<b>IM</b>	:	Intramusculaire
<b>iPSCs</b>	:	<i>Induced Pluripotent Stem Cells</i>
<b>KLH</b>	:	<i>Keyhole Limpt Hemocyanin</i>
<b>LB</b>	:	Lymphocyte B
<b>LCS</b>	:	Liquide Cérébro-Spinal
<b>LRP-1</b>	:	<i>Lipoprotein Receptor-related Protein-1</i>
<b>LT</b>	:	Lymphocyte T
<b>LTc</b>	:	Lymphocytes cytotoxiques
<b>Ly</b>	:	Lymphocyte
<b>MA</b>	:	Maladie d'Alzheimer
<b>MAP</b>	:	<i>Microtubule-Associated Proteins</i>
<b>MA-AD</b>	:	Maladie d'Alzheimer Autosomique Dominante

<b>ME</b>	:	Méningoencéphalite
<b>MMSE</b>	:	<i>Mini-Mental State Exam</i>
<b>MoCA</b>	:	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
<b>NEP</b>	:	Néprilysine
<b>NF-L</b>	:	<i>Neurofilament Light chain</i>
<b>NFT</b>	:	Enchevêtrement neurofibrillaire
<b>NIA-AA</b>	:	<i>National Institute on Aging and Alzheimer's Association</i>
<b>NINCDS-ADRDA</b>	:	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease Related Disorders Association</i>
<b>NK</b>	:	<i>Natural Killer</i>
<b>NHP</b>	:	<i>Non Human Primate</i>
<b>NLR</b>	:	<i>NOD-Like Receptors</i>
<b>NM</b>	:	Non mesuré
<b>NOD</b>	:	<i>Nucleotid-binding Oligomerization Domain protein</i>
<b>NP</b>	:	Non publié
<b>NPI</b>	:	<i>Neuropsychiatric Inventory</i>
<b>NPR</b>	:	Patients non-répondeurs
<b>NTB</b>	:	<i>Neuropsychological Test Battery</i>
<b>ODN-CpG</b>	:	<i>Oligodeoxynucleotides CpG</i>
<b>OCTA</b>	:	<i>Optical coherence tomographic angiography</i>
<b>PAMPs</b>	:	<i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
<b>PET</b>	:	<i>Positron Emission Tomography</i>
<b>pH</b>	:	Potentiel Hydrogène
<b>PHF</b>	:	<i>Paired helical filaments</i>
<b>PICALM</b>	:	Protéine d'assemblage de la clathrine liant le phosphatidylinositol
<b>PR</b>	:	Patients répondeurs
<b>PRR</b>	:	<i>Pattern Recognition Receptor</i>
<b>PSP</b>	:	<i>Paralysie supranucléaire progressive</i>
<b>QOL-AD</b>	:	<i>Quality of Life – Alzheimer Disease</i>
<b>RAGE</b>	:	<i>Receptor for Advanced Glycation End products</i>
<b>RLR</b>	:	<i>RIG-I-Like Receptors</i>
<b>SC</b>	:	Sous-cutané

<b>SN</b>	:	Système Nerveux
<b>SNC</b>	:	Système Nerveux Central
<b>SUVr</b>	:	<i>Standardized uptake value ratio</i>
<b>Syk</b>	:	Spleen tyrosine kinase
<b>TCL</b>	:	Troubles Cognitifs Légers
<b>TEP</b>	:	Tomographie à Emission de Positons
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	:	<i>Transforming Growth Factor beta</i>
<b>TLR</b>	:	<i>Toll-Like Receptor</i>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	:	<i>Tumour Necrosis Factor-alpha</i>
<b>TREM2</b>	:	<i>Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2</i>
<b>TTT</b>	:	Traitement
<b>VCAM</b>	:	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i>
<b>VLA4</b>	:	<i>Very Late Antigen-4</i>

*« Grâce ! Ne vous moquez pas de moi ! Je suis un pauvre vieux radoteur  
de quatre-vingts ans et au delà... pas une heure de plus ni de moins.  
Et, à parler franchement, je crains de n'être pas dans ma parfaite raison...  
Il me semble que je dois vous connaître et connaître cet homme.  
Pourtant, je suis dans le doute ; car j'ignore absolument quel est ce lieu ;  
et tous mes efforts de mémoire ne peuvent me rappeler ce costume ;  
je ne sais même pas où j'ai logé la nuit dernière... Ne riez pas de moi. »*

*William Shakespeare (1605), Le Roi Lear, Acte IV, Scène 7.*

*Première mention connue de la maladie d'Alzheimer.*

# Introduction

---

Décrite pour la première fois en 1906 par Alois Alzheimer, la maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative progressive et complexe qui entraîne un dysfonctionnement des connexions entre les neurones. Cette pathologie est la cause la plus fréquente de démence : elle serait à l'origine de 60 à 70% des cas. Elle se caractérise par l'apparition après 65 ans d'une perte progressive de la mémoire, d'une dégradation de la fonction exécutive, du raisonnement et du comportement ainsi que de troubles de l'orientation dans l'espace et dans le temps. Le patient perd progressivement ses facultés cognitives (troubles du langage, difficulté à réaliser les gestes du quotidien et des tâches complexes ou nouvelles, agnosie). D'autres symptômes peuvent également apparaître : l'anxiété, l'apathie, l'irritabilité ou encore la dépression. A long terme, la MA évolue vers une perte d'autonomie et une altération dramatique de la qualité de vie des patients et des aidants [1] (annexe 1). En 2020, on estime que cette pathologie touchera 1.3 millions de personnes en France et 42 millions dans le monde [2]. Ce nombre devrait doubler tous les 20 ans [3].

Les causes précises de la maladie ne sont pas clairement identifiées, mais les chercheurs ont mis en évidence des circonstances favorisant son développement. La forme sporadique serait notamment liée à des prédispositions génétiques. Par exemple, le gène APOE4, qui intervient dans les mécanismes de réparation neuronale, augmenterait le risque de MA de 3 à 15 fois selon que le patient est hétérozygote ou homozygote [4]. De multiples facteurs environnementaux influencent également la survenue de la forme sporadique, comme l'âge avancé, la prédisposition aux risques vasculaires, le diabète, les troubles lipidiques, l'hypertension artérielle ou encore le tabac [5]. Dans 1 à 2% des cas, la cause de la pathologie est génétique : on parle de forme familiale héréditaire de la MA. Chez ces patients, les symptômes apparaissent plus tôt que dans la forme sporadique : entre 40 et 60 ans, voire même avant [6].

Sur le plan physiopathologique, la MA est caractérisée par l'association de deux lésions neuropathologiques cérébrales : les plaques amyloïdes, qui correspondent à des dépôts fibrillaires extracellulaires de peptides bêta-amyloïdes A $\beta$  associés au recrutement et à l'activation d'astrocytes et de cellules microgliales, et les dégénérescences neurofibrillaires, qui sont des agrégats intracellulaires de protéines tau hyperphosphorylées. Ces amas de protéines se forment lors du processus normal du vieillissement, mais dans les démences de type Alzheimer, elles s'accumulent dans des quantités beaucoup plus importantes. A terme, ces lésions seraient à l'origine d'un dysfonctionnement synaptique et d'une perte neuronale

qui touchent principalement l'hippocampe (siège de la mémoire) et les aires néocorticales. Ces lésions sont généralement accompagnées d'une atrophie cérébrale [7]. Ces atteintes cérébrales sont responsables des symptômes de la MA.

Le diagnostic de la maladie est établi par un médecin spécialiste (neurologue, gériatre ou psychiatre) et repose sur plusieurs éléments [8] :

- Un entretien qui évalue le type et l'origine de la plainte, et reconstitue l'histoire de la maladie avec le patient et son accompagnant, en recherchant le mode de début insidieux et l'évolution progressive des troubles. L'entretien recherche également d'éventuels changements de comportement et un retentissement des troubles sur les activités quotidiennes.
- Un examen clinique du patient, pour apprécier l'état général et cardio-vasculaire, le degré de vigilance (recherche de confusion mentale), les déficits sensoriels (visuels, auditifs) et moteurs pouvant interférer avec la passation des tests neuropsychologiques.
- Un diagnostic différentiel (complication iatrogène, dépression, maladie infectieuse, autres types de démence comme la démence vasculaire ou la démence compliquant la maladie de Parkinson).
- Une évaluation fonctionnelle, psychique et comportementale, ainsi qu'une évaluation neuropsychologique évaluant les fonctions cognitives du patient. Ces évaluations sont réalisées de manière standardisée grâce à des échelles comme le MMSE (*Mini-Mental State Exam*) ou le NPI (*Neuropsychiatric Inventory*).
- Des examens paracliniques spécialisés, notamment une imagerie cérébrale (IRM ou PET-scan) et l'analyse de biomarqueurs présents dans le liquide cérébro-spinal (LCS).

Seul un patient sur deux serait diagnostiqué en France [3].

En dépit des recherches intensives menées depuis plus d'un siècle, la MA demeure à ce jour incurable et le déclin cognitif qu'elle provoque ne peut être inversé. Toutefois, la prise en charge des patients est essentielle pour ralentir la progression de la maladie et maintenir leur autonomie. Il existe des prises en charge non pharmacologiques destinées à stimuler les capacités cognitives et motrices du malade, et à atténuer l'anxiété, le stress et les changements d'humeur (orthophonie, prise en charge psychologique, ergothérapie, psychomotricité, etc.). Quatre traitements symptomatiques sont également sur le marché, mais ils n'empêchent pas la progression de la maladie : le donépézil (Aricept®), la rivastigmine (Exelon®), la

galantamine (Reminyl®) et la mémantine (Ebixa®). Les trois premières molécules visent à augmenter les concentrations synaptiques de l'acétylcholine, un neurotransmetteur qui permet la transmission de l'information entre certains neurones et qui joue un rôle dans la mémorisation (dans la MA, sa concentration est diminuée). La dernière molécule est un inhibiteur du glutamate, un neurotransmetteur libéré dans la synapse lors de la mémorisation et de l'apprentissage. Dans la MA, le glutamate s'accumule et devient toxique pour les neurones, si bien que la détection du signal nerveux est empêchée. La mémantine permet donc de diminuer la neurotoxicité du glutamate. Bien que l'efficacité de ces traitements soit modeste et temporaire, elle reste réelle. Les proches et les médecins notent une amélioration « modérée mais significative » dans les activités quotidiennes, le langage, le raisonnement et la mémoire. Cependant, en mai 2018, la ministre de la santé a annoncé le prochain déremboursement des médicaments anti-Alzheimer, sur les recommandations de la HAS [9]. Il devient donc urgent de développer de nouveaux traitements efficaces, capables d'empêcher la progression de la MA, et donc la perte de la cognition.

Depuis une vingtaine d'années, la recherche se concentre sur un nouveau type de traitement qui s'impose aujourd'hui comme l'une des approches les plus prometteuses dans le domaine de la MA : les immunothérapies. La plupart d'entre elles sont dirigées contre le peptide bêta-amyloïde et la protéine tau, qui sont au cœur des deux principales lésions de la maladie.



# **Partie 1 : Principe de l'immunothérapie**

---

## **I. Définition de l'immunothérapie**

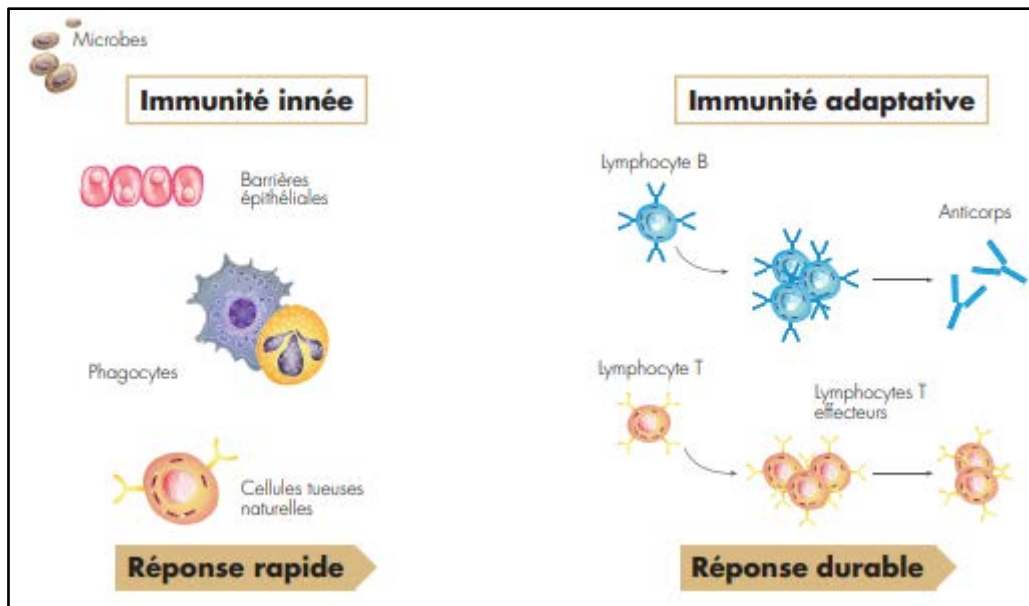
Une thérapie biologique est un traitement à base de substances naturelles ou synthétiques qui changent la manière dont les cellules se comportent. Les thérapies biologiques potentialisent ou au contraire bloquent les réactions naturelles des cellules du corps humain.

L'immunothérapie est un type de thérapie biologique qui désigne une gamme de traitements destinés à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme. Elle est née il y a plus d'un siècle, avec Pasteur et la vaccination antirabique. Dans les années 1970, son champ d'application s'est étendu aux domaines de l'oncologie et des maladies auto-immunes, avec des succès indiscutables depuis les années 2000 [10]. L'implication du système immunitaire dans les maladies neurodégénératives suggère que les immunothérapies présentent également un intérêt majeur dans le traitement de ce type de pathologies. Par exemple, dans la MA, le système immunitaire réagit à l'apparition d'altérations protéiques pathologiques, qui sont à l'origine des lésions cérébrales observées. La stimulation ou le renforcement du système immunitaire par les immunothérapies suscite donc de nombreux espoirs pour les patients atteints de MA. C'est pourquoi cette stratégie fait l'objet de nombreuses recherches depuis les années 2000.

## **II. Rappel sur le système immunitaire**

L'immunité fait référence aux mécanismes de défense naturelle de l'organisme contre des agents étrangers qui sont susceptibles de menacer son bon fonctionnement ou sa survie. L'ensemble des cellules, des tissus et des molécules qui concourent à opposer une résistance aux agents étrangers est appelé système immunitaire. Sur le plan physiologique, le système immunitaire joue un rôle important pour prévenir les infections, éradiquer les infections déclarées et empêcher la prolifération tumorale.

La réponse immunitaire est un mécanisme complexe constitué de deux composantes qui coopèrent étroitement ensemble : une composante dite innée (ou naturelle) et une composante adaptative (ou acquise).



**Figure 1 : Immunité innée et immunité adaptative**  
 © Cercle de Réflexion Immuno-Oncologie, 2017 [11]

#### A. Réponse immune innée ou non spécifique

L'immunité innée est la première barrière de défense sans immunisation préalable. Elle fournit une réponse constitutive d'action immédiate, non spécifique de l'agent pathogène, en attendant que l'immunité acquise devienne opérationnelle. Elle permet une réponse rapide et efficace au lieu de l'agression, aussi bien dans les tissus que dans le sang.

Elle comprend les barrières anatomiques (peau, muqueuses), un pH acide (estomac, peau), des mécanismes cellulaires (cellules à fonction phagocytaire ou lytique, comme les polynucléaires, les lymphocytes Natural Killer (NK) ou les macrophages) et des mécanismes humoraux (sécrétion de cytokines, activation du complément).

Les cellules de l'immunité innée possèdent des récepteurs spécialisés appelés PRR (*Pattern Recognition Receptor*). Ces récepteurs reconnaissent deux types de motifs :

- Les motifs moléculaires associés aux dégâts (DAMPs : *Danger Associated Molecular Pattern*), qui sont des biomolécules de l'hôte pouvant initialiser et perpétuer une réponse inflammatoire à la suite de dégâts cellulaires de nature non infectieuse. Les DAMPs constituent des signaux de danger.
- Les motifs moléculaires associés aux pathogènes et absents des cellules de l'hôte : les PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*). Ces motifs permettent aux cellules de distinguer les antigènes du soi de ceux du non-soi.

Cette reconnaissance de motif permet à un nombre limité de PRR de reconnaître une grande diversité de pathogènes. Cette large capacité de reconnaissance est augmentée par la

diversité des localisations de ces PRR. Les TLR (*Toll-Like Receptors*) et les CLR (*C-Type Lectin Receptors*) sont par exemple situés sur la membrane cellulaire ou endosomale et surveillent le milieu extracellulaire et les compartiments endosomaux. Les RLR (*RIG-I-like Receptors*) et les NLR (*NOD-Like Receptors*) se situent quant à eux dans le cytoplasme : ils scrutent la présence de motifs microbiens ou de signaux de danger au sein du cytoplasme cellulaire [12].

Certains sous-ensembles de NLR comme le NLRP1 ou le NLRP3 sont capable de s'assembler et de s'oligomériser en une structure activatrice de la cascade caspase-1, l'inflammasome, qui conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires. L'inflammasome est responsable de l'activation des processus inflammatoires et peut induire un phénomène de pyroptose, programme de mort cellulaire différent de l'apoptose [13].

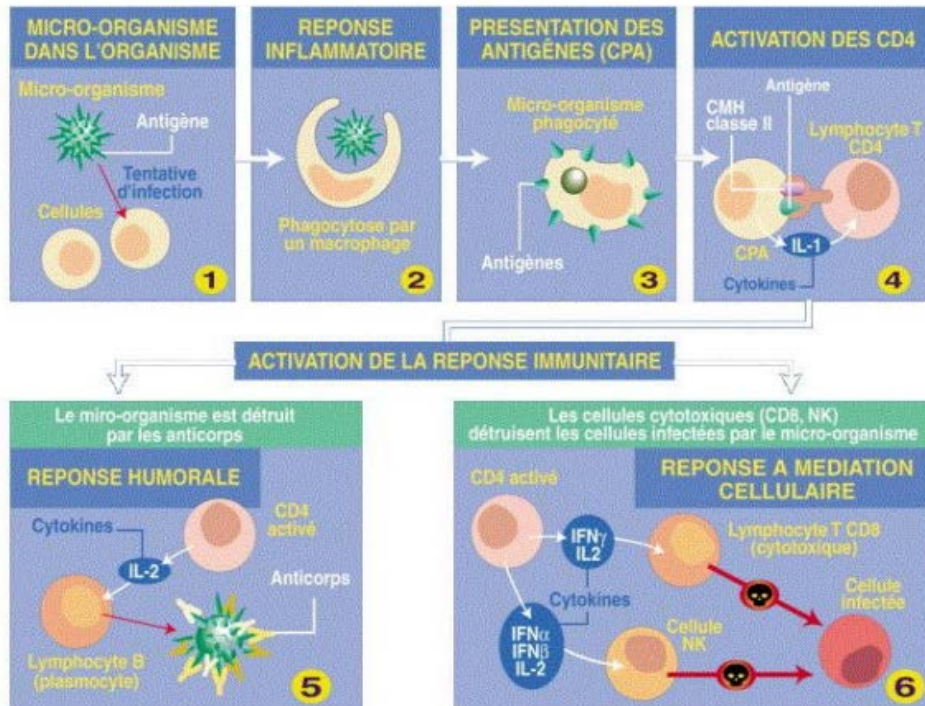
L'activation de la réponse innée constitue la réponse inflammatoire, dont les quatre signes cardinaux sont la rougeur, la chaleur, la douleur et la tuméfaction (œdème).

La réponse inflammatoire s'articule en plusieurs phases :

1. La première phase est tissulaire. Elle est la conséquence de la reconnaissance de motifs pathogéniques (PAMPs) ou de la perception de signaux de danger (DAMPs) par des cellules immunitaires résidentes des tissus.
2. La phase vasculaire correspond au recrutement de cellules immunitaires circulantes sur le site de l'inflammation.
3. La phase effectrice, comprenant la phagocytose puis la migration des cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate, et tissu lymphoïde associé aux muqueuses) et l'activation de la réponse immunitaire adaptative.
4. La dernière phase est celle de la réparation du tissu lésé.

En plus de l'inflammation, le système immunitaire inné est capable d'assurer la défense antivirale en cas d'attaque par un virus. Cette défense est principalement assurée par les interférons de type I (une famille particulière de cytokines), les cellules NK, les ILC (*Innate Lymphoid Cells*) et les cellules dendritiques plasmacytoïdes.

Les actions conjuguées des mécanismes de l'immunité innée peuvent éradiquer certaines infections et tenir en échec d'autres pathogènes jusqu'à ce que la réponse immunitaire adaptative, plus puissante et plus spécifique, intervienne [14].



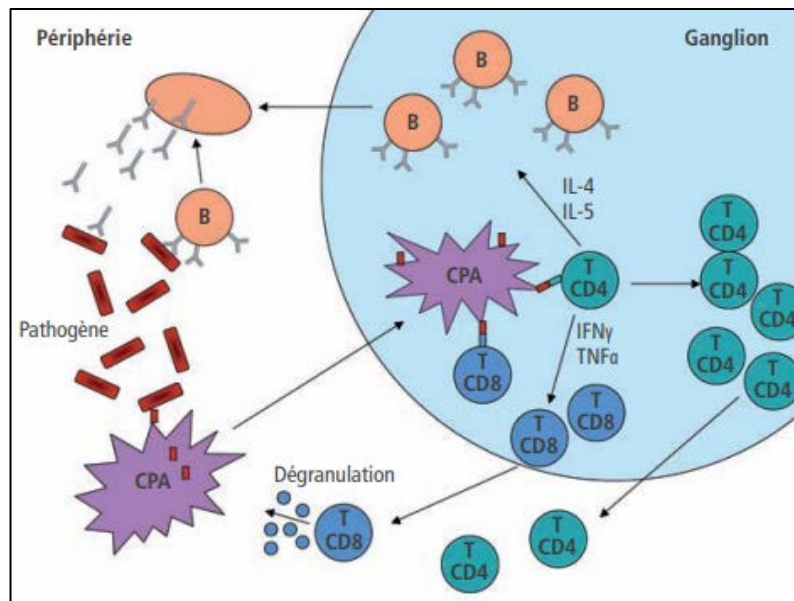
**Figure 2 : Activation de la réponse immunitaire**  
© LEEM 2011 [15]

## B. Réponse immunitaire adaptative ou réponse spécifique

La seconde réponse est qualifiée de réponse immunitaire acquise ou adaptative. Elle est apparue il y a environ 500 millions d'années chez les premiers vertébrés. Dans l'immunité adaptative, les réactions sont spécifiques de l'antigène et les antigènes reconnus sont extrêmement divers. Cette réponse spécifique, de mise en œuvre plus lente, apparaît plus tardivement (après 96h). Un mécanisme de mémoire s'activant lors de la première immunisation permet par la suite une réaction plus rapide et plus puissante contre une deuxième infection.

L'immunité adaptative repose principalement sur deux types de lymphocytes : les lymphocytes B, responsables de l'immunité humorale, et les lymphocytes T, responsables de l'immunité cellulaire.

Les lymphocytes B et T se différencient en cellules effectrices uniquement s'il y a eu un contact avec un antigène étranger capable de déclencher une réponse immunitaire. Ce sont des clones de lymphocytes B ou T exprimant le même récepteur qui sont sélectionnés. Par la suite, ces clones se multiplient (amplification clonale) et se différencient en cellules immunitaires effectrices (plasmocytes, lymphocytes T auxiliaires et lymphocytes T cytotoxiques) [14].



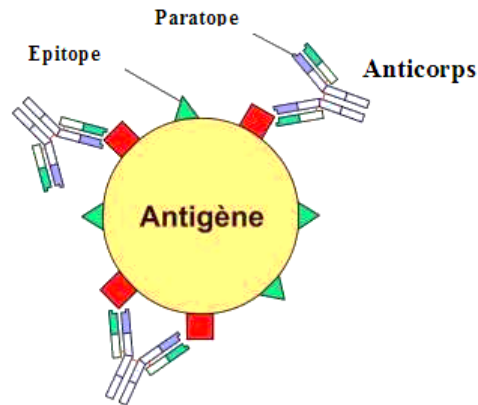
**Figure 3 : Réponse du système immunitaire lors de la détection d'un agent étranger**  
 © Berthelot et coll., 2008 [16]

*Les CPA en circulation dans l'organisme détectent et internalisent les pathogènes. Elles migrent alors dans des ganglions où elles sont capables d'activer des lymphocytes. Les lymphocytes T et B spécifiques du pathogène se multiplient et migrent vers la périphérie. Les lymphocytes B sécrètent alors massivement des anticorps spécifiques du pathogène et les lymphocytes T CD8+ sécrètent des facteurs cytotoxiques.*

### 1. Les lymphocytes B et la réponse à médiation humorale

Les lymphocytes B représentent environ 10% des lymphocytes circulant dans le sang et se développent dans la moelle osseuse. Ils sont responsables de la réponse immunitaire humorale.

La reconnaissance de l'antigène étranger par le BCR (le récepteur de surface des lymphocytes B) entraîne l'activation de ces cellules et une expansion clonale. Une partie de ces cellules subit une maturation en plasmocytes, cellules dédiées à la production massive d'anticorps (de type IgM dans un premier temps puis IgG par la suite). Les anticorps sécrétés sont de la même spécificité que leur BCR. Ces anticorps sont capables de reconnaître et de neutraliser de façon spécifique les antigènes situés à la surface des agents infectieux ou des cellules anormales. L'identification de l'antigène par l'anticorps est rendue possible par la complémentarité entre une partie de l'anticorps (le paratope) et une partie de l'antigène (l'épitope) (figure 4). Un même antigène peut comporter plusieurs épitopes (identiques ou différents) et ainsi induire une réponse immunitaire variée [14].



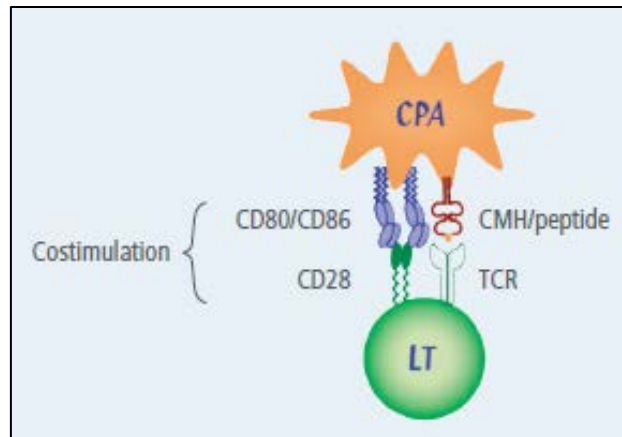
**Figure 4 : Les paratopes des anticorps reconnaissent les épitopes des antigènes**  
 © Yohan, Wikimedia, licence GFDL GNU 1.2

En plus de se différencier en plasmocytes, les lymphocytes B se différencient également en lymphocytes B mémoire, cellules à durée de vie longue qui seront prêtes à réagir rapidement en cas d'une nouvelle attaque par un même antigène.

## 2. Les lymphocytes T et la réponse à médiation cellulaire

Les lymphocytes T représentent environ 80% des lymphocytes circulant dans le sang et se développent dans la moelle osseuse puis dans le thymus (qui sont les deux organes lymphoïdes primaires). Le thymus va détruire la majorité des cellules auto-réactives et des cellules ne reconnaissant pas le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de l'hôte : on parle de sélection thymique.

La plupart des lymphocytes T sont responsables de la réponse immune cellulaire. Ils ont une morphologie similaire à celle des lymphocytes B : ils sont tous deux capables de reconnaître spécifiquement des antigènes *via* leur immunorécepteur situé sur leur membrane plasmique (BCR ou TCR). Cependant, contrairement au BCR du lymphocyte B qui se lie à l'antigène natif, le TCR ne reconnaît l'antigène que lorsqu'il lui est présenté sous forme de peptide associé à une molécule du CMH. Ce sont les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui captent et dégradent l'antigène protéique en peptide, puis qui les associent aux molécules du CMH. Le TCR reconnaît le peptide antigénique présenté par les molécules du CMH à la surface des CPA. Les CPA peuvent être des monocytes, des macrophages, des cellules dendritiques ou des lymphocytes B. Ce sont ces complexes CMH/peptide antigénique qui sont reconnus par le TCR des lymphocytes T, et la reconnaissance simultanée de molécules de co-stimulation exprimées à la surface de la CPA (comme le CD80/CD86 et CD28) permet l'activation de des lymphocytes T [14].



**Figure 5 : Interaction entre un lymphocyte T et une cellule présentatrice d'antigène**  
 © Berthelot et coll., 2008 [16]

*La CPA présente un peptide antigénique par l'intermédiaire du CMH et induit une activation lymphocytaire par l'association à un signal de costimulation via la voie CD80/CD86-CD28.*

En plus de leur récepteur TCR, les lymphocytes T possèdent d'autres marqueurs, permettant de distinguer deux sous-populations principales : les LT CD8+ et les LT CD4+.

a. Les lymphocytes T CD4+

Les lymphocytes T qui possèdent des marqueurs CD4 peuvent se transformer en lymphocytes T mémoire (cellules à durée de vie longue qui gardent dans l'organisme le souvenir de l'antigène), en lymphocytes T à activité régulatrice ou encore en lymphocytes T auxiliaires. Les lymphocytes T CD4+ n'interagissent qu'avec des molécules de CMH de classe II. Les molécules du CMH II présentent les peptides antigéniques produits à l'extérieur de la cellule, correspondant soit à des agents pathogènes, soit à des corps apoptotiques. Autrement dit, on considère ici des peptides exogènes provenant du milieu extracellulaire et internalisés par endocytose. L'antigène sera dégradé par le système endolysosomal en peptide de taille variable (entre 12 et 25 acides aminés).

Les lymphocytes T CD4+ auxiliaires activés produisent de nombreuses cytokines, peptides ou protéines qui peuvent elles-mêmes activer de nombreux autres acteurs cellulaires immunitaires. La cytokine la plus fréquemment produite est l'interleukine 2 (IL-2), qui est un puissant facteur de croissance des cellules T.

Les lymphocytes T auxiliaires activés et proliférant peuvent se différencier en plusieurs sous-types, les deux principaux étant les cellules Th1 et Th2. Ces sous-types sont définis en fonction des cytokines spécifiques qu'ils produisent [14].

### 1) Les lymphocytes Th1

Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> de type Th1 sécrètent majoritairement de l'interféron-gamma (IFN- $\gamma$ ), du *Tumour Necrosis Factor*-alpha (TNF- $\alpha$ ) et de l'interleukine-2 (IL-2). Ils jouent un rôle central dans l'immunité cellulaire. Les cytokines produites par les cellules Th1 activent les macrophages et stimulent la phagocytose, favorisent la destruction intracellulaire des micro-organismes, facilitent la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et causent les réactions inflammatoires. Les cellules Th1 participent notamment à la génération de lymphocytes T cytotoxiques (LTc), qui ont une activité phagocytaire intense.

Cependant, cette réponse anti-infectieuse Th1 peut aussi être à l'origine des lésions immunopathologiques tissulaires, notamment lors d'une infection chronique. Ces cellules sont également impliquées dans les maladies auto-immunes comme l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, le diabète auto-immun ou l'arthrite rhumatoïde, qui résulteraient d'une activation incontrôlée d'effecteurs Th1 spécifiques d'antigènes du « soi » [17].

### 2) Les lymphocytes Th2

Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> de type Th2 sécrètent majoritairement des IL-4, IL-5 et IL-13. Les cytokines produites par les lymphocytes Th2 stimulent l'immunité humorale en favorisant la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes.

Cependant, les Th2 peuvent aussi favoriser les maladies allergiques [18].

### 3) La balance Th1/Th2

L'inflammation peut emprunter les voies Th1 ou Th2. Il a été démontré que le développement des sous-populations Th1 et Th2 était mutuellement antagoniste : l'IFN- $\gamma$  (la « signature » des Th1) bloque le développement des Th2 *via* l'inhibition de la production d'IL-4 (« signature » des Th2) et réciproquement. Une amplification positive s'établit donc pour une des deux sous-populations, avec comme conséquence une polarisation fonctionnelle de la réponse immune en fonction des cytokines présentes dans le micro-environnement cellulaire [14].

#### b. Les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> cytotoxiques

Les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> n'interagissent qu'avec les molécules de CMH de classe I. Les molécules du CMH I présentent les peptides antigéniques produits dans la cellule,



correspondant soit aux antigènes du soi (protéines tumorales), soit aux antigènes provenant de virus mais synthétisés par la cellule. Autrement dit, on considère ici des peptides endogènes provenant du cytoplasme. Les molécules antigéniques sont dégradées par le protéasome en peptides de taille bien définie (9 acides aminés).

Les lymphocytes T CD8+ sont les principaux acteurs de la réponse immune cellulaire. Les LT CD8+ naïfs doivent être activés pour se différencier en LT CD8+ cytotoxiques (LTc). Leur activation dépend de signaux reçus en provenance de deux partenaires cellulaires : les cellules dendritiques et les LT CD4+ Th1.

Les lymphocytes cytotoxiques ou LTc provoquent la mort des cellules présentant des antigènes étrangers (dans le cas d'une infection virale ou d'autres agents pathogènes intracellulaires), ou des antigènes du soi anormaux en terme qualitatif et/ou quantitatif (par exemple, dans le cas d'une cellule tumorale). La destruction des cellules se produit *via* deux mécanismes :

- Le LTc libère des protéines (perforines) capables de créer des pores dans la membrane des cellules cibles à éliminer. Le milieu extracellulaire (eau) pénètre alors dans la cellule, qui meurt par éclatement. C'est la cytolyse.
- Le LTc libère des molécules chimiques capables de se fixer sur certains récepteurs de la cellule à éliminer. Ces molécules constituent un message qui va stimuler la mort de la cellule par apoptose (mort cellulaire programmée) [14].

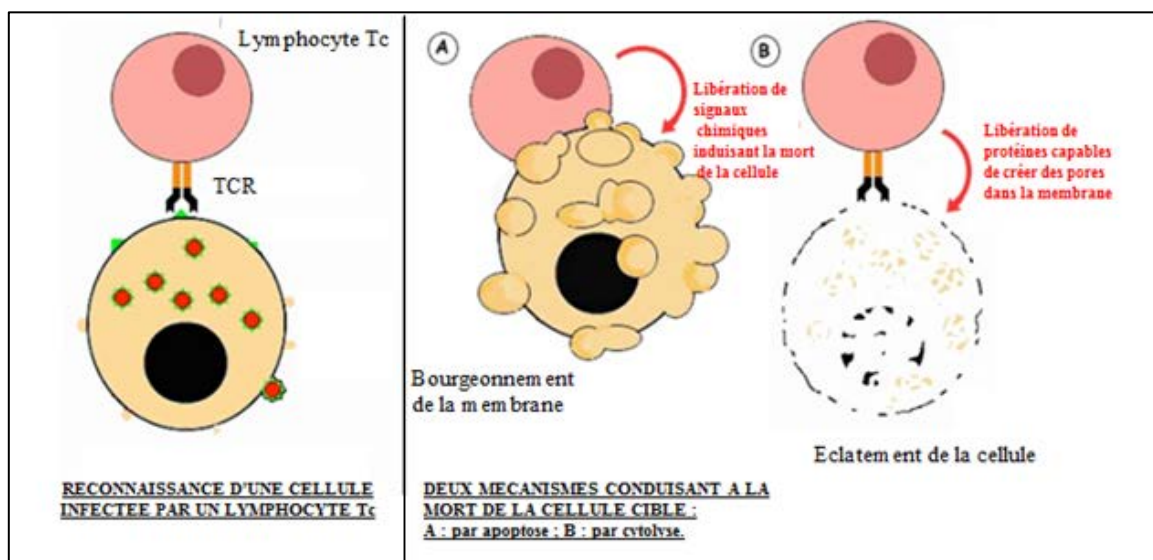


Figure 6 : Reconnaissance et élimination d'une cellule infectée par un lymphocyte Tc  
© Fabrice Morales, 2014

### C. La réaction immunitaire

Lors d'une infection, les CPA reconnaissent localement des composés antigéniques *via* leurs TLR ; elles produisent des facteurs chimiotactiques et des cytokines, attirant et activant les autres cellules immunitaires. Les CPA migrent également au niveau des organes lymphoïdes secondaires afin de présenter les antigènes aux lymphocytes naïfs B et T.

Une fois activés, les lymphocytes expriment à leur surface membranaire des molécules d'adhérence leur permettant le passage des barrières endothéliales et la migration au site d'inflammation. De plus, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> amplifient la réponse en apportant des signaux de stimulation aux lymphocytes B et T CD8<sup>+</sup>. S'ils produisent des cytokines de type Th1 (comme l'IFN- $\gamma$  ou le TNF- $\alpha$ ), les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> induisent plutôt des réponses pro-inflammatoires activant les lymphocytes T CD8<sup>+</sup>. Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> de type Th2 (produisant les cytokines IL-4, IL-5 ou IL-10) activent quant à eux une réponse humorale. Les plasmocytes sécrètent alors massivement des anticorps. La fixation des anticorps sur les antigènes active la cascade du complément, entraînant la cytolyse de l'agent pathogène. Les cellules phagocytaires possédant des récepteurs aux immunoglobulines peuvent alors capter et internaliser les amas anticorps/antigènes. Ces cellules possèdent également des récepteurs aux molécules du complément, ce qui permet l'opsonisation de l'antigène par les protéines du complément (l'opsonisation favorise la phagocytose). On constate ici que l'immunité acquise coopère avec l'immunité innée.

Une réaction immunitaire est donc complexe. Elle implique plusieurs types cellulaires différents qui interagissent en synergie afin d'éliminer les pathogènes de l'organisme. La réponse immunitaire est enfin freinée lors de la disparition des antigènes, et des boucles de rétrocontrôle cytokiniques induisent la mort des effecteurs cellulaires. Cependant, une partie des lymphocytes T et B activés survivent, induisant le phénomène de mémoire [14].

### D. Spécificités de la neuro-immunologie

Les règles qui régissent le fonctionnement du système immunitaire au niveau du système nerveux (SN) sont différentes de celles qui régissent le fonctionnement du système immunitaire global.

Le cerveau a longtemps été considéré comme un organe « privilégié » d'un point de vue immunologique [19]. L'immunoprivilège désigne les sites de l'organisme qui sont capables de tolérer l'introduction d'antigènes sans provoquer une réponse immunitaire inflammatoire.

Les greffes de tissu sont par exemple généralement reconnues comme des antigènes par l'organisme et donc attaquées par le système immunitaire, alors qu'elles peuvent survivre plus longtemps sans rejet dans les sites de privilège immun. L'immunoprivilège semble être une adaptation dans l'évolution, destinée à protéger des structures vitales qui pourraient être lésées lors d'un phénomène inflammatoire. Ces phénomènes de tolérance « naturelle » peuvent se concevoir compte tenu du rôle unique du système nerveux central (SNC), qui doit être protégé d'une réaction inflammatoire mal contrôlée qui risquerait de compromettre ses fonctions.

Cependant, le cerveau possède bien son propre système de défense. La réponse immune du SN est donc particulière. Elle est caractérisée par :

- La barrière hémato-encéphalique (BHE) et ses jonctions serrées, qui empêchent la transmigration des cellules du système immunitaire périphérique ;
- Une absence de drainage lymphatique du SNC ;
- Une diminution de la présentation antigénique, liée à une faible expression de molécules du CMH et de molécules de co-stimulation sur les cellules du cerveau et les cellules endothéliales des capillaires, ainsi qu'à une pauvreté en CPA professionnelles ;
- La sécrétion de cytokines immunosuppressives sécrétées par les cellules gliales (comme le TGF- $\beta$ ) ;
- Un environnement qui favorise les réponses de type Th2.

### 1. Barrière hémato-encéphalique

Sur le plan anatomique, il existe une barrière physique entre le sang et le SNC : il s'agit de la barrière hémato-encéphalique (BHE), qui est composée de cellules endothéliales spécialisées. Elles forment des capillaires non fenêtrés, car elles sont reliées par des jonctions serrées qui limitent le trafic macromoléculaire et cellulaire entre le sang et le parenchyme cérébral. Outre l'existence de jonctions serrées, on note la présence d'un transport vésiculaire important, une forte activité mitochondriale et l'absence de canaux transendothéliaux. Ces particularités rendent compte de l'absence de passage des molécules hydrosolubles et/ou des molécules de fort poids moléculaire depuis le sang vers le parenchyme cérébral, si ce n'est pas un transport actif. Ainsi, la barrière est imperméable aux protéines et à la plupart des cellules immunes. D'autre part, les cellules endothéliales n'expriment pas ou peu les molécules du CMH et les intégrines, rendant ainsi difficile le contact entre les cellules immunocompétentes et la BHE.

C'est seulement lors d'une inflammation que certaines cellules immunes sont capables de s'immiscer au travers de la barrière. L'inflammation, *via* la sécrétion de cytokines caractéristiques comme le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 et l'IFN- $\gamma$ , induit l'expression de molécules d'adhésion (ICAM, VCAM) et de CMH de classe II par les cellules endothéliales. Ces molécules attirent les neutrophiles et permettent le passage des monocytes et des lymphocytes dans le SN inflammé. Les lymphocytes T activés sont ainsi capables de diapédèse à travers la BHE par adhésion, grâce à leurs intégrines, en particulier les  $\alpha$ 4-intégrines comme VLA4, capable de se lier à VCAM. Lorsqu'il est activé, n'importe quel lymphocyte T exprimant VLA4 peut lier ses molécules d'adhésion à l'endothélium de la BHE et le franchir [20].

## 2. Drainage lymphatique du SNC

Au contraire des organes périphériques, le liquide intercellulaire issu des cellules cérébrales n'est pas drainé vers les ganglions lymphatiques par un système individualisé. Il n'y a pas de circuit lymphatique dans le SNC et il y a donc *a priori* une absence de drainage des antigènes cérébraux vers les ganglions périphériques.

En réalité, cette notion a été battue en brèche par les travaux de différents auteurs mettant en évidence l'existence d'un drainage du liquide intercellulaire cérébral, et donc des antigènes cérébraux, vers les ganglions profonds [21]. Le passage (même de grosses molécules comme l'albumine) a pu être démontré, et ce de façon importante, puisque jusqu'à 40% de l'albumine injectée dans le cerveau de différents animaux a été retrouvée quelques heures après dans les ganglions cervicaux profonds. Environ 50% du volume total du LCS va ainsi transiter *via* les ganglions cervicaux [22]. De plus, l'injection intracérébrale de telles protéines induit une réponse immunologique au sein des ganglions, en particulier par la formation d'anticorps spécifiques, démontrant la fonctionnalité d'un réseau de drainage lymphatique, même si celui-ci n'est pas conventionnel.

## 3. Faible expression des molécules du CMH et de co-stimulation

Même si le SN présente des particularités anatomiques empêchant en son sein un trafic leucocytaire important, un tel trafic reste néanmoins tout à fait possible pour des cellules activées. D'autre part, la présentation d'antigènes du SNC est elle aussi possible dans les ganglions cervicaux profonds. Dans ce cas, si la présentation d'antigènes est possible, on peut se demander pourquoi une greffe de tissu étranger n'est pas rejetée avec une réponse pro-inflammatoire dépendante des lymphocytes T.

Une partie de la réponse tient probablement à la nature des cellules présentatrices résidentes du SNC : les cellules microgliales. Ces cellules sont des macrophages d'origine myéloïde ; elles forment la principale défense immunitaire active du SNC. Elles font partie de la famille des cellules gliales, qui forment l'environnement des neurones. Les cellules gliales assurent le maintien de l'homéostasie, produisent la myéline et jouent un rôle de soutien et de protection du tissu nerveux en apportant les nutriments et l'oxygène, en éliminant les cellules mortes et en combattant les pathogènes. En plus de la microglie, trois autres types principaux de cellules gliales existent : les astrocytes, les oligodendrocytes et les cellules de Schwann. Les cellules microgliales ont la particularité d'avoir une expression faible de molécules de CMH et de co-stimulation qui sont indispensables pour la gestion de la réponse T. L'absence de facteur de co-stimulation entraîne ainsi l'apoptose lymphocytaire lors de la présentation d'antigènes. Cependant, en condition inflammatoire, l'expression de telles molécules est rapidement inductible sur ces cellules, qui retrouvent alors des caractéristiques classiques de CPA.

D'autre part, aucune des cellules du SNC, qu'elles soient gliales ou neuronales, n'expriment de façon constitutive les molécules du CMH de classe I ou II, rendant donc impossible dans le cerveau sain la reconnaissance antigénique par les lymphocytes T. En revanche, si le niveau d'expression des CMH est faible dans le parenchyme nerveux, certaines zones en sont riches : c'est le cas des macrophages dans les espaces périvasculaires, dans les méninges et les plexus choroïdes qui expriment fortement ces molécules, ce qui en fait des CPA potentielles. La présence de cellules présentatrices professionnelles dans certaines zones du SN pourrait expliquer que les greffes introduites dans les plexus choroïdes (qui secrètent le LCS) ou au niveau des méninges (enveloppes conjonctives qui séparent le crâne de l'encéphale) soient rejetées, à la différence de celles qui sont réalisées dans le parenchyme nerveux [23] - [25].

Il est à noter que la mort électrique des neurones s'accompagne de l'arrêt de la répression de l'expression des molécules du CMH. Les cellules gliales environnantes expriment alors des CMH de classe II et les neurones des CMH de classe I.

#### 4. Sécrétion de facteurs solubles et membranaires immunosuppresseifs

Il existe au sein du SNC un ensemble de molécules participant à la régulation immunitaire, qu'elles soient solubles ou membranaires. Des facteurs solubles comme le TGF- $\beta$  et l'IL-10, sécrétés par la microglie, participent à "l'immunodépression" naturelle du SNC

en diminuant l'expression des molécules de classe II et donc la prolifération des lymphocytes T et B. Il est à noter que les cellules du SNC expriment certains marqueurs comme le ligand de Fas, capable d'induire l'apoptose des lymphocytes T pénétrant dans le SNC, et participent ainsi à la régulation de la réaction inflammatoire [16].

### 5. Echappement du système

Malgré les mécanismes de protection mis en place dans le SN, une certaine réponse immune peut rapidement se mettre en place dans le SN infecté. Son ampleur est moindre qu'en périphérie et elle se caractérise par une réponse de type Th2 qui n'aboutit pas à la clairance de l'infection. L'absence de contrôle de l'infection peut alors induire soit la mort de l'hôte, soit l'installation d'une infection chronique ou latente.

Le privilège immun peut être complètement annulé lors de certaines infections du SN. Il s'agit des infections qui relarguent des antigènes viraux dans le LCS ou qui infectent les méninges. Dans ce cas, les antigènes viraux sont capturés par les cellules présentatrices professionnelles des méninges ou des plexus choroïdes (cellules dendritiques ou macrophages périvasculaires) ou drainés par le LCS vers les ganglions cervicaux [23], [26]. La présentation par les cellules dendritiques permet l'installation d'une réponse immune classique orientée vers un profil Th2, qui peut aboutir à la clairance des cellules infectées, soit pas cytotoxicité (à condition que les cellules infectées expriment des molécules de CMH de classe I fonctionnelles), soit par la sécrétion de substances antivirales comme l'IFN- $\gamma$  [27] - [28].

## **III. Les différents types d'immunothérapie**

Il existe deux types d'immunothérapie : l'immunothérapie active et l'immunothérapie passive. L'immunothérapie active peut être spécifique (vaccination thérapeutique dirigée contre les cellules, protéines ou peptides à éliminer) ou non spécifique (administration de cytokines, d'IgIV ou d'adjuvants immuns pour stimuler de manière globale les défenses immunitaires). L'immunothérapie passive inclut quant à elle le transfert adoptif de cellules (cellules CAR-T) et l'administration d'anticorps monoclonaux. Les anticorps monoclonaux peuvent être dirigés contre les cellules, protéines ou peptides à éliminer ou contre des points de contrôle du système immunitaire. Au niveau de leur structure, les anticorps monoclonaux peuvent être nus, conjugués ou bispécifiques.

**Tableau 1 : Les différents types d'immunothérapies existantes**

Immunothérapie active		Immunothérapie passive
Spécifique	Non spécifique	
<b>Vaccination thérapeutique</b>	<b>Cytokines</b> Adjuvants immuns	<b>Anticorps monoclonaux</b> <b>IgIV</b> Transfert adoptif de cellules

\* En gras figurent les immunothérapies développées dans la MA.

### A. Immunothérapie active

L'immunothérapie active implique la mobilisation du système immunitaire du patient pour mettre en place une réponse spécifique ou non spécifique vis-à-vis de l'antigène cible. La mise en place de la réponse immunitaire implique un délai (de quelques jours à quelques semaines) entre le début de la thérapie et l'apparition d'une réponse immunitaire.

#### 1. Immunothérapie active non spécifique : stimuler la réponse immunitaire globale

L'immunothérapie active non spécifique consiste à stimuler le système immunitaire de façon peu spécifique, très large, en espérant l'équiper pour qu'il puisse se défendre plus efficacement contre les pathogènes.

Ce type d'immunothérapie s'est rapidement appuyé sur une famille de molécules produites par notre organisme, les cytokines. Ces molécules solubles participent au fonctionnement du système immunitaire. Synthétisées par certaines cellules en réponse à un signal, elles agissent à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction. Augmenter le nombre ou l'action de ces molécules est une stratégie utilisée pour renforcer la réponse immunitaire. La thérapie la plus connue est celle de l'interféron (IFN), qui est utilisée pour certaines leucémies, lymphomes et même pour traiter et contrôler des maladies comme la sclérose en plaques et l'hépatite [29].

L'immunothérapie active non spécifique peut également s'appuyer sur l'administration d'adjuvants immuns. D'ordinaire associées à un antigène, ces substances immunomodulatrices peuvent aussi être administrées seules car elles permettent d'activer le système immunitaire et de stimuler la réponse immune innée en envoyant à l'hôte un signal de danger.

C'est l'approche la plus ancienne en immunothérapie, mais elle reste peu explorée dans la MA. En effet, bien que la stimulation non spécifique du système immunitaire puisse être très efficace, elle peut également provoquer des effets indésirables importants. On peut par exemple observer la survenue de troubles auto-immuns suite à l'administration d'IFN- $\gamma$  (troubles de la thyroïde, lupus systémique, troubles hématologiques, néphrite, colites, pneumonie, troubles dermatologiques inflammatoires, etc.) [30]. Ces effets secondaires sont probablement liés à la non spécificité de ces substances. Un type d'immunothérapie plus spécifique et plus ciblé a donc été développé pour optimiser la réponse immune locale et limiter la survenue d'effets secondaires.

## 2. Immunothérapie active spécifique : la vaccination thérapeutique

La vaccination thérapeutique est un type d'immunothérapie active spécifique. Les vaccins thérapeutiques ne visent pas à prévenir la survenue d'une maladie, comme les vaccins préventifs, mais sont conçus pour traiter (ou aider à traiter) une pathologie déjà présente. Le but de la vaccination thérapeutique est de stimuler une réponse immunitaire de l'hôte (et notamment une réponse en anticorps) spécifiquement dirigée contre les cellules, protéines ou peptides anormaux visés.

L'antigène vaccinal est capable d'activer les cellules B et T, ce qui se traduit par l'induction de cellules B spécifiques de l'antigène qui prolifèrent et se différencient en plasmocytes sécrétant des anticorps ou des cellules B mémoires. La réponse vaccinale des cellules T est générée en parallèle de celle des cellules B, par interaction avec les cellules dendritiques activées. La majorité des vaccins est capable d'activer les LT CD4+. Les réponses cellulaires Th1 et Th2 induisent la différenciation des cellules B (Th2) ou des lymphocytes cytotoxiques (Th1). La voie empruntée est dépendante de la nature de la réaction inflammatoire initiale et des adjuvants. Elle conditionne l'efficacité de la réponse adaptative ultérieure. La propriété la plus importante des vaccins est leur capacité à induire la production d'anticorps neutralisants, dépendante des cellules T. Les anticorps neutralisants sont des anticorps qui se lient à l'antigène sur un épitope critique pour la fonction de l'antigène. L'anticorps exerce une action de neutralisation en empêchant l'interaction Ag/cible cellulaire et donc l'action de l'agent pathogène sur sa cible [31].

La vaccination thérapeutique est l'une des thérapies les plus étudiées dans la MA. Ces vaccins peuvent être conçus à partir de protéines, de fragments protéiques ou encore de cellules, qui vont jouer le rôle d'antigène. Dans le domaine de la MA, les principaux



antigènes choisis sont le peptide A $\beta$  et la protéine tau, constitutifs des deux lésions majeures de cette pathologie. La reconnaissance de l'antigène entraîne une réponse immunitaire qui active les lymphocytes T et/ou la production d'anticorps pour éliminer les cellules porteuses de ces mêmes antigènes. Cette stratégie permet donc de programmer le système immunitaire du patient afin qu'il élimine lui-même les cellules ou protéines anormales.

### 3. L'immunosénescence : un challenge pour l'immunothérapie active

En comparaison avec le développement d'un traitement classique, une complexité supplémentaire s'ajoute pour l'immunothérapie active en développement dans la MA. L'immunogène lui-même n'est pas la molécule qui entraîne l'effet thérapeutique : ce sont les anticorps induits par la vaccination qui sont les agents actifs. Le vaccin dépend donc du système immunitaire du patient pour générer ces anticorps. Or, la grande majorité des personnes souffrant de pathologies neurodégénératives est âgée et donc immunosénescente, c'est-à-dire que leur vieillissement a induit une perte marquée de l'efficacité du système immunitaire [32]. La réponse innée et la réponse adaptative sont toutes deux touchées par ce phénomène (réduction du nombre de lymphocytes B et T naïfs, diminution subséquente de la production d'anticorps spécifiques, etc.).

Ainsi, alors qu'il est facile d'obtenir une forte immunité après vaccination d'une population jeune, il est plus difficile d'obtenir une réponse similaire dans une population âgée, cible du vaccin contre la MA. Il est donc important d'approfondir nos connaissances des mécanismes immunologiques chez la personne âgée, pour assurer une production adéquate d'anticorps ou pour identifier les patients qui peuvent (ou ne peuvent pas) bénéficier de ce type d'immunothérapie.

C'est également pour cette raison que les vaccins contre la MA doivent contenir des adjuvants et/ou des systèmes de délivrance optimaux, afin de maximiser la réponse en anticorps et contrer les effets de l'immunosénescence [33].

### 4. Les adjuvants utilisés dans les vaccins thérapeutiques pour la MA

#### a. Définition d'un adjuvant

L'adjuvant (du latin *adjuvāns*, qui aide) est une substance qui améliore la réponse immunitaire contre l'antigène contenu dans le vaccin, bien que cette substance n'ait pas en elle-même de vertu antigénique. Cette co-administration est rendue nécessaire par

l'immunosénescence des populations cibles, mais elle est également indispensable pour les vaccins en général. En effet, de nombreuses molécules étrangères sont peu ou pas immunogènes. Les peptides sont particulièrement concernés par ce problème : même s'ils contiennent les épitopes adéquats, il manque un agent capable d'amplifier et d'orienter la réponse immune spécifique sans en être la cible. La présence d'un adjuvant est donc plus qu'une « aide », elle est obligatoire pour obtenir des anticorps contre un peptide antigénique et donc une réponse immunitaire efficace. L'adjuvant permet d'activer le système immunitaire et de stimuler la réponse immune innée en envoyant à l'hôte un signal de danger.

Certains adjuvants immuns jouent également un rôle de véhicule : en plus d'activer directement les cellules de l'immunité en se liant à différents récepteurs (propriétés immunostimulantes), ils contiennent l'antigène et déterminent la façon dont il sera présenté au système immunitaire [34].

## b. Mécanismes d'action des adjuvants

### 1) Stimulation de l'immunité innée

La plupart des adjuvants immunostimulants sont des ligands des PRR, bien que certains agissent en activant des cytokines, qui sont des composants clés de l'immunité innée, ou en stimulant directement l'activation de récepteurs innés par des toxines.

Certains adjuvants comme les sels d'aluminium (considérés comme les adjuvants de choix), les adjuvants à base d'émulsion (le MF59) ou les adjuvants particuliers insolubles agissent *via* un mécanisme de relargage progressif : les antigènes et les adjuvants sont séquestrés au niveau du site d'injection et sont libérés au cours du temps pour stimuler les CPA comme les macrophages, et en particulier les cellules dendritiques.

Les adjuvants favorisent également une meilleure phagocytose des antigènes par les CPA, *via* la reconnaissance des PAMPs de l'adjuvant par les PRR présents sur les CPA. Ils permettent notamment de compenser l'absence de PAMPs dans les vaccins inactivés. La liaison des complexes antigènes-adjuvants sur un PRR active la cellule porteuse de ce récepteur (le plus souvent, une cellule dendritique), ce qui déclenche sa maturation et lui permet de présenter efficacement l'antigène aux lymphocytes T, après association à une molécule du CMH. De plus, la liaison d'un PAMP sur son PRR induit la sécrétion de cytokines et chimiokines proinflammatoires, eux-mêmes responsables de l'activation des cellules endothéliales et de l'initiation de la phase vasculaire de la réponse inflammatoire. La

sécrétion de ces cytokines et chimiokines conduit également à la maturation, différenciation et prolifération des cellules dendritiques, macrophages, cellules NK, LT et LB [35] - [36].

En résumé, l'activation des PRR déclenche une première vague d'immunité innée nécessaire à l'élaboration d'une réponse immune efficace et de longue durée induite par les anticorps et les cellules B et T.

Comme nous l'avons vu précédemment, certains PRR sont membranaires ou localisés à la surface des vésicules (TLR et CLR) et d'autres se situent dans le cytoplasme (les NLR et les RLR) des CPA. Différents adjuvants pourront cibler différents PRR et ainsi déclencher la réponse initiale du système immunitaire inné, qui déclenche et contrôle la réponse du système immunitaire adaptatif.

## 2) Orientation de la réponse immune adaptative (Th1 ou Th2)

Un adjuvant efficace ne doit pas seulement renforcer la réponse immune, mais aussi orienter cette réponse en fonction de la pathogénèse propre à chaque infection. Chaque adjuvant est d'abord caractérisé par sa capacité à activer sélectivement les lymphocytes T auxiliaires (CD4+) de type Th2 ou Th1, qui correspondent aux deux grandes voies que peut emprunter la réponse immune (humorale et cellulaire) [34].

### c. Types d'adjuvants utilisés dans les vaccins thérapeutiques contre la MA

Plusieurs types d'adjuvants sont utilisés dans les vaccins en développement contre la MA. Leurs mécanismes d'action supposés et leurs effets sur la réponse immune sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 2 : Les adjuvants utilisés dans les vaccins thérapeutiques contre la MA : types, mécanismes d'action supposés et effets immunomodulateurs**

Adjuvants	Type d'adjuvant	Mécanismes d'action supposés	Effets sur la réponse immune
Sels d'aluminium [36]	Sels minéraux	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relargage progressif</li> <li>- Activation de l'inflammasome</li> <li>- ↑ production chimiokines/cytokines locales</li> <li>- ↑ recrutement des cellules (monocytes, macrophages) et différenciation des macrophages en CD</li> <li>- ↑ capture et présentation de l'Ag par les CD</li> </ul>	<p>Stimulation de la réponse en anticorps (réponse Th2)</p> <p>Peu ou pas de réponse immune cellulaire (Th1)</p>
MF59 [36]	Emulsion huile dans eau (squalènes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relargage progressif</li> <li>- Activation de l'inflammasome</li> <li>- ↑ production chimiokines/cytokines locales</li> <li>- ↑ recrutement des cellules (monocytes, macrophages) et différenciation des CD</li> <li>- ↑ capture de l'Ag qui forme avec l'adjuvant des gouttelettes qui sont phagocytées par les CD</li> </ul>	<p>Stimulation de la réponse en anticorps et LT cytotoxiques (réponse Th1 et Th2 mixte)</p>
QS-21 [37]	Saponines pures extraites de l'écorce de <i>Quillaja saponaria molina</i> , un arbre d'Amérique du Sud (substances d'origine essentiellement végétale qui sont des agents tensioactifs amphipathiques)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Activation de l'inflammasome</li> <li>- ↑ production chimiokines/cytokines</li> <li>- ↑ capture (ici, cholestérol-dépendante et non récepteur-dépendante) et présentation de l'Ag par CD</li> <li>- Toxicité : réactogénicité locale liée à l'hydrolyse spontanée de son domaine acyle qui rend l'adjuvant instable et limite son efficacité, complique les processus de formulation et de stockage</li> </ul>	<p>Stimulation de la réponse en anticorps et LT cytotoxiques (réponse Th1 et Th2 mixte)</p>
ODN CpG [38]	Dérivés microbiens	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Motifs CpG reconnus de façon spécifique par les récepteurs TLR-9 qui sont exprimés à la surface des Ly B et des CD plasmocytoïdes</li> <li>- ↑ production chimiokines/cytokines locales</li> <li>- Activation des macrophages et des cellules NK</li> </ul>	<p>Stimulation de la réponse en anticorps et des cellules T cytotoxiques (Th1)</p>

Adjuvants	Type d'adjuvant	Mécanismes d'action supposés	Effets sur la réponse immune
ISCOMATRIX™ (ISCOM) [39]	<p>Formulation particulaire (complexe composé de fractions purifiées de saponine, de cholestérol et de phospholipides qui, combinées ensemble, forment une structure vésiculaire d'environ 40 à 50 nm de diamètre, adoptant l'aspect d'une cage).</p> <p>Sert également de système de délivrance (véhicule)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ production chimiokines/cytokines</li> <li>- Activation des macrophages et des cellules NK</li> <li>- Activation et migration des neutrophiles</li> <li>- Facilite la translocation de l'Ag au cytosol</li> <li>- ↑ présentation Ag par CD</li>   <li>- Interaction saponine/cholestérol pour former des pores dans les membranes cellulaires : protège la saponine de l'hydrolyse, ce qui stabilise cet adjuvant et réduit les effets toxiques de la saponine</li>   <li>- + propriétés de délivrance</li> </ul>	<p>Stimulation de la réponse en anticorps et des cellules T cytotoxiques (Th1 et Th2 mixte)</p>
Liposome [40] [41]	<p>Vésicules phospholipidiques artificielles constituées d'une ou plusieurs bicouches lipidiques concentriques renfermant un compartiment aqueux.</p> <p>Sert également de système de délivrance (véhicule)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ recrutement des cellules immunitaires (monocytes, macrophages, cellules NK)</li> <li>- ↑ présentation Ag par CD</li>   <li>- + propriétés de délivrance</li> </ul>	<p>Stimulation de la réponse humorale et cellulaire grâce à une meilleure présentation de l'Ag.</p> <p>Orientation vers une réponse Th1 ou Th2 en fonction du diamètre du liposome :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤ 115 nm : Th2</li> <li>- ≥ 225 nm : Th1</li> </ul>

#### d. Les véhicules utilisés dans les vaccins thérapeutiques contre la MA

##### 1) Les molécules porteuses

Dans certains cas, les molécules ou fragments antigéniques choisis sont de courte taille : ils ne sont donc que peu immunogènes. On les couple alors à une molécule porteuse, dans le but de permettre à l'organisme de fabriquer des anticorps en quantités suffisantes. L'ensemble forme un vaccin conjugué.

Ces molécules permettent de favoriser une réponse immunitaire plus intense, plus durable et plus précoce car elles sont capables de fournir les déterminants antigéniques (épitopes T) nécessaires à l'activation des lymphocytes T auxiliaires et de présenter aux cellules B productrices d'anticorps une densité élevée d'antigènes.

Les molécules porteuses qui présentent un large spectre d'épitopes T ont une plus grande chance d'être reconnues, comme par exemple la protéine KLH (*Keyhole Limpet Hemocyanin*). Cette protéine stimule une réponse en lymphocytes T auxiliaires Th2. Elle a également pour rôle de présenter aux cellules B productrices d'anticorps une densité élevée d'antigènes dans leur conformation native [42]. Une autre option consiste à utiliser des molécules porteuses qui s'appuieraient sur la mémoire immunologique déjà existante du patient (comme les toxines tétaniques ou diphtériques détoxifiées, dans le cas où le patient aurait préalablement été vacciné contre le tétanos ou la diphtérie [43]).

Ce type de molécule se révèle d'autant plus intéressant pour les individus sénescents, dont le répertoire en lymphocytes T est diminué [44].

##### 2) Les particules pseudo-virales

L'utilisation de particules pseudo-virales pour présenter l'antigène est également un moyen d'améliorer l'immunogénicité des vaccins. Les particules pseudo-virales reproduisent l'organisation et la conformation de virus natifs authentiques : elles sont donc reconnues facilement par le système immunitaire. Comme elles sont exemptes de matériel génétique viral, elles ne sont pas infectieuses et sont incapables de se reproduire [45]. Les particules pseudo-virales utilisées dans les vaccins contre la MA sont des bactériophages Q $\beta$ , un virus qui infecte la bactérie *Escherichia coli*.

Ces particules sont efficaces pour induire des anticorps (immunité humorale) mais n'induisent pas d'immunité cellulaire.

## B. Immunothérapie passive

Contrairement à l'immunothérapie active, dans laquelle une protéine ou un peptide est injecté pour stimuler la production d'anticorps endogènes spécifiques, l'immunothérapie passive consiste à injecter directement des anticorps dans l'organisme, dirigés contre des antigènes spécifiques de certaines cellules afin de les éliminer. Comme elle n'active pas le système immunitaire, l'immunothérapie passive a une durée d'efficacité limitée et nécessite donc des administrations répétées. Cependant, l'administration directe de ces anticorps pourrait permettre un contrôle plus direct sur l'étendue de la réponse immune déclenchée, en comparaison à l'immunothérapie active. L'utilisation de ce type d'immunothérapie est également un moyen de contourner la problématique de l'immunosénescence.

Plusieurs types d'immunothérapies passives existent : les anticorps monoclonaux (nus, conjugués ou bispécifiques, avec pour cible soit directement la cellule, protéine ou peptide à éliminer, soit un point de contrôle du système immunitaire), les immunoglobulines intraveineuses et le transfert adoptif de cellules.

### 1. Les anticorps monoclonaux

Dans des conditions physiologiques, les anticorps font partie de la famille des immunoglobulines (Ig), qui sont des glycoprotéines produites par les plasmocytes en réponse à un immunogène.

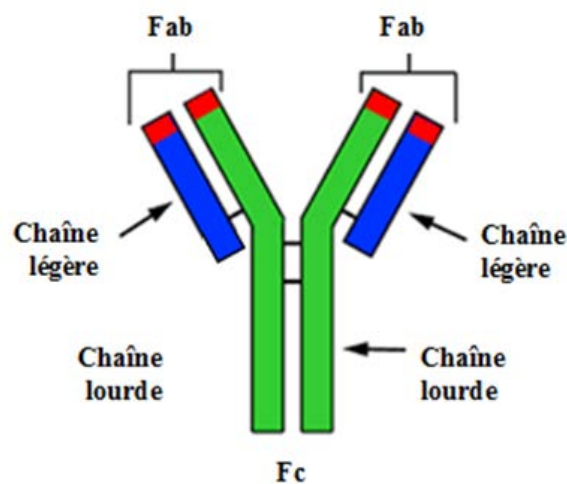
Dans le domaine de la MA, ce sont principalement des anticorps monoclonaux spécifiques des peptides ou protéines à éliminer qui sont administrés au patient. Ce type d'anticorps est obtenu par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire issue d'un seul plasmocyte que l'on appelle le clone. Les anticorps monoclonaux sont capables de reconnaître un seul type d'épitope sur un antigène donné. Ils sont par définition tous identiques. On les distingue des anticorps polyclonaux, qui correspondent à un mélange d'anticorps reconnaissant différents épitopes sur un antigène donné, chaque idiotype étant sécrété par un clone de plasmocytes différent.

Le répertoire des anticorps thérapeutiques est par nature infini, d'où une infinité de cibles thérapeutiques potentielles, avec pour seule limite la nécessité que ces cibles soient présentes dans les milieux extracellulaires ou à la surface des cellules. Dans la MA, les anticorps monoclonaux sont généralement dirigés contre le peptide AB ou la protéine tau.

Il existe 5 types d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM, IgD et IgE). A l'heure actuelle, les anticorps développés dans la MA sont tous des IgG. Les caractéristiques pharmacologiques de ces biomédicaments (mécanismes d'action, propriétés pharmacocinétiques) sont similaires à celles des immunoglobulines endogènes [14].

a. Rappel : structure et fonction des IgG

Les IgG sont les immunoglobulines majoritaires dans le sérum humain : elles représentent 70% à 80% des immunoglobulines sériques. Fabriquées lors d'un contact avec un antigène, elles sont considérées comme les principales immunoglobulines responsables de la défense immunitaire humorale.



**Figure 7: Structure des IgG**  
© E.M. Collins, 2001

Les IgG sont des monomères composés de deux chaînes lourdes  $\gamma$  et de deux chaînes légères, reliées entre elles par des ponts disulfures. Ils adoptent classiquement la forme d'un « Y » (figure 7).

On distingue quatre sous-classes d'IgG (IgG1 à IgG4) possédant des chaînes lourdes différentes ( $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ,  $\gamma_3$ ,  $\gamma_4$ ). Les sous-classes diffèrent également par le nombre de ponts disulfures et la longueur de la région charnière (figure 8).



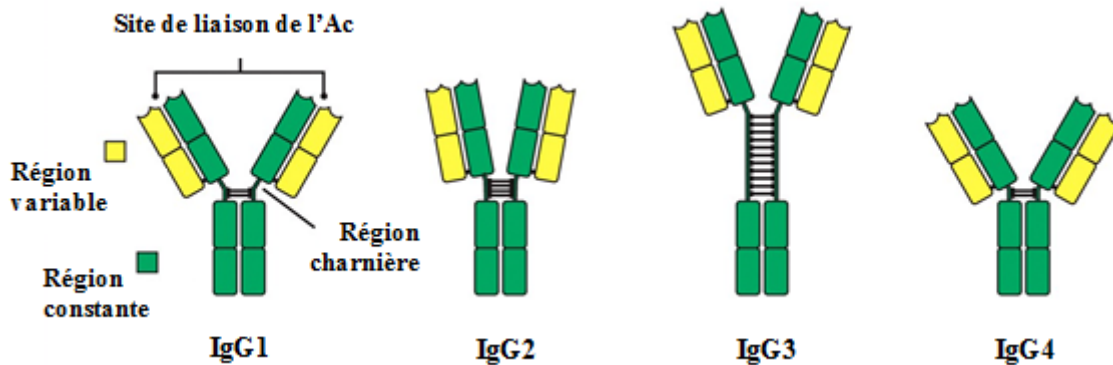


Figure 8: Structure des 4 sous-classes d'IgG  
© Garland Science, 2009

Les IgG possèdent deux entités :

- une entité structurelle : la région **Fab**, où l'on trouve le paratope de l'anticorps capable de reconnaître l'épitope de l'antigène. La région Fab est la portion qui se lie de manière réversible à un antigène spécifique. La liaison à l'antigène est la première fonction des anticorps qui, en tant que telle, peut assurer une protection de l'hôte : on parle de **neutralisation**, qui permet de bloquer les effets biologiques délétères de l'antigène et de faciliter son élimination par des mécanismes effecteurs. Les IgG sont bivalentes car elles possèdent deux bras Fab, capables de se lier chacun à l'épitope d'un antigène. Les anticorps sont capables de se lier à une grande variété de substances antigéniques (sucres, lipides, protéines, produits chimiques...) mais un bras Fab donné ne reconnaîtra qu'un seul épitope, même si ce dernier peut être partagé par plusieurs antigènes (on parle alors de réaction croisée d'un anticorps avec un autre antigène).
- une entité fonctionnelle : la région **Fc** (fragment cristallisable), qui porte les fonctions effectrices des immunoglobulines :
  - ◆ **L'opsonisation** : la liaison de l'anticorps à une substance pathogène ou étrangère conduit à opsoniser cette substance et à faciliter son absorption et sa destruction par les cellules phagocytaires. Les cellules phagocytaires comme les macrophages, les monocytes ou encore les cellules dendritiques ont un récepteur de surface capable de lier le fragment Fc des IgG, le FcγR. Les récepteurs FcγR diffèrent par leur affinité pour le fragment Fc et par leur répartition cellulaire (FcγRI, FcγRII et les FcγRIII). Des sous-classes d'IgG se fixent mieux que d'autres aux récepteurs Fc : les IgG2 et IgG4 se lient moins bien aux récepteurs

Fc que les IgG1 et IgG3. Suite à la formation du complexe immunitaire Ac/Ag, le fragment Fc des IgG est reconnu par des FcγR présents sur les cellules phagocytaires, rendant plus facile la phagocytose des particules antigéniques opsonisées.

- ◆ **La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) :** l'anticorps se fixe sur l'antigène, puis *via* le fragment Fc des IgG, il existe une interaction avec le FcγRIII des cellules effectrices telles que les polynucléaires neutrophiles, les cellules NK ou les macrophages, ce qui provoque la libération de granzymes (sérine-protéases inductrices d'apoptose), de perforines (formant des « trous » dans la membrane de la cellule cible) et ainsi la lyse de la cellule.
- ◆ **L'activation du complément :** l'IgG doit d'abord se fixer sur l'antigène pour découvrir une partie de son fragment Fc, afin de permettre la fixation de la molécule C1q du complément qui activera la voie classique pour détruire les agents du « non soi ». Le système du complément est un ensemble d'une vingtaine de protéines plasmatiques. Ce système agit par une cascade d'activation pour former au final le complexe d'attaque membranaire (CAM) qui permettra au complément d'avoir une action cytolytique sur la cellule cible. Les IgG, qui possèdent un site de fixation pour la protéine C1q, peuvent activer la voie classique du complément avec une efficacité variable selon les sous-classes (IgG3 > IgG1 > IgG2 ; l'IgG4 ne fixe pas le complément). Les IgG sont aussi capables d'activer la voie alterne du complément.
- ◆ La fraction Fc joue également un rôle important dans le métabolisme des immunoglobulines car elle a la capacité de se fixer au récepteur FcRn (*neonatal Fc receptor*), qui joue un rôle clé dans la protection des IgG vis-à-vis du catabolisme des protéines plasmatiques, leur conférant ainsi une demi-vie plus longue que les autres immunoglobulines (à titre d'exemple, la demi-vie des immunoglobulines endogènes de type IgG est d'environ 21 jours, alors que celle des autres sous-types d'Ig est comprise entre 2.5 et 6 jours).

Les régions Fab et Fc de l'immunoglobuline sont reliées entre elles par une région flexible dite « charnière » qui permet des torsions facilitant la fixation de l'anticorps à l'antigène cible localisé dans différents plans de l'espace.

L'action des anticorps monoclonaux repose sur ces quatre mécanismes immunitaires (neutralisation, opsonisation, ADCC et activation du complément) et permet de développer des thérapies ciblées dans de nombreux domaines. Le choix de l'antigène cible est l'élément primordial. Il est guidé principalement par l'importance de la molécule cible endogène dans la physiopathologie de la maladie à traiter, ainsi que d'un compromis entre son efficacité clinique et ses éventuels effets indésirables [14].

b. Types d'anticorps monoclonaux administrés

Il existe plusieurs types d'anticorps monoclonaux thérapeutiques :

- Les anticorps monoclonaux « nus » ou non-conjugués, qui sont administrés seuls. Ce type d'anticorps agit directement sur sa cible, *via* les quatre mécanismes cités ci-dessus. Il s'agit du principal type d'anticorps monoclonal développé dans la MA.
- Les anticorps monoclonaux conjugués : ces anticorps sont couplés à des composés chimiques (toxine, chimiothérapie, agent radio-actif...) par le biais d'un agent de liaison. Dans ce cas, l'anticorps agit directement sur la cible, mais il permet également un relargage sélectif de l'agent conjugué dans la cellule cible. Par exemple, en oncologie, certains antigènes sont exprimés par les cellules cancéreuses mais peu par les cellules saines. Les anticorps monoclonaux reconnaissent ainsi les antigènes spécifiques des cellules cancéreuses et libèrent la substance toxique conjuguée au niveau de ces cellules. A l'heure actuelle, ce type d'anticorps n'est pas développé dans la MA [46].
- Les anticorps monoclonaux bispécifiques : ce sont des anticorps avec deux Fab différents, ce qui implique qu'ils peuvent se lier à deux cibles différentes : les cellules, protéines ou peptides à éliminer, ainsi qu'à un autre type de cellule. Le deuxième Fab peut par exemple se lier à des cellules immunitaires comme les lymphocytes T. L'anticorps, en permettant le rapprochement de la cellule à éliminer et de la cellule immune, facilite ainsi l'élimination des cellules cibles par les lymphocytes T. Les anticorps bispécifiques ne sont pas encore au stade clinique dans la MA mais des stratégies sont actuellement étudiées sur des modèles animaux [47] (voir partie 2, section IV. A. 1. b. 1).

Il est à noter que ces anticorps, qu'ils soient nus, conjugués ou bispécifiques, peuvent cibler directement les cellules néfastes, en ciblant un antigène présent à leur surface, mais ils

peuvent également cibler les points de contrôle du système immunitaire. Ces inhibiteurs de points de contrôle ou « anti-checkpoint » ciblent par exemple des récepteurs inhibiteurs présents à la surface des lymphocytes (CTLA4, PD1) ou leur ligand (PD-L1, ligand de PD1). Les points de contrôle du système immunitaire sont des récepteurs qui interviennent dans la modulation de l'activation des cellules immunitaires afin de limiter la durée et l'intensité de la réaction immune. Par exemple, en oncologie, les cellules tumorales détournent le système des checkpoints à leur avantage pour échapper au système inhibiteur : ils empêchent le déclenchement de réactions immunes. Les anti-checkpoints permettent ici de renverser l'immunosuppression induite par la tumeur. Ce type d'anticorps monoclonal est actuellement en cours d'étude pré-clinique dans la MA [48] (voir partie 2, section III. D).

## 2. Les immunoglobulines intraveineuses

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont des préparations dérivées du plasma de donneurs sains. Elles contiennent l'ensemble des anticorps monoclonaux et polyclonaux présents dans le répertoire humain et sont indiquées comme thérapie de remplacement des protéines plasmatiques chez les patients atteints de pathologies immunodéficientes, ainsi que dans des troubles inflammatoires et immuns, comme le purpura immun thrombocytopénique ou le syndrome de Guillain-Barré [49]. Des préparations déjà commercialisées pour ces indications ont été testées sur des patients atteints de la MA (voir partie 2, section III. B).

## 3. Le transfert adoptif de cellules

Ce type de traitement vise à stimuler le système immunitaire du patient en donnant aux cellules immunitaires l'information dont elles ont besoin pour mieux reconnaître les cellules cibles comme anormales et ainsi pouvoir les attaquer. Pour cela, des cellules immunitaires (le plus souvent autologues) sont sélectionnées, cultivées en laboratoire en grand nombre et éventuellement modifiées génétiquement puis réinjectées dans l'organisme du patient. Il peut par exemple s'agir de lymphocytes T. Dans ce type de traitement, les lymphocytes T prélevés sont génétiquement modifiés pour exprimer des récepteurs spécifiques à leur surface. On parle de récepteurs antigéniques chimériques (CAR en anglais), qui permettront aux cellules modifiées (alors appelées CAR-T) de repérer des antigènes présents sur les cellules tumorales et de détruire spécifiquement ces cellules [50].

A l'heure actuelle, ce type d'immunothérapie n'est utilisé qu'en oncologie.

## **Partie 2 : les immunothérapies en développement clinique dans la MA**

---

### **I. Déroutement des essais cliniques pour les immunothérapies en développement dans la MA**

#### **A. Rappel sur les essais thérapeutiques**

Le développement de tout nouveau médicament est un processus long qui dure une quinzaine d'années car il comporte plusieurs phases successives, indispensables pour identifier les caractéristiques de la molécule, définir la posologie et étudier son efficacité et sa tolérance, avant toute mise sur le marché.

##### **1. Essais précliniques**

Dans un premier temps, le candidat médicament fait l'objet d'essais précliniques, qui permettent d'acquérir les premières connaissances sur le comportement de la molécule, indispensable avant les essais chez l'Homme. Cette étape du développement consiste à évaluer *in vivo* son activité dans des systèmes vivants non humains. Les expérimentations sont menées sur des animaux, des cellules et/ou des tissus.

Au cours du développement préclinique, un grand nombre d'études est effectué afin de qualifier le candidat médicament sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de la toxicologie. Ces études sont constitutives d'une partie du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du futur médicament ; elles répondent à des normes internationales de qualité scientifique et sont étroitement évaluées par les autorités de santé au moment de délivrer l'AMM.

##### **2. Essais cliniques**

Une fois que l'efficacité et la sécurité de la molécule ont été étudiées en préclinique, la molécule passe à l'étape du développement clinique.

Le développement clinique consiste à évaluer, en vue de l'AMM, la sécurité et l'efficacité d'un candidat médicament dans des populations saines ou des populations de personnes atteintes de la maladie pour laquelle le futur médicament est développé. Le déroulement des études cliniques est encadré de manière internationale par des

réglementations qui garantissent le suivi médical étroit et la protection des participants aux études.

Cette phase de développement correspond à la succession de différents types d'études conduites sur l'Homme : les études cliniques de phase I, II et III en amont de l'AMM, constitutives du dossier d'AMM, et les études cliniques de phase IV en aval de l'AMM.

Les études cliniques de **phase I** ont pour but d'étudier la tolérance et la pharmacocinétique de la molécule, c'est-à-dire son devenir dans l'organisme, à savoir les mécanismes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination. Classiquement, les études de phase I se déroulent à de très faibles doses, chez des volontaires sains ou malades, en petits effectifs. Elles durent entre un et deux ans.

Les études cliniques de **phase II** ont pour objectif de déterminer la dose optimale en termes d'efficacité et de tolérance du candidat médicament chez une centaine de personnes malades. Elles durent en général entre deux et trois ans.

Les études cliniques de **phase III** visent à évaluer le rapport bénéfice/risque du nouveau médicament chez un grand nombre de volontaires malades exposés au médicament pendant des durées variables selon la pathologie et le mode d'utilisation du futur médicament. Les participants se comptent en milliers, voire en dizaines de milliers et les études peuvent durer plusieurs années. Il s'agit le plus souvent d'études comparatives entre le candidat médicament et le traitement de référence de la maladie, études au cours desquelles le nouveau produit doit au minimum montrer une équivalence au traitement de référence et au mieux une supériorité par rapport à celui-ci.

Des essais cliniques sont également menés après la mise sur le marché, ce sont les essais cliniques de **phase IV**. Ils permettent le plus souvent d'améliorer les conditions d'utilisation du médicament.

#### B. Spécificités du protocole des essais cliniques pour les immunothérapies en développement dans la MA

L'objectif, les conditions de réalisation et de déroulement de l'essai, les modalités d'inclusion, d'information, de traitement et de surveillance des personnes participant à l'essai et les procédures de recueil des informations sur l'efficacité et la tolérance des médicaments sont définis dans un protocole préétabli.

## 1. Critères d'inclusion des patients

La plupart des immunothérapies dirigées contre la MA sont testées sur des patients atteints du stade léger à modéré de la MA. Les critères les plus souvent utilisés pour sélectionner les sujets atteints de ces stades sont présentés ci-dessous.

### a. L'âge avancé

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative dont le plus grand facteur de risque est l'âge. L'âge est donc le premier critère d'inclusion des patients. Dans les essais cliniques sur les immunothérapies en développement pour la MA, les patients ont entre 50 et 90 ans.

### b. Critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA, du DSM-IV et du NIAA-AA

Les critères diagnostiques issus du groupe de travail NINCDS-ADRDA établis en 1984 sont couramment utilisés pour inclure les patients dans les essais cliniques sur la MA (annexe 2). Ils permettent d'aboutir à un diagnostic possible, probable ou certain. Leur sensibilité est de 80% et leur spécificité est de 70% [51]. La plupart des patients inclus doivent avoir un diagnostic « probable » de MA. Certaines études utilisent également les critères diagnostiques définis par le DSM-IV (annexe 3) ou par le NIA-AA [52].

### c. Score MMSE diminué

Le MMSE (ou *Mini-Mental State Exam*) est l'échelle la plus utilisée pour inclure les patients dans les études. Cette échelle a été introduite en 1975 par Folstein [53] pour identifier les troubles cognitifs. Ce test psychométrique évalue l'orientation temporelle et spatiale, la mémoire immédiate et récente, le calcul mental, la dénomination d'objets usuels, la répétition de mots, la compréhension orale et d'ordres écrits, la structuration et l'intégration de données visuospatiales et l'élaboration du langage écrit, sur un total de 30 points (annexe 4). Le score est d'autant plus faible que le fonctionnement cognitif est altéré. Les niveaux d'atteinte ont été classifiés par Folstein comme nul ( $\geq 27$ ), léger (21 – 26), modéré (11 – 20) et sévère ( $\leq 10$ ). La plupart des études sur les immunothérapies pour la MA incluent des patients qui ont en moyenne un score compris entre 15 et 26 lorsqu'elles portent sur des sujets atteints du stade léger à modéré.

Graphiquement, l'évolution du déclin cognitif dans la MA mesuré par l'échelle MMSE montre une courbe sigmoïdale, suggérant que cette échelle est plus sensible aux changements évolutifs dans les stades modéré à modérément sévère de la maladie [54]. De ce fait, certains auteurs soulignent que ce test cognitif n'est pas sensible pour évaluer tous les stades de la maladie [55]. Aux stades légers de la maladie, le MMSE présente une faible sensibilité pour détecter des changements et à des stades plus sévères, un effet plancher apparaît [56]. De plus, les analyses contextuelles montrent que le MMSE surestime le déclin cognitif chez les personnes ayant un faible niveau d'éducation, et sous-estime ce déclin chez ceux qui ont une formation poussée. Cette échelle n'est donc pas un bon outil de dépistage en pratique courante, mais reste très utile pour mesurer l'évolution du déclin cognitif chez les patients inclus dans les études.

d. Diagnostic différentiel avec la démence vasculaire : score d'ischémie de Hachinski

Le score d'ischémie proposé par Hachinski en 1974 et revu par Rosen (*Rosen Modified Hachinski Ischemic score*) permet d'établir un diagnostic différentiel avec la démence vasculaire (annexe 5). Un score égal ou inférieur à 4 indique que la démence est de type Alzheimer, alors qu'un score égal ou supérieur à 7 signe une démence vasculaire [57]. Seuls les patients ayant un score égal ou inférieur à 4 sont donc inclus dans les études cliniques pour la MA.

e. Présence d'une atrophie cérébrale à l'IRM

Bien que non spécifique de la MA, la présence d'une atrophie cérébrale à l'IRM est très évocatrice de cette pathologie, en particulier dans les régions hippocampiques, où la neurodégénérescence est initialement plus marquée. Ce critère est de plus en plus pris en compte pour inclure les patients dans les essais [58].

f. Présence d'une charge amyloïde ou tau au PET-scan

Le PET-scan (ou tomographie par émission de positon) est une technique d'imagerie fonctionnelle qui permet de mesurer en trois dimensions l'activité métabolique ou moléculaire d'un organe à l'aide d'un produit radioactif injecté au préalable. Dans la MA, le PET-scan permet de visualiser les lésions neuropathologiques caractéristiques de la pathologie : les dépôts amyloïdes (PET-amyloïde) et les dégénérescences neurofibrillaires (PET-tau), en



fonction du traceur injecté au patient. Le PET-amyloïde et le PET-tau sont notamment exprimés en unité SUVr (*Standardized uptake value ratio*). Cet index correspond à la fixation d'un traceur quelconque normalisée par la dose injectée au patient rapportée à la masse du patient. Le SUVr permet de mesurer la charge amyloïde et la charge de protéines tau chez les patients [59]. Comme pour l'IRM, la réalisation d'un PET-scan est également de plus en plus demandée pour inclure les patients dans les essais.

## 2. Critères de jugement

Plusieurs paramètres définis préalablement dans le protocole sont mesurés et surveillés pour mettre en évidence le résultat de l'administration du médicament au patient, que ce soit en termes d'efficacité de la molécule ou de sécurité du patient. On parle de critères de jugement. Toute recherche impliquant la personne humaine nécessite la définition préalable d'un critère de jugement principal de l'essai clinique, accompagné d'un ou plusieurs critères de jugement secondaires.

Le critère de jugement principal est le critère qui va servir à la mise en évidence de l'effet du traitement étudié. Il est unique afin de permettre le contrôle du risque de conclure à tort à l'intérêt du traitement. Du fait de son unicité, le critère de jugement doit être soigneusement choisi et doit correspondre au critère le plus cliniquement pertinent vis-à-vis de l'objectif thérapeutique du traitement sur la maladie. Dans les phases I voire II, le critère de jugement principal vise souvent à évaluer la sécurité et la tolérance du produit, alors que dans les phases III, ce critère se concentre plutôt sur l'évaluation de l'efficacité du traitement.

### a. Evaluation de la sécurité des patients

Le profil de sécurité du candidat médicament peut être évalué grâce à l'étude de plusieurs paramètres mesurés tout au long de l'essai : le registre des effets indésirables survenus durant l'étude, les IRM cérébrales, des examens physiques et neurologiques, une analyse des signes vitaux, de l'ECG, de l'EEG et des analyses biologiques du sang et du LCS.

### b. Evaluation de l'engagement des anticorps avec leur cible

Que ce soient les anticorps produits suite à la vaccination thérapeutique, ou les anticorps monoclonaux injectés dans le cadre de l'immunothérapie passive, il est important d'évaluer l'engagement de ces anticorps avec leur cible pour mesurer leur qualité.

Cet engagement est évalué par le dosage plasmatique de leur cible ( $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$ , tau...). Par exemple, dans le cas d'une immunothérapie ciblant le peptide  $A\beta$ , une diminution des concentrations en peptides  $A\beta$  libres témoignerait d'un engagement des anticorps avec leur cible.

c. Evaluation de l'effet de la vaccination thérapeutique sur le système immunitaire

Dans le cas des immunothérapies actives, qui stimulent le système immunitaire du patient, il est indispensable de mesurer la réponse en anticorps pour évaluer l'immunogénicité du candidat médicament, c'est-à-dire sa capacité à provoquer une réaction immunitaire. Ce paramètre constitue une mesure indirecte de l'efficacité vaccinale. La méthode immuno-enzymatique ELISA est la méthode la plus fréquemment utilisée pour mesurer les titres en anticorps dans le sérum et le LCS.

d. Evaluation de la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux

Dans le cas des immunothérapies passives, il est important d'évaluer le passage des anticorps au travers de la BHE. Cette évaluation est réalisée grâce à la mesure des concentrations des anticorps dans le plasma et dans le LCS.

Des échantillons sanguins sont prélevés très régulièrement tout au long de l'essai pour évaluer la pharmacocinétique des anticorps dans le sang : leur pic de concentration ( $C_{max}$ ), le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale ( $T_{max}$ ), leur aire sous la courbe (AUC), leur demi-vie ( $t_{1/2}$ ), leur clairance systémique (CL) et leur volume de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{ss}$ ) sont ainsi évalués.

La concentration des anticorps est ensuite évaluée dans le LCS. Pour cela, une ponction lombaire est réalisée avant l'administration des anticorps puis après la dernière injection pour évaluer la concentration en anticorps dans le LCS. Le prélèvement est réalisé dans le dos, entre deux vertèbres, sous anesthésie locale. Cet examen n'est pas anodin : il existe des risques de complication et d'effets indésirables (maux de tête, malaise vagal, douleurs au niveau du site de ponction, hématome sous-dural, abcès épidural...). C'est pour cette raison qu'il n'est pas pratiqué aussi souvent que la prise de sang durant les essais cliniques.

La concentration des anticorps dans le LCS permet de calculer avec la concentration des anticorps dans le plasma un ratio plasma:LCS. Ce ratio évalue le passage de la BHE par les anticorps.

e. Evaluation de l'effet du candidat médicament sur les marqueurs de la MA

Pour mesurer les effets biologiques du médicament testé sur la MA, deux principales catégories de marqueurs sont utilisées : les marqueurs d'imagerie morphologique et fonctionnelle, et les biomarqueurs biologiques dans le LCS.

1) Les marqueurs d'imagerie morphologique et fonctionnelle

Concernant l'IRM, une évolution moins importante de l'atrophie cérébrale à la fin de l'essai dans le groupe traité par le candidat médicament (en comparaison au groupe contrôle) témoignerait d'un bénéfice de la molécule.

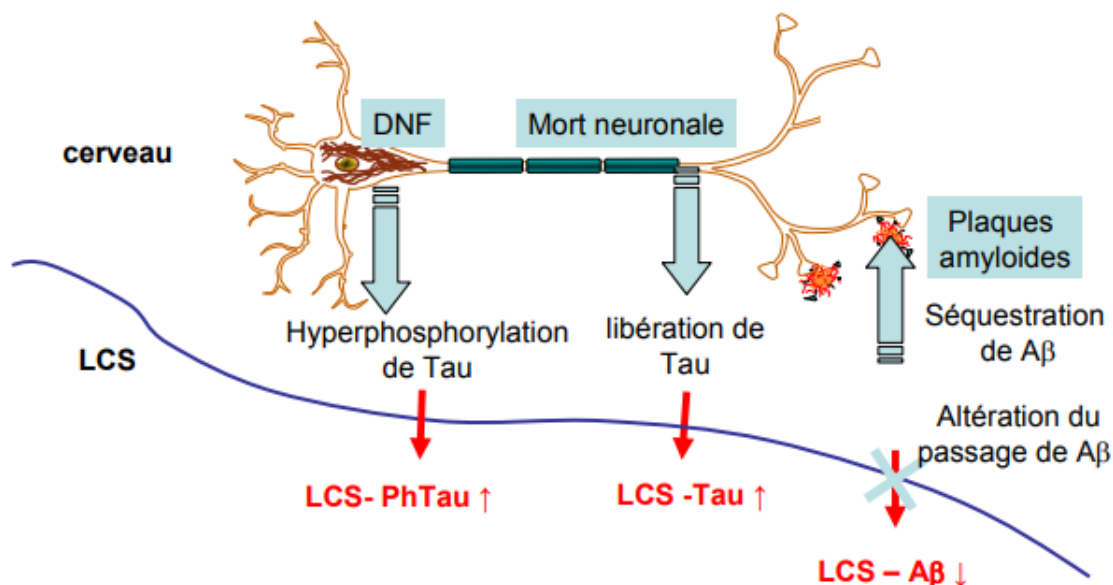
Concernant le PET-scan, une diminution du SUV<sub>r</sub> serait le signe d'un effet bénéfique du traitement administré sur la pathologie amyloïde et/ou tau.

2) Les marqueurs biologiques dans le LCS

Les biomarqueurs du LCS sont mesurés après réalisation d'une ponction lombaire dans des conditions standardisées. Le profil typique des biomarqueurs du LCS de la MA associe :

- une augmentation des concentrations cérébrales en protéines tau et de leurs formes phosphorylées sur la thréonine en position 181 P-tau (libérées dans le LCS suite à la mort neuronale),
- une diminution de la concentration du peptide A $\beta$ <sub>42</sub> dans le LCS. Cette diminution est liée à l'accumulation des peptides A $\beta$  qui sont séquestrés dans le cerveau sous forme de plaques amyloïdes.

Ainsi, une évolution contraire de ces biomarqueurs ( $\uparrow$  A $\beta$ <sub>42</sub>,  $\downarrow$  tau et p-tau) marquerait un effet bénéfique de la molécule sur l'organisme du patient [60].



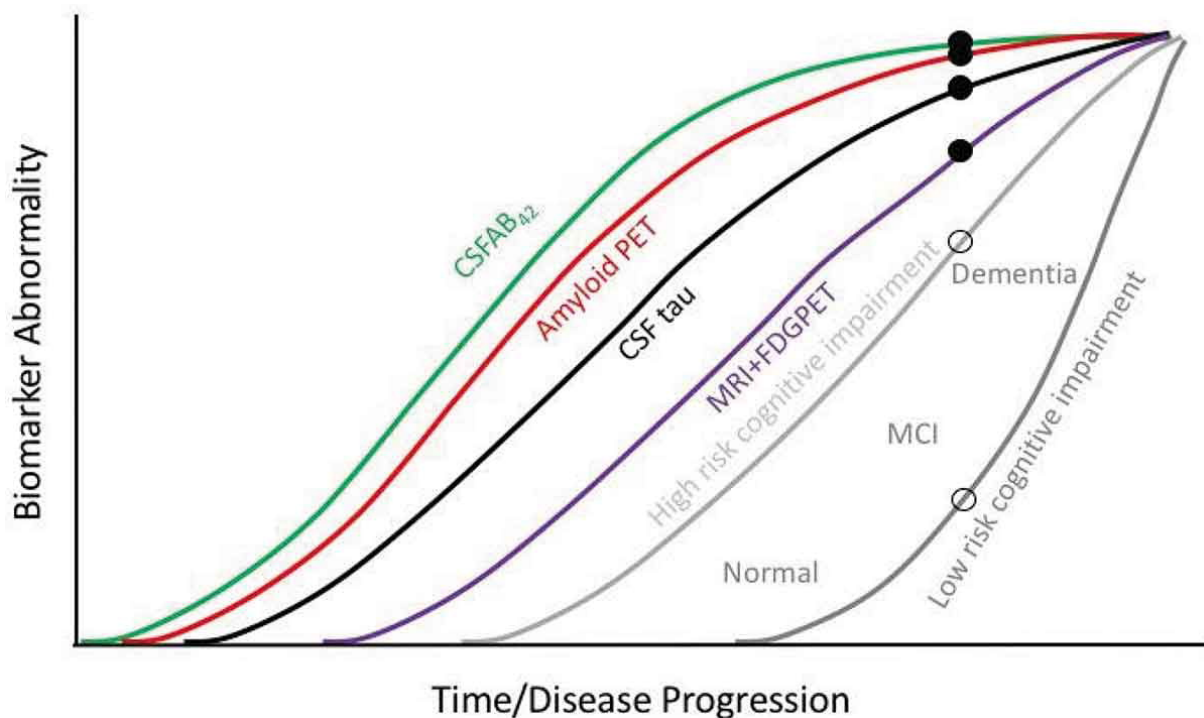
**Figure 9 : Interprétation des variations des biomarqueurs dans le LCS au cours de la MA**

© Susanna Schraen, 2018 [60]

La mort neuronale conduit à la libération des lésions intraneuronales de type dégénérescences neurofibrillaires (DNF) dans l'espace extracellulaire : les protéines tau totales et hyperphosphorylées passent ensuite dans le LCS où leur concentration augmente. Les peptides amyloïdes de l'espace extracellulaire sont séquestrés sous forme de plaques amyloïdes et leur passage dans le LCS est altéré, conduisant à une baisse de leur concentration dans le LCS.

Très récemment, de nouveaux biomarqueurs ont été identifiés et validés, comme le dosage de la neurogranine et des neurofilaments à chaîne légère (NF-L pour *Neurofilament Light chain* en anglais) dans le LCS.

La neurogranine est une protéine post-synaptique uniquement exprimée dans le cerveau, au niveau des épines dendritiques des neurones. Elle joue un rôle essentiel dans la plasticité synaptique, et donc dans le processus de mémorisation. Les neurofilaments à chaîne légère seraient quant à eux des marqueurs de la dégénération axonale. Certaines études ont montré que les patients atteints de la MA ont des taux plus élevés de neurogranines et de NF-L dans le LCS par rapport aux patients du groupe contrôle, ce qui refléterait une perte synaptique et axonale [61] - [62]. Une baisse de la concentration en neurogranines et en NF-L dans le LCS révélerait l'effet bénéfique de la molécule testée. Le dosage de la neurogranine et des NF-L dans le LCS pourrait devenir un biomarqueur utile pour détecter la MA très précocement dans le cours de la maladie, aux stades précliniques.



**Figure 10 : Evolution des biomarqueurs en fonction de la progression de la MA**  
 © Hoskin et coll., 2019 [63]

f. Evaluation des effets cliniques du candidat médicament sur la MA

La MA est principalement caractérisée par des troubles de la cognition, et notamment de la mémoire. Ces troubles s'accompagnent de troubles comportementaux et fonctionnels et d'une perte d'autonomie. Une molécule efficace contre la MA permettrait donc de ralentir la progression de ces troubles, voire de les supprimer. En pratique, dans les essais cliniques, plusieurs tests permettent de mesurer l'évolution du déclin cognitif et ses conséquences.

1) Echelles évaluant la cognition

Les troubles cognitifs sont les premiers et principaux symptômes de la MA. Des troubles de la mémoire, du langage et une agnosie sont notamment constatés. L'évolution cognitive suite à l'administration du candidat médicament est donc un critère primordial pour évaluer l'efficacité du médicament.

L'ADAS-Cog (*Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive subscale*) est un test souvent choisi comme critère de jugement principal dans les essais cliniques sur les immunothérapies visant la MA. Il s'agit d'une échelle conçue par Rosen et coll. en 1984 [64] pour évaluer la sévérité des troubles cognitifs des patients atteints de MA d'une part, et évaluer l'humeur et le comportement d'autre part. Le nombre d'items est variable selon les

pays mais en France, cette échelle comprend 11 items précédés d'un entretien de 10 minutes : intelligibilité du langage oral, compréhension, manque du mot, rappel de mots, dénomination, orientation, exécution d'ordres, praxies, praxies constructives, reconnaissance de mots et rappel des consignes. Elle permet d'évaluer la mémoire, le langage et les praxies, qui sont des domaines cognitifs détériorés dans la MA.

Le système de cotation reflète le degré de sévérité du trouble selon une échelle de 0 à 5 points. La note 0 correspond à l'absence du déficit dans une tâche. La note 5 est réservée au degré le plus sévère du déficit. Les cotations 1, 2, 3 et 4 correspondent respectivement à un déficit très léger, léger, modéré et sévère. Le score total est sur 70. On peut estimer la dégradation moyenne des performances cognitives aux stades légers et modérés de la maladie par la perte de 6 à 8 points par an. L'ADAS-Cog peut être réalisé en 45 minutes et est plus sensible que le MMSE.

La batterie de tests neuropsychologiques NTB proposée par Harrison et coll. [65] est un instrument créé spécialement pour évaluer l'efficacité de médicaments dans le cadre d'essais cliniques sur la MA. Cette batterie est composée de sous-tests évaluant la mémoire immédiate et différée, la fluence verbale ou encore la fluence catégorielle. Elle nécessite 40 minutes pour être réalisée. Cette batterie de tests aurait une sensibilité au changement supérieure à celle de l'ADAS-Cog pour les patients les plus légèrement atteints [66].

La mesure régulière du score MMSE est également souvent utilisée pour évaluer l'évolution de la cognition dans les essais cliniques.

Les scores de ces différentes échelles sont mesurés lors de la visite de référence et leur évolution est ensuite évaluée tout au long de l'essai. Une amélioration du score ou une aggravation moins élevée que dans le groupe placebo en fin d'essai témoignerait d'un effet bénéfique du candidat médicament sur la cognition du patient et l'évolution de la maladie.

## 2) Echelles évaluant l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne

Plus la MA progresse, plus l'autonomie du patient est impactée : il a de plus en plus de difficultés à se laver seul, à s'habiller seul, à cuisiner ses repas lui-même ou encore à gérer son argent seul. Les différentes échelles utilisées pour évaluer l'autonomie du patient dérivent pour beaucoup de l'échelle gériatrique ADL (*Activities of Daily Living*) de Katz [67] ou des IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) de Lawton et Brody [68] (annexe 7) comportant plusieurs items : utilisation du téléphone, transports, gestion des finances, prise

des médicaments, faire les courses, repas, entretien de la maison, lessive. D'autres échelles ont été construites spécifiquement pour les essais de la MA et ne sont pas utilisées pour le diagnostic. C'est par exemple le cas de l'ADCS-ADL (*AD Cooperative study – Activities of Daily Living Severe scale*) [69], adaptée au stade sévère de la maladie.

L'échelle DAD (*Disability Assessment of Dementia*) est également utilisée dans les essais thérapeutiques [70]. Son intérêt par rapport aux autres IADL réside en la subdivision de chaque fonction en 3 parties : initiation, programmation et réalisation. Cette échelle évalue 5 activités de base et 5 activités instrumentales concernant les activités du patient dans sa vie quotidienne. Le patient doit répondre à des questions par oui ou par non. Plus le score global « oui » est élevé, plus le patient est autonome et *vice-versa* : plus le score global « non » est élevé, plus le patient est dépendant.

Enfin, des questionnaires comme la DS (*Dependence Scale*) [71], la FAQ (*Functional Activities Questionnaire*) [72] et l'EQ-5D (*EuroQol 5-Dimension questionnaire*) [73] sont également utilisés pour évaluer l'évolution de l'autonomie du patient.

L'évaluation de ces échelles nécessite le plus souvent l'intervention d'un aidant en plus de l'évaluation du patient, et fait appel à des procédures standardisées (entretien semi-structuré, questionnaire...).

### 3) Echelles comportementales

L'évaluation des modifications comportementales et de l'impact des thérapeutiques sur cette symptomatologie ne sont apparus que secondairement par rapport aux fonctions cognitives ou fonctionnelles. Pourtant, ces symptômes neuropsychiatriques appartiennent au tableau clinique de la MA ; ils sont très fréquents, présents chez plus de 80% des patients et ont souvent un impact négatif.

L'échelle la plus largement utilisée à l'heure actuelle est l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI) [74], qui apprécie l'existence et la sévérité d'un certain nombre de symptômes comportementaux (apathie, dépression, anxiété, euphorie, désinhibition, dysphorie, sommeil, appétit, hallucinations, délire, comportement moteur aberrant, irritabilité), ainsi que le retentissement de cette symptomatologie sur l'aidant. Un score élevé est significatif de troubles comportementaux liés à la maladie.

#### 4) Echelles cliniques globales de la démence

La progression générale des signes et des symptômes est un indice pour juger celle de la maladie et différentes échelles ont été construites dans ce sens.

Les échelles CDR (*Clinical Dementia Rating*) [75], GDS (*Global Deterioration Scale*) [76] et CGIC (*Clinical Global Impression of Change*) [77] évaluent la démence du patient et tiennent compte à la fois des déficits cognitifs et des activités de la vie quotidienne.

L'échelle CDR postule l'existence d'une progression homogène des troubles, qu'ils soient cognitifs (mémoire, orientation, jugement) ou comportementaux (comportement social, soins personnels, comportement à domicile) et définit des stades de maladie. La cotation est double : catégorielle, pour permettre une évaluation de la sévérité (le critère mémoire étant l'axe principal) ; et dimensionnelle, avec évaluation quantitative des déficits et de la sévérité. Cette échelle est notée sur 3 points. La note 0 correspond à l'absence de symptômes cognitifs, alors que les notes 0.5, 1, 2, et 3 correspondent respectivement à des troubles cognitifs très légers, légers, modérés et sévères. Le score peut être calculé grâce à un algorithme (Global-CDR) ou en réalisant le total des cases cochées (CDR-SB pour *Sum of Boxes*).

Les échelles GDS et CGIC permettent elles aussi une classification de la sévérité de la MA en stades (1 à 7) en fonction d'une évaluation cognitive et d'une appréciation de l'autonomie. Le stade 1 correspond à une absence de déclin cognitif et le stade 7 à un déclin cognitif très sévère. Enfin, l'échelle ADCOMS (*AD Composite Score*) [78] a récemment été développée pour mieux détecter le déclin clinique au stade prodromal, au stade de troubles cognitifs légers (TCL) ou au stade de MA légère.

#### 5) Echelles mesurant la qualité de vie du patient

Des échelles comme QOL-AD (*Quality of Life – Alzheimer Disease*) [79] permettent de mesurer l'impact de la MA sur la qualité de vie du patient, notamment ses relations avec les autres, le sommeil, l'appétit et les divertissements. Un score de 50 témoigne d'une qualité de vie optimale.



**Tableau 3 : Echelles classiquement utilisées dans les essais cliniques pour la MA**

Nom abrégé	Nom	Objectif	Personne évaluée	Score total	Aggravation	Références
<b>Evaluation cognitive</b>						
<b>MMSE</b>	<i>Mini mental state examination</i>	6 items évaluant : - Orientation temporelle (5 points), - Orientation spatiale (5 points), - Répétition immédiate de 3 mots (3 points), - Epreuve de soustraction sérielle par 7 (5 points), - Rappel différé des 3 mots (3 points), - Epreuves de langage et visio-constructives (9 points).	Patient	Cotée de 0 à 30.  - $\geq 27$ : nul - 21 – 26 : léger - 11 – 20 : modéré - $\leq 10$ : sévère	↓	Folstein et coll., 1975 [53]
<b>ADAS-Cog</b>	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale score</i>	11 items (parfois 14) évaluant les troubles cognitifs, notamment la mémoire, le langage, la praxie et l'orientation.	Patient	Cotée de 0 à 70.	↑	Rosen et coll., 1984 [64]
<b>NTB</b>	<i>Neuropsychological Test Battery</i>	Evaluation de la mémoire immédiate et différée, la fluence verbale ou encore la fluence catégorielle. Composés de 9 composants validés : - <i>Wechsler Memory Scale visual immediate</i> (score : 0 – 18), - <i>Wechsler Memory Scale verbal immediate</i> (score : 0 - 24), - <i>Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) immediate</i> (score : 0 - 105), - <i>Wechsler Memory Digit Span</i> (score : 0 - 24), - <i>Controlled Word Association Test (COWAT)</i> , - <i>Category Fluency Test (CFT)</i> , - <i>Wechsler Memory Scale visual delayed</i> (score : 0 - 6), - <i>Wechsler Memory Scale verbal delayed</i> (score : 0 – 8), - <i>RAVLT delayed</i> (score : 0 – 30).  Le « NTB z-score » regroupe le <i>Wechsler Memory Digit Span</i> , le COWAT et le CFT. Le « memory z score » regroupe les 6 autres tests.	Patient	-	↓	Harrison et coll., 2007 [65]
<b>Evaluation de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne</b>						
<b>ADL</b>	<i>Activities of Daily Living</i>	6 items évaluant des activités de la vie quotidienne.	Aidant	Cotée de 0 à 6.	↓	Katz et coll., 1983 [67]

Nom abrégé	Nom	Objectif	Personne évaluée	Score total	Aggravation	Références
<b>IADL</b>	<i>Instrumental Activities of Daily Living</i>	8 items évaluant des activités instrumentales de la vie quotidienne : utiliser le téléphone, faire des courses, préparer des repas, faire le ménage, faire la lessive, utiliser les transports, prendre des médicaments, gérer ses finances.	Patient et aidant	Cotée de 0 à 8.	↓	Lawton et Brody, 1969 [68]
<b>ADCS-ADL</b>	<i>Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily living</i>	24 items évaluant le niveau de performance dans les activités de la vie quotidienne.	Patient et aidant	Cotée de 0 à 78.	↓	Galasko et coll., 2005 [69]
<b>DAD</b>	<i>Disability assessment for Dementia</i>	40 items évaluant des activités de la vie quotidienne.	Patient et aidant	Cotée de 0 à 40.	↓	Gélinas et coll., 1999 [70]
<b>DS</b>	<i>Dependence Scale</i>	13 items évaluant le niveau d'assistance nécessaire	Aidant	Cotée de 0 à 15.	↑	Stern et coll., 1994 [71]
<b>FAQ</b>	<i>Functional Activities Questionnaire</i>	10 questions (chacune notée sur une échelle de 0 à 3) évaluent les activités de la vie quotidienne ou domestique : magasinage, préparation des repas, déplacements à l'extérieur, finances, loisirs, être au courant de l'actualité, se souvenir de ses rendez-vous.	Patient et aidant	Cotée de 0 à 30.	↑	Pfeffer et coll., 1982 [72]
<b>EQ-5D</b>	<i>EuroQol 5-Dimension questionnaire</i>	5 dimensions sont évaluées, chacune cotée de 1 à 5: - Mobilité - Capacité à prendre soin de soi-même - Activités du quotidien - Douleur et inconfort - Anxiété/dépression	Patient	11111 : aucun problème dans les dimensions  55555 : problèmes extrêmes dans chaque dimension.	↑	Hounsome et coll., 2011 [73]
<b>Echelles comportementales</b>						
<b>NPI</b>	<i>Neuro-psychiatric Inventory</i>	12 domaines évalués correspondant à 12 types de troubles du comportement.	Aidant	Cotée de 0 à 144.	↑	Cummings et coll., 1994 [74]

Nom abrégé	Nom	Objectif	Personne évaluée	Score total	Aggravation	Références
<b>Echelles clinique globale de la démence</b>						
<b>CDR-SB ou Global- CDR</b>	<i>Clinical Dementia Rating – Sum of boxes</i>  <i>Ou Global Clinical Dementia Rating</i>	6 domaines évaluant les facultés cognitives et les capacités nécessaires aux actes de la vie quotidienne. - 3 domaines cognitifs (mémoire ; orientation ; jugement et résolution de problèmes), - 3 domaines fonctionnels (relations avec l'extérieur ; vie à domicile et loisirs ; soins personnels).	Patient et aidant	Cotée de 0 à 3. - 0 (aucune démence) - 0.5 (diagnostic incertain) - 1 (démence légère) - 2 (démence modérée) - 3 (démence sévère)	↑	Hughes et coll., 1982 [75]
<b>GDS</b>	<i>Global deterioration scale</i>	Echelle globale de sévérité de la démence. 30 items tenant compte des capacités cognitives et fonctionnelles des patients.	Patient	7 stades allant de 1 (normal) à 7 (démence très sévère).	↑	Reisberg et coll., 1982 [76]
<b>CGIC</b>	<i>Clinical Global Impression of Change</i>	Cote le changement de l'état clinique du patient.	Patient et entourage	Cotée de 1 à 7.  Succès : score de 1-4. Echec : score de 5-7	↑	Scheider et coll., 1997 [77]
<b>ADCOMS</b>	<i>AD Composite Score</i>	Combinaisons d'items de différents tests permettant de mieux détecter le déclin clinique au stade prodromal, au stade de troubles cognitifs légers ou au stade de MA légère : - 4 items de l'ADAS-Cog, - 2 items du MMSE, - 6 items du CDR-SB.  Evaluation de la mémoire, de l'orientation, de la coordination motrice et visuo-spatiale, du langage et des capacités fonctionnelles.	Patient	Cotée de 0 à 30.	↑	Wang et coll., 2016 [78]
<b>Echelles mesurant la qualité de vie</b>						
<b>QOL-AD</b>	<i>Quality of life - AD</i>	13 items évaluant les rapports du patient avec ses proches, ses difficultés financières, sa condition physique, sa mémoire, son humeur et son état de santé général	Patient et aidant	Cotée de 13 à 52 Chaque item est coté de 1 (mauvais) à 4 (excellent).	↓	Logsdon et coll., 2002 [79]

## II. Immunothérapies anti-A $\beta$

### A. Intérêt de cibler le peptide A $\beta$

#### 1. Le peptide A $\beta$ : constituant principal des plaques amyloïdes

Les plaques amyloïdes (également appelées plaques séniles) constituent l'une des lésions histologiques principales de la MA. Elles furent identifiées pour la première fois dans le cerveau d'une patiente atteinte de la MA par Alois Alzheimer, dès le début du XXe siècle. D'un diamètre de 15 à 200  $\mu\text{m}$ , ces lésions extracellulaires sphériques présentent un noyau central (6 – 10  $\mu\text{m}$ ) composé d'un dépôt dense de peptides A $\beta$  sous forme fibrillaire. Chez les personnes saines, on retrouve ce peptide sous forme de substance protéique soluble normalement éliminée [80]. En revanche, chez les patients atteints de MA, ce peptide de 39 à 43 acides aminés adopte une structure de type « feuillet  $\beta$  » qui lui confère un caractère très insoluble, conduisant à son accumulation anormale à l'extérieur des neurones. Ces agrégats s'assemblent entre eux pour former les plaques amyloïdes. Il existe deux formes principales du peptide A $\beta$  : l'A $\beta_{40}$ , qui est la forme prévalente dans des conditions physiologiques, et l'A $\beta_{42}$ . Bien que produit de façon minoritaire, le peptide A $\beta_{42}$  est majoritaire dans les plaques séniles.

Le cœur des plaques amyloïdes est entouré d'une couronne de neurites dystrophiques. Ces derniers contiennent le plus souvent des dégénérescences neurofibrillaires, ainsi qu'un excès de lysosomes et de mitochondries. Une trentaine d'autres composants a été décrite dans les plaques amyloïdes, dont des composants témoins d'une réaction inflammatoire comme des cellules microgliales activées, des composants de la cascade du complément [81] - [82], l'alpha-antichymotrypsine et différents types d'interleukines. On trouve également des molécules témoins d'un stress oxydatif (radicaux libres) et d'une apoptose.

Les plaques amyloïdes apparaissent d'abord dans les cortex préfrontal et temporaux puis envahissent rapidement le néocortex, avant d'atteindre les noyaux sous-corticaux, le tronc cérébral et le cervelet [83].

Bien que ces dépôts extracellulaires soient présents dans le cerveau de sujets normaux âgés, leur densité est généralement beaucoup plus importante dans le cerveau des patients atteints de MA.

## 2. Déséquilibre entre les mécanismes de production et de dégradation du peptide A $\beta$ dans la MA

La pathologie amyloïde est observée chez tous les patients atteints de MA. Elle serait liée à un déséquilibre entre les mécanismes de production et de dégradation du peptide A $\beta$ , ainsi qu'à un pouvoir d'agrégation accru.

### a. Dérèglement de la production et de l'agrégation du peptide A $\beta$ via le métabolisme de l'APP

La production accrue et l'agrégation anormale du peptide A $\beta$  résultent d'une dérégulation protéolytique du métabolisme de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) [84].

L'APP est une glycoprotéine transmembranaire dont la longue partie N-terminale est située dans la partie extracellulaire et la courte région C-terminale dans le cytoplasme. Cette protéine est principalement présente dans les cellules neuronales et gliales du cerveau. L'APP, qui est un composant normal de l'organisme, aide par exemple les neurones à croître, à survivre et à se réparer quand ils subissent des lésions.

L'APP peut subir un métabolisme protéolytique par le biais de deux voies : la voie non-amyloïdogénique et la voie amyloïdogénique. Ces deux voies se distinguent principalement par les enzymes impliquées et par les métabolites produits.

Trois sécrétases principales sont impliquées dans le clivage protéolytique de l'APP : l' $\alpha$ -sécrétase (qui est une métalloprotéase ADAM10), la  $\beta$ -sécrétase (BACE-1) et le complexe de la  $\gamma$ -sécrétase (dépendant des présénilines). Ces enzymes clivent l'APP à différents endroits, produisant ainsi deux peptides différents.

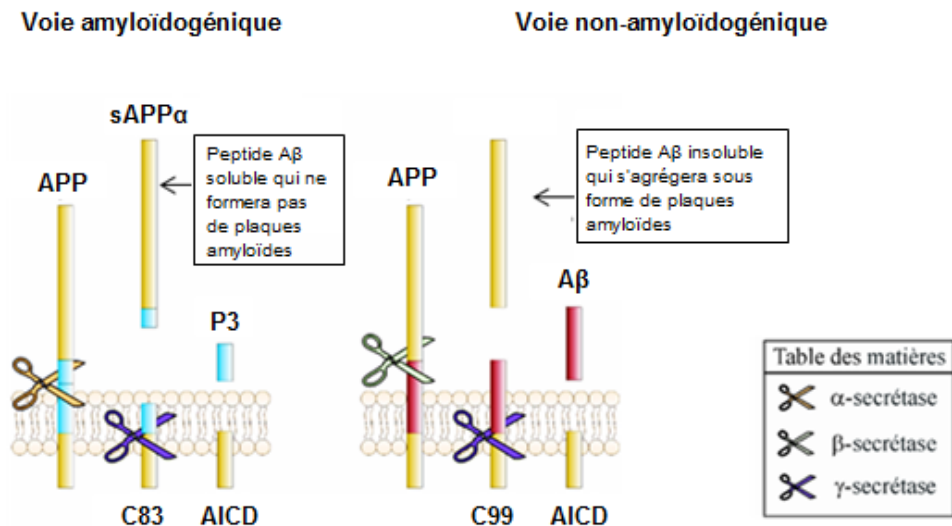


Figure 11 : Voies amyloïdogénique et non-amyloïdogénique du métabolisme de l'APP  
© ENS Lyon, 2017 [85]

### 1) Voie catabolique non-amyloïdogénique du précurseur amyloïde

Dans la voie catabolique non-amyloïdogénique, l' $\alpha$ -sécrétase clive l'APP transmembranaire au sein même de la séquence du peptide A $\beta$ , empêchant la formation du peptide amyloïde intact [86]. Ce clivage génère la formation du peptide soluble extracellulaire N-terminal sAPP $\alpha$  et le fragment C-terminal C83 (ou CTF $\alpha$ ).

A l'étape suivante (la protéolyse), le peptide transmembranaire C83 est clivé à l'intérieur de la membrane par une deuxième enzyme, la  $\gamma$ -sécrétase, portée par les présénilines 1 et 2 (PS1 et PS2). Celle-ci va déclencher la libération extracellulaire du peptide P3 à partir du fragment C83. Le caractère soluble du peptide P3 ne favorise pas son agrégation : ce peptide n'est donc pas toxique. Au contraire, il améliore la plasticité synaptique, régule l'excitabilité neuronale et protège les neurones des stress oxydatif et métabolique.

Dans la MA, l'activité de l' $\alpha$ -sécrétase serait diminuée, entraînant une diminution de la voie non-amyloïdogénique et donc une diminution de la concentration du peptide P3 neuroprotecteur [87].

### 2) Voie catabolique amyloïdogénique du précurseur amyloïde

Parallèlement à la voie catabolique non amyloïdogène, il existe la voie catabolique amyloïdogène, une voie minoritaire qui ne représente dans des conditions physiologiques qu'un très faible pourcentage du métabolisme de l'APP (environ 2%) [88].

Dans cette voie, l' $\alpha$ -sécrétase est inhibée : c'est la  $\beta$ -sécrétase (BACE) qui clive la protéine APP près du niveau N-terminal du domaine A $\beta$ . Ce clivage libère une autre forme soluble d'APP, le peptide sAPP $\beta$ , ainsi que le fragment C-terminal C99 (ou CTF $\beta$ ). Dans ce cas de figure, la séquence du peptide A $\beta$  reste intacte sur le peptide transmembranaire (C99).

Comme dans la voie non-amyloïdogénique, la  $\gamma$ -sécrétase clive ensuite le fragment à la surface de la membrane, déclenchant cette fois la sécrétion extracellulaire d'isoformes du peptide A $\beta$ , mesurant entre 39 et 43 acides aminés. Comme évoqué précédemment, les isoformes les plus fréquentes sont l'A $\beta_{40}$  (90%) et l'A $\beta_{42}$  (10%), la forme la plus courte étant typiquement produit par un clivage survenant dans le réticulum endoplasmique, alors que la forme la plus longue est produite par un clivage se déroulant dans le réseau trans-golgien. C'est l'étape du clivage par la  $\gamma$ -sécrétase qui conditionnerait la nature du peptide amyloïde engendré : cette enzyme cliverait toujours exactement au milieu du domaine transmembranaire mais l'épaisseur plus importante du feuillet membranaire du réticulum endoplasmique entraînerait le « décalage » de l'hydrolyse vers l'extrémité C-terminale, plus en amont au niveau de la liaison 42/43 du peptide A $\beta$ . Cela n'est pas anecdotique puisqu'il en résulte des propriétés physico-chimiques des peptides A $\beta_{40}$  et A $\beta_{42}$  sensiblement différentes, le peptide de 42 acides aminés étant beaucoup plus hydrophobe et susceptible de s'agréger (sous forme d'oligomères, de protofibrilles puis de fibrilles) [89]. L'agrégation des monomères A $\beta_{42}$  sous forme de fibrilles constitue le nid à partir duquel vont se former les plaques séniles matures. Son agrégation précède celle des autres formes de peptide A $\beta$ , que l'on retrouve plus tardivement dans les plaques.

Il est à noter que les dépôts amyloïdes ne sont pas retrouvés qu'autour des neurones : on les observe également autour des vaisseaux cérébraux. Cependant, ces dépôts sont majoritairement composés de peptides A $\beta_{40}$ . On parle alors d'angiopathie amyloïde cérébrale (ACC). La plupart des patients atteints de MA souffrent également d'une ACC [90].

La voie amyloïdogénique n'est pas systématiquement synonyme de pathologie amyloïde : c'est son dérèglement qui est pathogène. Dans la MA, cette voie devient privilégiée : on observe notamment une augmentation de l'activité de la  $\beta$ -sécrétase. Cela se traduit par une augmentation de la concentration en peptide A $\beta$ . L'augmentation de la concentration en peptides A $\beta_{42}$  favorise la formation de dépôts et obère vraisemblablement les processus de dégradation, d'où l'accumulation observée lors de la maladie [91].

La pathologie amyloïde peut être mesurée directement par un PET-scan ou indirectement par la mesure des concentrations en  $A\beta_{42}$  dans le LCS, qui reflète l'agrégation du peptide  $A\beta$  dans le SNC.

3) Les gènes responsables d'une surproduction et/ou d'une agrégation accrue du peptide  $A\beta$

a) Mutations génétiques et formes familiales

Les formes familiales de la MA, qui représentent 1 à 2% des cas, obéissent à une hérédité mendélienne à transmission autosomale dominante : la mutation d'un seul gène suffit à provoquer l'apparition précoce d'une MA. On parle de population MA-AD (Maladie d'Alzheimer autosomale dominante ou ADAD en anglais pour *Autosomal Dominant Alzheimer's Disease*). Le plus souvent, il s'agit de mutations génétiques de l'APP ou des présénilines 1 et 2 (qui portent la fonction de la  $\gamma$ -sécrétase). Ces mutations augmentent de façon indifférenciée la production du peptide  $A\beta$  ou conduisent à la formation préférentielle de la forme longue du peptide  $A\beta$ , composée de 42 acides aminés et plus propice à l'agrégation [92].

b) Susceptibilité génétique et formes sporadiques

Dans la forme sporadique de la MA, des gènes augmenteraient le risque de développer la MA, mais contrairement aux mutations transmises selon un déterminisme mendélien, leur présence dans le patrimoine génétique n'est ni suffisante, ni indispensable pour en être atteint. Des porteurs du gène peuvent ne pas développer la maladie, même à un âge avancé, ou alors au contraire : des non porteurs peuvent développer la pathologie. On parle de gènes de susceptibilité ou de « terrain génétique ». Une vingtaine de gènes de susceptibilité sont actuellement connus pour favoriser le risque de développer la forme sporadique de la maladie. Le gène ApoE4 est le plus connu d'entre eux [92].

La présence de l'allèle  $\epsilon 4$  du gène codant pour l'apolipoprotéine E (protéine qui transporte le cholestérol) est en effet le principal facteur de risque de la MA sporadique. Trois allèles existent dans la population pour le gène polymorphique ApoE :  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  et  $\epsilon 4$ . Ce risque augmenterait de 2 à 3 fois pour les porteurs d'un seul allèle  $\epsilon 4$ , et de 12 à 15 fois pour les porteurs homozygotes, en comparaison avec celui des individus non porteurs. L'allèle  $\epsilon 2$



semble quant à lui avoir un effet protecteur. La fréquence de l'allèle  $\epsilon 4$ , qui est de 15% dans la population générale, est très augmentée (35 à 40%) chez les sujets atteints de MA [93].

Il a été montré que l'apolipoprotéine E est présente au sein des plaques amyloïdes et se fixe avec avidité sur le peptide  $A\beta$ . L'isoforme  $\epsilon 4$  jouerait le rôle d'un chaperon moléculaire conformant le peptide  $A\beta$  en une forme insoluble, favorisant ainsi son agrégation au sein des plaques séniles. Dans les formes sporadiques de la MA, le facteur clé pour développer la MA serait donc, non pas la surproduction de peptide  $A\beta$ , mais l'agrégation de celui-ci [94].

#### 4) Les facteurs environnementaux favorisant la surproduction et l'agrégation du peptide $A\beta$

Comme évoqué plus haut, le terrain génétique favorisant l'agrégation du peptide  $A\beta$  n'est généralement pas suffisant pour déclencher à lui seul la MA sporadique, car il s'agit d'une maladie multifactorielle résultant d'une combinaison complexe de différents facteurs. En plus de l'âge et du terrain génétique, la présence de facteurs environnementaux jouerait un rôle important dans l'apparition de cette pathologie, ainsi que sur la précocité de son déclenchement et l'extension de ses symptômes. De nombreuses études longitudinales et épidémiologiques ont ainsi établi une relation entre la survenue de la MA sporadique et la présence de facteurs environnementaux, comme la prédisposition aux risques vasculaires, le diabète, les troubles lipidiques, l'hypertension artérielle, le tabagisme, la dépression, les traumatismes crâniens, l'obésité, la sédentarité et le faible niveau d'instruction [5]. Certains d'entre eux agiraient directement sur le métabolisme du peptide  $A\beta$ , en plus de favoriser l'apparition de lésions cérébrales et la toxicité neuronale. Les troubles du cholestérol et les traumatismes crâniens sont par exemple des facteurs de risque qui favoriseraient la voie amyloïdogénique.

##### a) Le cholestérol

Le cholestérol jouerait un rôle déterminant dans le choix de la voie amyloïdogénique ou non amyloïdogénique. Or, une rétention du cholestérol a été observée dans le cerveau des patients atteints de MA. Cette rétention augmenterait l'activité des  $\beta$ - et  $\gamma$ -sécrétases, favorisant la voie amyloïdogénique, ce qui conduit à une production accrue de peptides  $A\beta$  [95].

## b) Les traumatismes crâniens

La possible association entre un traumatisme crânien et un risque accru de MA a été démontrée par un certain nombre d'études, surtout lorsque le traumatisme date de moins de dix ans et qu'il a été associé à une perte de conscience. Des plaques amyloïdes ont notamment été observées dans le cerveau des patients quelques heures après leur traumatisme crânien, et plus particulièrement chez les personnes âgées.

L'apparition de ces plaques amyloïdes pourrait être liée à l'induction d'un stress oxydatif suite au traumatisme, qui augmenterait l'activité des  $\beta$ - et  $\gamma$ -sécrétases, favorisant ainsi, comme l'hypercholestérolémie, la voie amyloïdogénique et conduisant à une production accrue de peptides A $\beta$  [96].

La présence de l'allèle  $\epsilon 4$  de l'apolipoprotéine E ajouterait un risque supplémentaire en freinant la réparation cellulaire après un traumatisme [97].

### b. Altération des processus de dégradation et de clairance du peptide A $\beta$

En plus d'un dérèglement de la production du peptide A $\beta$ , sa dégradation et son élimination vers la périphérie (sang, foie et reins) sont également altérées dans la MA. L'altération de l'élimination du peptide A $\beta$  serait l'une des causes principales de la MA, en dehors d'une agrégation accrue causée par l'allèle ApoE  $\epsilon 4$  [98] - [99].

#### 1) Diminution de la dégradation du peptide A $\beta$

Dans des conditions normales, le peptide A $\beta$  reste à des seuils physiologiques grâce à un équilibre dynamique entre production et dégradation. Ce peptide peut notamment être dégradé *in situ* par les cellules gliales : les astrocytes et la microglie peuvent produire des protéases pour dégrader le peptide A $\beta$ , comme la néprilysine (NEP), l'enzyme de conversion en endothéline (ECE), l'enzyme dégradant l'insuline (IDE) ou encore les métalloprotéinases matricielles (MMP) [99].

Dans les conditions pathologiques de la MA, l'expression de certaines de ces enzymes semble affectée. L'activité des protéases extracellulaires comme la néprilysine est par exemple diminuée (surtout dans l'hippocampe et le cortex temporal) [100].

De plus, certains facteurs environnementaux, reconnus comme des facteurs de risque de développer la MA, joueraient un rôle dans la diminution de la dégradation du peptide A $\beta$ . C'est par exemple le cas du diabète de type 2 et de l'hyperinsulinisme chez la personne âgée.

L'IDE, qui dégrade à la fois le peptide A $\beta$ , l'insuline et l'amyline, ferait l'objet d'un phénomène de compétition chez les patients atteints d'hyperinsulisme. L'insuline présente en plus grande quantité empêcherait le peptide A $\beta$  de se fixer sur l'IDE, entraînant une diminution de sa dégradation et donc une élévation de ses concentrations [101].

## 2) Diminution de la clairance du peptide A $\beta$

Outre la dégradation enzymatique du peptide A $\beta$  dans le liquide interstitiel cérébral, la concentration en A $\beta$  libre dans le SNC est régulée par des échanges continus entre le liquide interstitiel, le LCS et le sang à travers la BHE. Comme la BHE ne permet pas la circulation libre des solutés comme le peptide A $\beta$ , ces transferts sont assurés par des récepteurs. Ces récepteurs sont localisés à la surface des cellules gliales et sont impliqués dans l'absorption et la clairance du peptide A $\beta$ . C'est notamment le cas des récepteurs LRP-1 et RAGE [99]. Dans la transcytose, le peptide A $\beta$  se lie au récepteur LRP-1 dans le cerveau, qui le transporte au travers de la BHE dans le sang systémique [102]. La protéine RAGE ramène quant à elle le peptide A $\beta$  dans le SNC. L'ensemble de ces processus est régulé par la protéine PICALM [103]. Une voie périvasculaire favorise le flux du LCS au travers du parenchyme cérébral et la clairance des solutés interstitiels comme le peptide A $\beta$  [104].

Dans la MA, les processus de clairance sont altérés. L'expression des transporteurs qui expulsent le peptide A $\beta$  du LCS vers le sang au travers de la BHE est abaissée (c'est notamment le cas des récepteurs LRP-1).

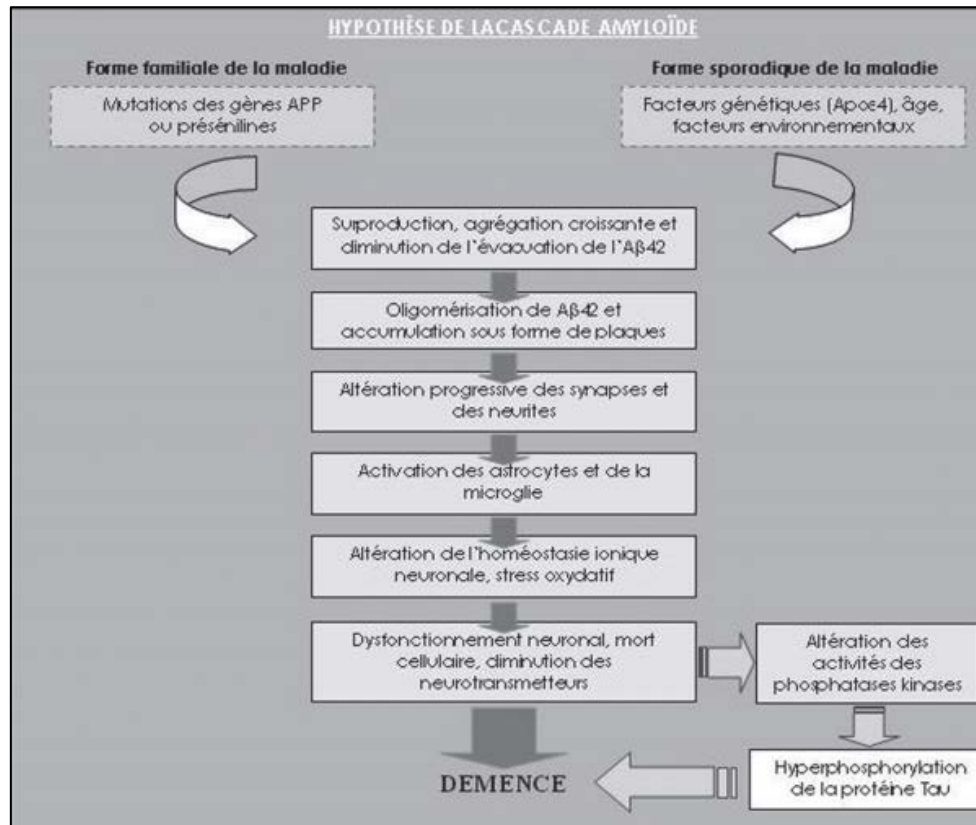
Certains facteurs environnementaux joueraient également un rôle dans la diminution de la clairance du peptide A $\beta$ , comme des troubles de la tension artérielle. Des troubles de la microcirculation cérébrale (angiopathie amyloïde, épaissement membranaire, rétrécissement luminal, dysfonction endothéliale et dégénérescence péricytaire) altéreraient par exemple le fonctionnement de la BHE [105].

Une altération des systèmes de clairance pourrait favoriser l'accumulation progressive du peptide A $\beta$  [98]. De plus, on observe une relation entre la baisse du taux de renouvellement des peptides amyloïdes et la probabilité d'agrégation liée à un repliement incorrect de la protéine aboutissant à son accumulation [106].

L'équilibre entre la production et la dégradation du peptide A $\beta$  se stabilise dans les conditions normales à un seuil en dessous duquel le peptide A $\beta$  reste soluble. Le dérèglement de cet équilibre est sans doute très progressif et lent comme l'indiquent les débuts tardifs des

formes sporadiques et l'évolution relativement lente du processus dégénératif. En revanche, ce dérèglement est accéléré dans les formes familiales.

c. L'accumulation du peptide A $\beta$  au cœur de l'hypothèse de la cascade amyloïde



**Figure 12 : Hypothèse de la cascade amyloïde : séquence des événements pathogènes aboutissant à la MA**  
© Govaerts et coll., 2007 [107]

L'accumulation anormale des peptides A $\beta$  a été placée au cœur de l'hypothèse la plus célèbre pour expliquer la pathogénèse de la MA : l'hypothèse de la cascade amyloïde, formulée par Hardy et Higgins en 1992 [108].

Cette hypothèse avance que l'événement central à l'origine de la MA serait un déséquilibre entre les mécanismes de production et d'élimination du peptide A $\beta$ , aboutissant à une augmentation des concentrations cérébrales du peptide A $\beta$ , et notamment du peptide A $\beta_{42}$ , qui a un pouvoir d'agrégation accru. L'agrégation de ces peptides dans le cerveau aboutit à la formation de plaques amyloïdes.

L'effet neurotoxique de ces dépôts amyloïdes est complexe, à la fois direct et indirect :

- *Via* la formation de canaux ioniques au niveau des membranes, le peptide A $\beta$  provoque l'altération de l'homéostasie ionique, qui se traduit par une entrée excessive de calcium dans les neurones (altération de la membrane cellulaire et stimulation des

aminoacides excitateurs comme le glutamate) [109], une hyperphosphorylation de la protéine tau (conduisant à la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires), un dysfonctionnement neuronal et synaptique, une diminution du nombre de dendrites et de neurotransmetteurs et enfin la mort cellulaire.

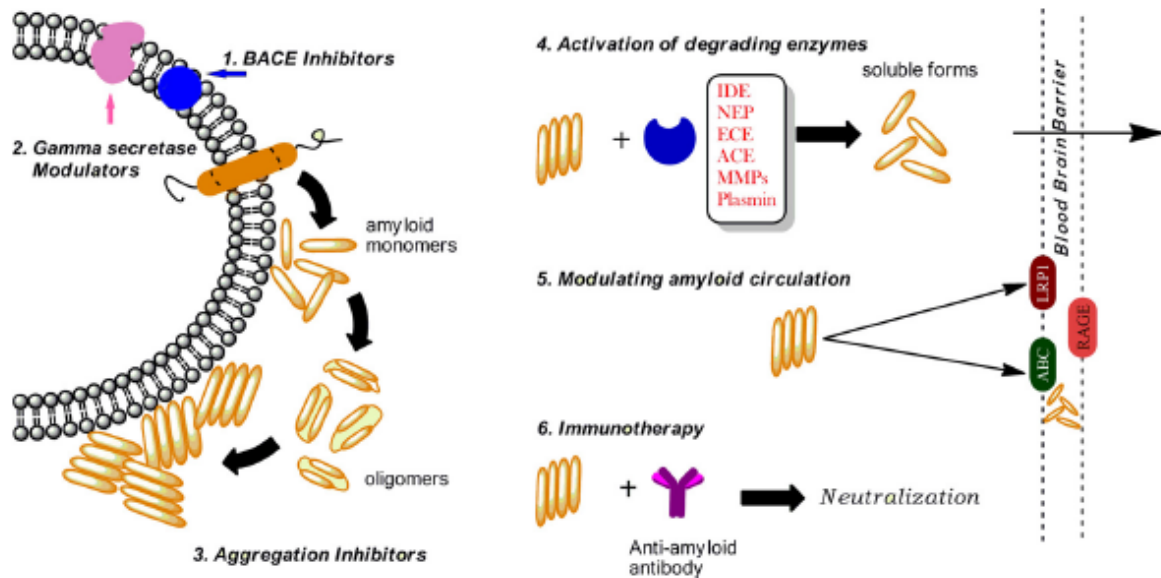
- Par ailleurs, *via* des récepteurs couplés à la protéine G, les plaques amyloïdes produisent des effets chémoattractants et activateurs sur les monocytes et les astrocytes qui libèrent des cytokines et initient une cascade inflammatoire [110]. Le peptide A $\beta$  augmente aussi la libération de radicaux libres accroissant le stress oxydatif et favorise des processus métaboliques menant à l'apoptose [111]. L'inflammation et le stress oxydatif prolongés conduisent également à la mort neuronale [112].

Au niveau biologique et clinique, on observe dans un premier temps une augmentation de la concentration en peptides A $\beta$  dans le LCS, suivie d'une accumulation cérébrale de ce peptide, d'une augmentation de la concentration en protéines tau dans le LCS, de pertes volumiques de l'hippocampe et de la substance grise, d'une baisse du métabolisme glucidique, de troubles cognitifs (notamment de la mémoire) et enfin d'une démence [113]. L'agrégation du peptide A $\beta$  débute 15 à 20 ans avant l'apparition des premiers symptômes [114].

Cette hypothèse suggère donc que le développement des plaques séniles précède et précipite la formation de dégénérescences neurofibrillaires (DNF), bien que le mécanisme exact par lequel l'agrégation des peptides A $\beta$  conduirait à la formation des DNF reste flou.

### 3. Le peptide A $\beta$ : cible de nombreuses stratégies thérapeutiques

L'hypothèse de la cascade amyloïde présente le peptide A $\beta$  comme le premier et le principal facteur pathogénique de la MA. Son accumulation anormale sous forme de plaques toxiques extracellulaires serait responsable de la neurodégénération et de la démence subséquente observée dans la MA. Ainsi, durant les vingt dernières années, la majorité des approches thérapeutiques développées pour lutter contre cette pathologie ont cherché à réduire la surcharge cérébrale du peptide A $\beta$ , soit en diminuant la production et l'accumulation de ce peptide, soit en favorisant sa clairance [115].



**Figure 13 : Approches thérapeutiques ciblant le peptide bêta-amyloïde**  
Madav et coll., 2019 [115]

a. Réduire la production du peptide  $A\beta$

Pour réduire la surcharge amyloïde cérébrale, la première stratégie a consisté à réduire la production du peptide  $A\beta$ . Les molécules capables d'interférer avec les sécrétases qui participent à la production du peptide  $A\beta$  à partir de l'APP ont été activement étudiées mais seules quelques molécules ont atteint le stade clinique à l'heure actuelle.

- L'inhibition de la BACE a été l'une des premières stratégies développées après la formulation de l'hypothèse de la cascade amyloïde. Le blocage de cette enzyme, qui porte la fonction de la  $\beta$ -sécrétase, s'est cependant révélé très difficile à réaliser [116].
- Le semagacestat, un inhibiteur de la  $\gamma$ -sécrétase, a atteint la phase III mais son développement a été arrêté suite à l'observation d'une aggravation de la cognition et des performances fonctionnelles, sans effet bénéfique sur la progression de la MA [117].

b. Favoriser la clairance du peptide  $A\beta$  : les immunothérapies anti- $A\beta$

Une autre stratégie consiste à favoriser la clairance de la surcharge amyloïde cérébrale. Devant l'essor des immunothérapies, capables d'éliminer des agents délétères dans l'oncologie ou encore les maladies auto-immunes, des chercheurs ont eu l'idée d'appliquer ce type de traitement à des pathologies neurologiques comme la MA. Au vu de son rôle clé

supposé par l'hypothèse amyloïde, le choix de la cible s'est dans un premier temps porté vers le peptide A $\beta$ .

Cette stratégie a fait l'objet de nombreuses recherches ces dernières années, avec des immunothérapies actives et passives ayant atteint les phases II et III d'essais cliniques.

### B. Mécanisme d'action des anticorps anti-A $\beta$

Les immunothérapies anti-A $\beta$  consistent à générer ou administrer directement des anticorps dirigés contre le peptide A $\beta$ . Cette immunisation doit permettre d'éliminer le surplus accumulé dans le cerveau.

A l'heure actuelle, le mécanisme d'action exact par lequel les anticorps stimulent l'élimination du peptide A $\beta$  reste encore hypothétique. Deux hypothèses de mécanisme distinctes mais non mutuellement exclusives ont été proposées (figure 14).

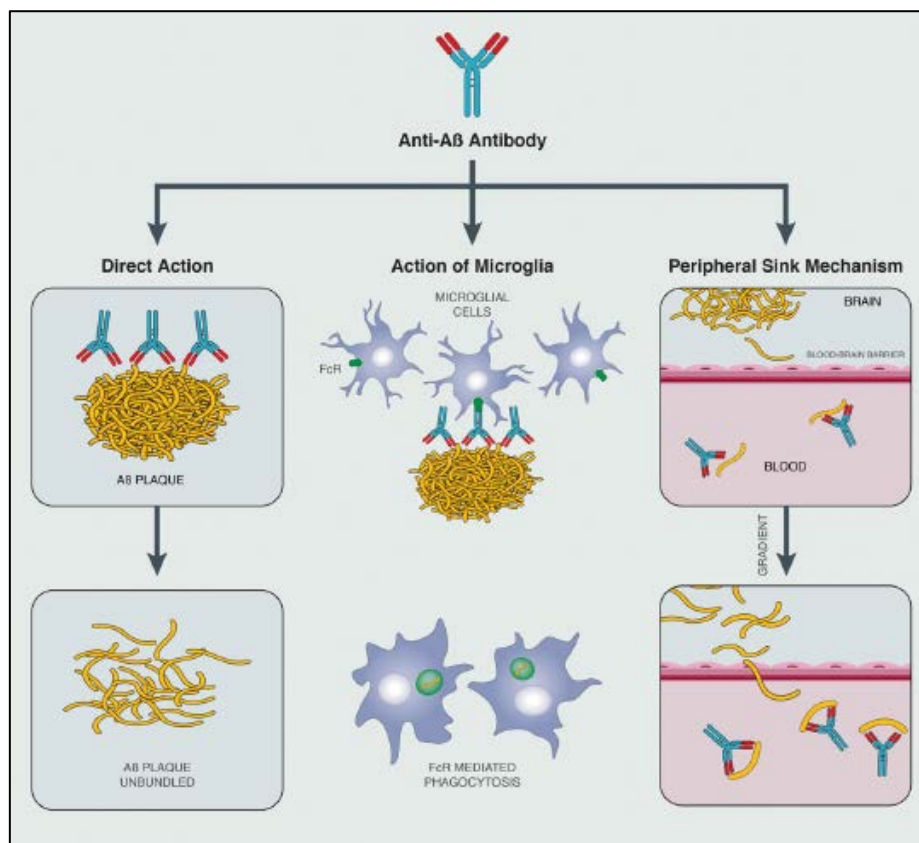


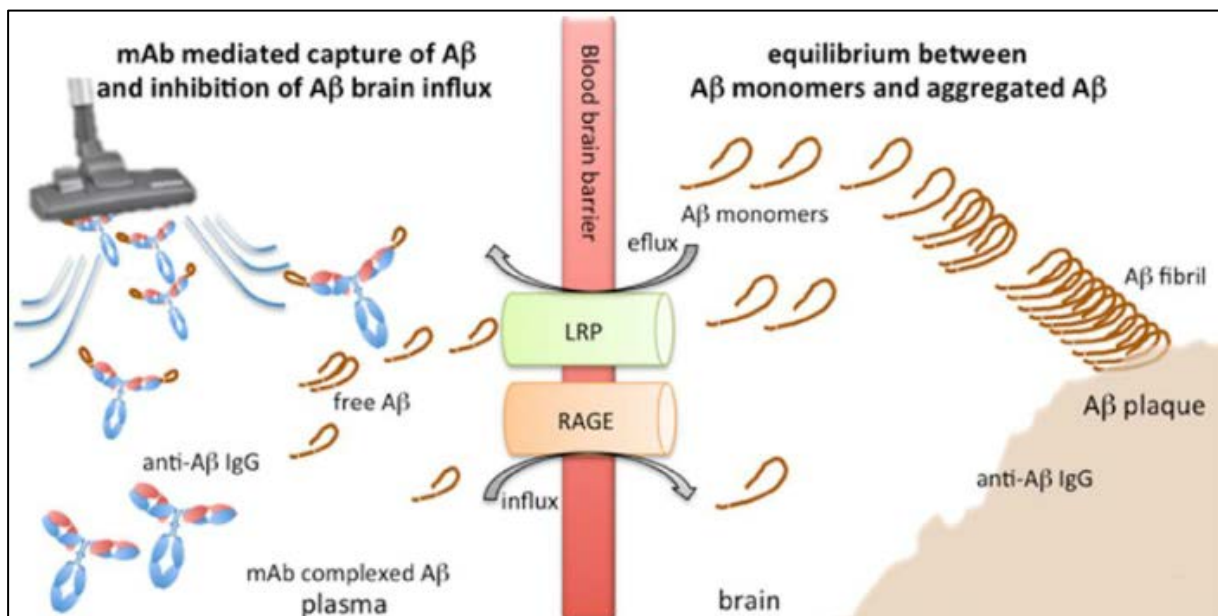
Figure 14 : Possibles mécanismes d'élimination du peptide A $\beta$  par les anticorps spécifiques d'A $\beta$   
© Panza et coll., 2019 [118]

1. Hypothèse n°1 : l'action directe des anticorps dans le SNC (solubilisation des agrégats A $\beta$  par liaison à l'anticorps ou phagocytose microgliale)

La première hypothèse suppose que les anticorps agissent directement dans le cerveau, par deux moyens potentiels [118] :

- Soit directement contre les plaques, fibrilles, protofibrilles ou oligomères A $\beta$  : la liaison de l'anticorps à ces entités déstabiliserait les différentes espèces agrégées insolubles, redonnant ainsi au peptide A $\beta$  sa nature initiale de monomère soluble.
- Soit indirectement, par liaison de l'anticorps au récepteur Fc de la microglie, qui médie alors la phagocytose des espèces A $\beta$ .

2. Hypothèse n°2 : l'évier périphérique



**Figure 15 : Mécanisme de l'évier périphérique**  
© Mavoungou and Schindowski Zimmerman, 2013 [119]

L'hypothèse de l'évier périphérique se base sur la clairance par transport actif du peptide A $\beta$  du cerveau vers la périphérie au travers de la BHE, associé à un influx continu de peptide A $\beta$  de la périphérie vers le SNC [120].

Potentiellement, les anticorps situés en périphérie (qu'ils soient administrés ou produits en réaction à l'administration d'un antigène) séquestrent les peptides A $\beta$  solubles périphériques, aboutissant à une diminution de la concentration en peptide A $\beta$  libre. Cette diminution conduirait à un efflux du peptide A $\beta$  depuis le SNC vers la périphérie [121].



L'immunisation passive par l'anticorps monoclonal anti-A $\beta$  m266 a permis de réduire efficacement la pathologie amyloïde sur des modèles de souris MA, sans se lier directement aux plaques A $\beta$ . Une augmentation massive des concentrations en peptides A $\beta$  a été détectée dans le plasma. Ainsi, la perturbation de l'équilibre du peptide A $\beta$  entre le SNC et la périphérie pourrait avoir joué un rôle dans la réduction du fardeau amyloïde.

Une autre étude a montré que l'immunisation active par un peptide A $\beta$  non-fibrillogénique a déclenché une réponse en IgM, molécules qui passent difficilement la BHE, mais qui ont néanmoins permis d'améliorer la performance cognitive et de diminuer le fardeau amyloïde [122]. Des analyses ont révélé que les concentrations plasmatiques en IgM étaient en corrélation inverse avec le fardeau amyloïde. Ces études montrent donc que la séquestration périphérique du peptide A $\beta$  agissant comme un « évier périphérique » pourrait être efficace.

Cependant, cette hypothèse reste controversée : plusieurs études valident le mécanisme de l'évier périphérique tandis que d'autres l'invalident. Des études sur des modèles de souris transgéniques semblent valider cette hypothèse comme étant le mécanisme principal d'élimination du peptide A $\beta$  après immunisation [121], [123]. D'un autre côté, la déplétion périphérique causée par une nouvelle forme de néprélysine (conçue pour favoriser la dégradation du peptide A $\beta$ ) n'affecte pas la concentration en peptides A $\beta$  au niveau central sur des modèles souris, de rats et de primates transgéniques [124].

### C. Données précliniques des immunothérapies anti-A $\beta$

Avant le passage en clinique des molécules d'immunothérapies anti-A $\beta$ , de nombreuses études ont été réalisées sur des modèles de souris exprimant des mutations géniques impliquées dans la forme familiale de la MA (APP, PSEN-1, PSEN-2...) et qui aboutissent à la surproduction du peptide A $\beta_{42}$ . Ces modèles (PDAPP, APP/PS1, CRND8, Tg2576, APPV717I) reflètent en partie la neuropathologie de la MA comme les dépôts amyloïdes et la mort neuronale. Ils sont devenus des outils pour évaluer la faisabilité des stratégies thérapeutiques dirigées contre la MA.

En 1999, Schenk et son équipe furent les premiers à démontrer le bénéfice d'une immunisation contre le peptide A $\beta$  chez l'animal [125]. Un modèle murin de MA a été réalisé à partir d'une des mutations du gène codant pour l'APP (les souris PDAPP). Après l'implantation génomique, les souris ont développé des plaques amyloïdes au septième mois et présenté des troubles de la mémoire spatiale. Schenk et son équipe ont alors immunisé ces

souris avec des injections périphériques de peptides A $\beta$ <sub>42</sub> humains synthétiques, avant ou après développement des plaques amyloïdes. Des titres importants d'anticorps anti-A $\beta$  ont été produits. De façon spectaculaire, l'immunisation précoce (une injection à 5 mois) a diminué voire empêché l'apparition des plaques amyloïdes alors que l'immunisation plus tardive (une injection à 11 mois) a freiné la progression de la pathologie et a fortement réduit la charge amyloïde. La réduction de ces plaques aurait notamment été permise par la phagocytose induite par la microglie. Les analyses immunohistochimiques ont montré la présence de monocytes et cellules microgliales près des plaques restantes ainsi que d'immunoglobulines. Les anticorps générés par la vaccination auraient donc été capables de pénétrer dans le cerveau pour agir directement sur les plaques amyloïdes. L'immunisation active a également permis d'atténuer la dystrophie neuritique, la perte synaptique, la gliose et les troubles cognitifs.

Ce travail a par la suite été confirmé par une immunisation active intranasale utilisant un mélange de peptides A $\beta$ <sub>1-40</sub> et A $\beta$ <sub>1-42</sub> (sans adjuvant) chez la souris transgénique PDAPP [126] - [127]. Deux rapports supplémentaires ont démontré que la vaccination anti-A $\beta$  sur les modèles transgéniques CRND8 [128] et APP/PS1 [129] améliorait fortement les performances de ces souris dans la mémoire et l'apprentissage. Par la suite, de nombreux rapports ont confirmé que la vaccination était capable de réduire la charge amyloïde cérébrale sur ces modèles de souris.

Il a également été montré que l'administration d'anticorps monoclonaux dirigés contre le peptide A $\beta$  pouvait mimer l'effet de l'immunothérapie active. L'injection périphérique (intra-péritonéale) d'anticorps anti-A $\beta$  chez les mêmes animaux transgéniques que ceux utilisés précédemment a eu le même effet de clairance des dépôts amyloïdes [121], [130]. Là encore, l'imagerie par immunofluorescence a révélé que les anticorps ont été capables de pénétrer dans le SNC pour se lier directement aux plaques amyloïdes. Ils auraient activé la microglie pour qu'elle élimine le peptide A $\beta$  par phagocytose.

Ces données ont donc prouvé qu'une thérapie affectant la présence du peptide A $\beta$  dans le cerveau pourrait conduire à une amélioration de la cognition – une prédiction cohérente avec l'hypothèse amyloïde. Ces résultats ont motivé le lancement de plusieurs essais cliniques avec des patients atteints de la MA.

## D. Les immunothérapies anti-A $\beta$ en développement clinique pour traiter la MA

### 1. Immunothérapie active anti-A $\beta$ ou la vaccination thérapeutique anti-A $\beta$

A l'heure actuelle, le seul type d'immunothérapie active anti-A $\beta$  développé pour traiter la MA est la vaccination thérapeutique.

#### a. Principe de la vaccination thérapeutique dirigée contre le peptide A $\beta$

La vaccination thérapeutique anti-A $\beta$  consiste à administrer au patient des peptides ou fragments de peptides A $\beta$  synthétiques qui vont jouer le rôle d'antigènes, conjugués à une molécule porteuse, une particule pseudo-virale et/ou à un adjuvant pour stimuler la réponse immune.

L'administration de ce type de vaccin déclenche une réponse immune humorale (et cellulaire dans certains cas), aboutissant à la production d'anticorps anti-A $\beta$ . Ces anticorps sont destinés à éliminer le surplus de peptides A $\beta$  présent dans le cerveau.

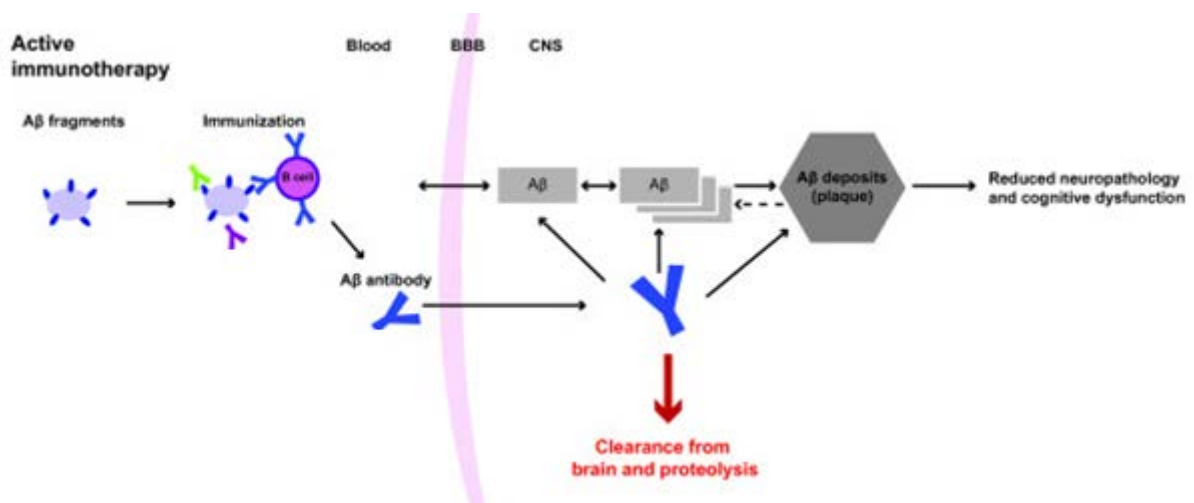


Figure 16 : Principe de l'immunothérapie active anti-A $\beta$   
© Winblad et coll., 2014 [131]

b. Vaccination thérapeutique anti-A $\beta$  développée en clinique pour la MA

1) Vaccination thérapeutique contre le peptide A $\beta$  entier et méningoencéphalites

a) Les premières études sur l'AN1792

En 2000, les laboratoires Elan & Wyeth furent les premiers à transposer l'approche du vaccin anti-A $\beta$  en clinique : ils couplèrent un peptide synthétique A $\beta_{42}$  entier à l'adjuvant QS-21. Ce vaccin, l'AN1792, était comparable à ceux testés sur les modèles de souris. Le peptide A $\beta_{42}$  synthétique comporte des épitopes B et T, il est donc capable de stimuler une réponse humorale et une réponse cellulaire [132].

La phase I de l'essai a été menée sur 80 patients atteints du stade léger à modéré de la MA [133]. Son but était d'évaluer la sécurité d'emploi du produit. Les sujets inclus ont reçu le vaccin complet AN1792, l'adjuvant seul (QS-21) ou le placebo. Seuls 20% des patients ont produit des anticorps en réponse à l'administration du vaccin. Par conséquent, un émulsifiant (le polysorbate 80) a été ajouté à la formulation aux derniers stades de la phase I afin d'augmenter la solubilité du peptide et améliorer la stabilité du vaccin. Aucun effet indésirable notable n'a été rapporté à la fin de cette phase. Bien que cet essai n'ait pas été conçu pour évaluer l'efficacité du produit, l'un des quatre critères d'évaluation clinique utilisés (score DAD) a montré un déclin de l'autonomie du patient significativement plus faible dans le groupe traité par le vaccin que dans le groupe témoin, après 84 semaines ( $p=0.002$ ). Les autres critères n'ont montré aucune différence entre le vaccin et le placebo [134].

Après ces résultats encourageants, le laboratoire a initié une étude de phase II sur 372 patients atteints de MA légère à modérée. 300 sujets devaient recevoir le vaccin, et 72 devaient recevoir un placebo pour permettre une comparaison des effets. La phase II devait permettre de tester l'efficacité du produit et de déterminer la dose optimale et ses effets indésirables éventuels.

b) AN1792 et méningoencéphalites

i. Premières observations des méningoencéphalites avec l'AN1792

Cependant, en janvier 2002, l'essai de phase II a dû être interrompu précocement suite à la survenue de méningoencéphalites (ME) chez 6% (18/300) des patients traités par le vaccin [135] - [136]. La plupart des patients (88% ; 16/18) ont développé cette réaction après deux immunisations, avec une période de latence médiane de 40 jours.

La ME, qui est un processus inflammatoire cérébral, s'est principalement manifestée par une confusion, une céphalée et une léthargie. Certains patients ont également présenté des lésions au niveau de la substance blanche. La plupart des sujets ont été traités par des corticoïdes et deux patients ont dû subir une plasmaphérèse. Douze des patients ont retrouvé leur état initial, alors que six d'entre eux ont gardé des séquelles cognitives ou neurologiques.

ii. Physiopathologie des méningoencéphalites liées à l'AN1792

La physiopathologie de la ME vaccinale n'a pas encore complètement été élucidée, mais la plupart des données révèlent le rôle déterminant de la réponse immune cellulaire, et plus particulièrement des lymphocytes T auxiliaires Th1 qui auraient été activés par l'A $\beta$ <sub>42</sub> [137].

Parmi ces preuves, on mentionnera notamment l'absence de corrélation entre la réponse immunitaire humorale (les titres d'anticorps anti-A $\beta$ <sub>42</sub>) et les caractéristiques de la ME (l'apparition des symptômes, leur sévérité ou leur disparition). 16% (3/18) des patients touchés n'avaient par exemple pas produit d'anticorps spécifiques (patients non-répondeurs). De plus, la majorité des patients répondeurs n'a pas développé de méningoencéphalite (70% des patients, 41/59) [135].

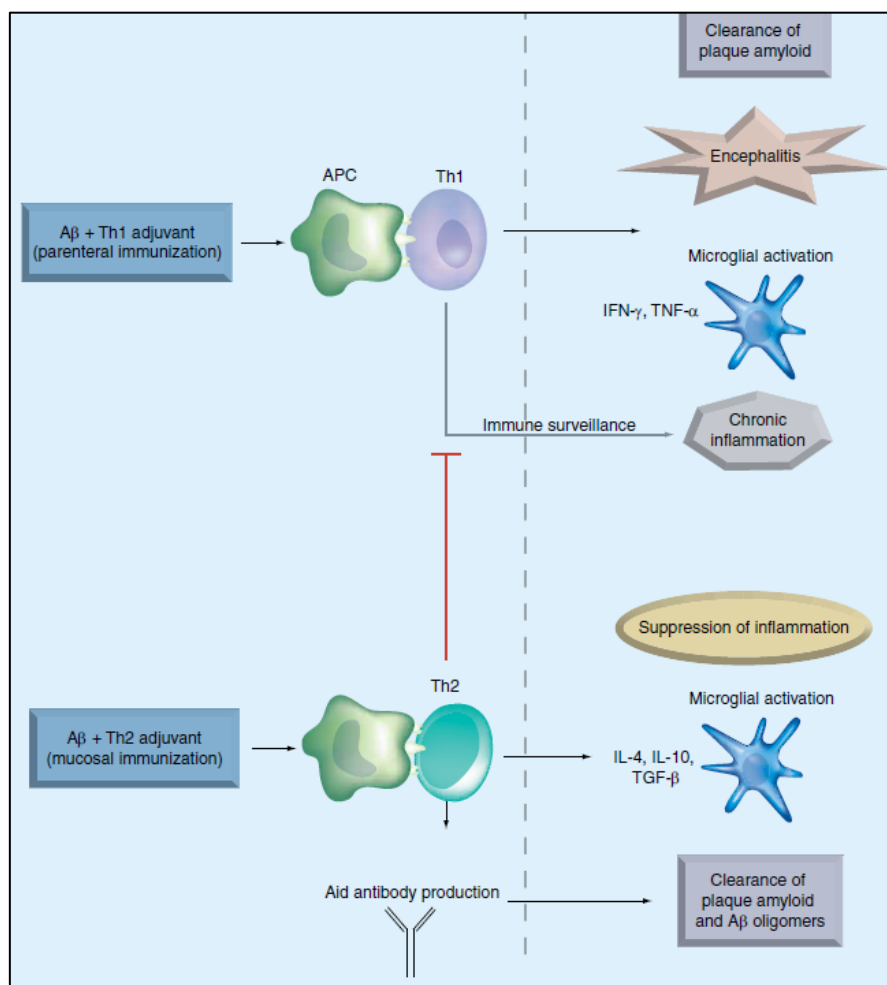
D'autre part, l'autopsie post-mortem des cerveaux de patients qui ont développé une méningoencéphalite a révélé une infiltration massive des lymphocytes T dans les leptoméninges autour des vaisseaux de deux patients, et plus particulièrement autour de l'amyloïde vasculaire. Cette infiltration est suggestive d'une réponse T auto-immune anti-A $\beta$  [138] - [139] ; elle n'a pas été retrouvée chez les patients n'ayant pas développé une ME. Ces infiltrats étaient majoritairement composés de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> Th1 spécifiques du peptide A $\beta$ <sub>42</sub>. Or, les Ly CD4<sup>+</sup> Th1 activés produisent des cytokines pro-inflammatoires (comme les INF- $\gamma$  et les TNF- $\alpha$ ), qui participent à l'immunité cellulaire et perturbent la BHE. Une augmentation des cytokines pro-inflammatoires INF- $\gamma$  a d'ailleurs été retrouvée chez les patients répondeurs au traitement [137]. La réponse cellulaire au peptide A $\beta$ <sub>42</sub> serait donc à l'origine de la méningoencéphalite.

iii. Cause des méningoencéphalites liées à l'AN1792

Les lymphocytes Th1 observés dans le cerveau des patients touchés ont probablement été activés par la présence de l'épitope T sur le peptide A $\beta$ <sub>42</sub> injecté. Comme seuls 6% des patients ont montré des signes cliniques de méningoencéphalite, il est fortement probable que

ces lymphocytes Th1 aient été activés chez tous les patients immunisés mais que les symptômes cliniques ne soient pas apparus systématiquement.

Des co-facteurs pourraient également avoir participé à l'activation des lymphocytes T, comme l'association à l'adjuvant QS-21, connu pour déclencher une forte activation des lymphocytes T de type Th1. De plus, une évolution d'une réponse de type Th2 anti-inflammatoire vers une réponse de type Th1 pro-inflammatoire après l'ajout du polysorbate 80 a été suggérée [137].



**Figure 17 : Mécanisme de l'immunisation A $\beta$  induite par les cellules T**

© Tabira et coll., 2011 [140]

*L'immunisation parentérale par un adjuvant Th1 active des cellules Th1 spécifiques du peptide A $\beta$ , ce qui entraîne une méningoencéphalite auto-immune dans le SNC. Les cellules Th1 activent également la microglie, qui élimine les plaques amyloïdes par phagocytose. On suppose que les cellules Th1 induisent une inflammation chronique dans le SNC mais des études supplémentaires sont requises pour le vérifier. L'immunisation mucosale par le peptide A $\beta$  avec ou sans adjuvant Th2 active les cellules Th2, qui favorisent la production d'anticorps et suppriment l'inflammation délétère dans le SNC. Ainsi, les plaques amyloïdes et les oligomères A $\beta$  sont éliminés par la microglie.*

### c) Les effets biologiques et cliniques de l'AN1792 sur la MA

Des analyses réalisées par la suite ont montré que parmi les patients répondeurs, plusieurs montraient une réduction significative du nombre et de la densité des plaques amyloïdes ( $p < 0.01$  et  $p < 0.001$  respectivement), ainsi qu'une réduction de la charge en protéines tau phosphorylées dans le cerveau ( $0.001 \leq p \leq 0.048$  selon les régions cérébrales), en comparaison aux patients non traités [141] - [142]. Une étude de suivi a par la suite montré une réduction de la concentration en protéines tau dans le LCS ( $p < 0.001$ ) et une amélioration des scores cognitifs ( $p = 0.020$  pour le z-score de la batterie de tests neuropsychologique) [143]. Ces résultats sont la preuve que, comme *in vitro* et chez l'animal, les anticorps produits à la suite de l'administration d'un vaccin thérapeutique comme l'AN1792 sont capables de s'engager avec les plaques amyloïdes dans le cerveau pour les éliminer.

### 2) Vaccination thérapeutique contre le fragment N-terminal du peptide A $\beta$ : les vaccins de seconde génération

#### a) Rationnel du choix de cette cible

Bien que le premier vaccin développé ait présenté une toxicité importante, il a également montré des résultats encourageants. Les scientifiques ont donc poursuivi le développement des immunothérapies actives pour la MA en essayant de concevoir des vaccins thérapeutiques mieux tolérés par les patients.

Des études ont montré qu'une réponse humorale est suffisante pour améliorer et rétablir les fonctions cognitives qui se détériorent dans la MA [121], [130]. Les plaques amyloïdes font l'objet d'une opsonisation par les anticorps suite à l'activation des lymphocytes B, suivie d'une phagocytose par la microglie (activée par le fragment Fc des anticorps) [144]. A la suite de ces résultats, plusieurs solutions ont été proposées pour éviter le déclenchement d'une réponse auto-immune cellulaire induite par l'activation des lymphocytes T CD4+ Th1.

La réduction de la taille de l'antigène utilisé permet notamment de résoudre le problème de la réponse cellulaire auto-immune. Les lymphocytes T reconnaissent les peptides seulement lorsqu'ils sont associés à une molécule du CMH. Or, les peptides d'une taille inférieure à 8 acides aminés ne peuvent se lier aux molécules du CMH. L'utilisation de peptides antigéniques plus courts ( $< 8$  aa) a donc été proposée comme une mesure simple et efficace d'empêcher l'activation auto-immune des lymphocytes T [14].

De plus, comme l'épitope T du peptide A $\beta$  se situe sur son fragment C-terminal (entre les résidus 15 et 42) [145], plusieurs laboratoires ont commencé à développer des fragments N-terminaux du peptide A $\beta$ , dépourvus d'épitope T. Le fragment N-terminal porte l'épitope B, responsable de la réponse humorale. Il faut cependant rappeler que pour produire des anticorps dirigés contre un antigène donné, la reconnaissance de l'épitope B par le BCR du lymphocyte B n'est pas toujours suffisante pour déclencher une réponse immunitaire efficace. La cellule B doit être capable de présenter un morceau de l'antigène (épitope T) – qu'elle aura préalablement endocyté et dégradé – associé à une molécule du CMH de type II, à un lymphocyte T CD4<sup>+</sup> spécifique de l'antigène. C'est ce contact entre ces deux types cellulaires qui permet au lymphocyte B de proliférer et de se différencier en cellules plasmocytaires, engendrant une réponse immunitaire robuste. C'est pourquoi il est nécessaire que les compagnies pharmaceutiques développent des vaccins dotés d'un épitope B mais également d'un épitope T. De plus, les lymphocytes T de type Th1 participent également à l'élimination des plaques amyloïdes par phagocytose en activant la microglie [146]. Ainsi, pour pallier à l'absence d'activation des lymphocytes T suite à la suppression de l'épitope T du peptide A $\beta$ , certains laboratoires ont conjugué le peptide A $\beta$  à une protéine porteuse étrangère (le plus souvent une particule pseudo-virale ou une protéine KLH), à un adjuvant ou ont couplé l'épitope B à des épitopes T étrangers. L'activation de lymphocytes T dirigés contre ces molécules étrangères permet de fournir une aide intra-moléculaire aux anticorps spécifiques d'A $\beta$ , tout en évitant une réponse cellulaire auto-immune. Les adjuvants permettent également de déclencher une réponse cellulaire T non spécifique du peptide A $\beta$ .

Après l'échec de l'AN1792, ces différentes stratégies ont été adoptées par la plupart des compagnies développant des vaccins thérapeutiques contre la MA.



b) Structure des vaccins thérapeutiques anti-A $\beta$  de seconde génération

**Tableau 4: Structure des vaccins thérapeutiques anti-A $\beta$  en développement clinique dans la MA**

Vaccin anti-A $\beta$	Compagnie	Phase	Antigène administré	Conformations du peptide A $\beta$ reconnues			Formulation	Efficacité / Toxicité en clinique	Références
				Monomère	Agrégats				
					Oligomère	Fibrilles			
<b>Peptide A<math>\beta</math> entier</b>									
<b>Phase II</b>									
<b>AN1792</b>	Elan Pharmaceuticals / Wyeth	Phase I (dates NP) Phase II (2001 – 2002)  Développement interrompu en 2002	A $\beta$ <sub>42</sub> (peptide entier)	NP	NP	NP	<u>Adjuvants</u> : QS-21 (+/- polysorbate 80)	Manque d'efficacité Toxique (méningoencéphalites)	Gilman et coll., 2005 [136]  Vellas et coll., 2009 [147]
<b>Fragment N-terminal du peptide A<math>\beta</math> (vaccins thérapeutiques de seconde génération)</b>									
<b>Phase I</b>									
<b>V950</b>	Merck	Phase I (2007 – 2012)  Développement interrompu (pas d'étude depuis 2012)	Fragment A $\beta$ <sub>1-15</sub> multivalent (qui reconnaît le pyroglutamate modifié et d'autres fragments tronqués de la protéine A $\beta$ )	Oui	NP	NP	<u>Adjuvants / Système de délivrance</u> : ISCOMATRIX™ + aluminium + protéine porteuse inconnue	Manque d'efficacité probable Profil de sécurité NP	Savage et coll., 2010 [148]
<b>ACI-24</b>	AC Immune SA	Phase I (2016 – 2020)	Peptides A $\beta$ <sub>1-15</sub> , entourés de lysines palmitoylatées de chaque côté	Faible	Oui	Oui	<u>Adjuvant / Système de délivrance</u> : Liposome	NP	Muhs et coll., 2007 [149]
<b>Lu AF20513</b>	Lundbeck / Otsuka	Phase I (2018 – 2022)	3 peptides A $\beta$ <sub>1-12</sub> (épitope B) couplés à 2 épitopes T étrangers de Ly T auxiliaires Th2 issus d'une toxine tétanique.	Oui	Oui	Oui +++	<u>Adjuvant</u> : aucun	NP	Davtyan et coll., 2013 [150]
<b>Phase II</b>									
<b>Vanutide cridificar (ACC-001)</b>	JANSSEN Alzheimer Immunotherapy / Pfizer Inc.	Phase I (2005 - ?) Phase II (2007 – 2014)  Retiré du pipeline de Pfizer en 2013	A $\beta$ <sub>1-7</sub> mimétique	NP	NP	NP	<u>Adjuvant</u> : QS-21  <u>Protéine porteuse</u> : CRM197 (toxine protéique diphtérique inactive)	Manque d'efficacité Bon profil de sécurité	Arai et coll., 2015 [151]

Vaccin anti-A $\beta$	Compagnie	Phase	Antigène administré	Conformations du peptide A $\beta$ reconnues			Formulation	Efficacité / Toxicité en clinique	Références
				Monomère	Agrégats				
					Oligomère	Fibrilles			
<b>Affitope AD01</b> <b>Affitope AD02</b> <b>Affitope AD03</b>	AFFiRiS / GlaxoSmithKline	Phase I (2007 – 2011) Phase II (2010 – 2014)  Développement arrêté en 2014	A $\beta$ <sub>1-6</sub> mimétique (modifié pour l’Affitope AD03)	Faible	Oui	Oui +++	<u>Adjuvant</u> : aluminium  <u>Protéine porteuse</u> : protéine KLH	Manque d’efficacité Profil de sécurité NP	Scheenberger et coll., 2009 [152]
<b>UB-311</b>	United Neuroscience Ltd	Phase I (2009 - 2011) Phase II (2015 – 2021)	2 peptides A $\beta$ <sub>1-14</sub> , (épitopes B) couplés à des épitopes T étrangers de Ly T auxiliaires (Th2) dérivant de l’Ag de surface de l’hépatite B et de la protéine de fusion du virus de la rougeole	Faible	Oui	Oui +++	<u>Adjuvants</u> : CpG ODN et d’aluminium  <u>Système de délivrance</u> : UBITh® (composé d’épitopes activateurs de Ly Th2)	Manque d’efficacité Bon profil de sécurité	Wang et coll., 2017 [153]
<b>CAD106 (Amilomotide)</b>	Novartis	Phase I (2005 – 2008) Phase II (2008 – 2012)	A $\beta$ <sub>1-6</sub>	Oui	Oui	NP	<u>Adjuvants</u> : aluminium, MF59 ou aucun  <u>Protéine porteuse</u> : particule pseudo-virale contenant 180 copies du bactériophage Q $\beta$	Manque d’efficacité Bon profil de sécurité	Vandenberghe et coll., 2017 [154]
<b>Fragment C-terminal du peptide A<math>\beta</math></b>									
<b>Phase II</b>									
<b>ABvac40</b>	Araclon Biotech	Phase I (2014 – 2015) Phase II (2018 – 2021)	A $\beta$ <sub>33-40</sub>	Oui	Oui	Oui	<u>Adjuvant</u> : aluminium  <u>Protéine porteuse</u> : KLH	Profil d’efficacité NP Bon profil de sécurité	Lacosta et coll., 2018 [155]
<i>Vaccins dont le développement a été arrêté dans la MA</i>									
<i>Vaccins dont le développement a été arrêté dans la MA symptomatique (font l’objet d’essais de prévention de la MA)</i>									

NM : paramètres non mesurés ; NP : résultats non publiés ;

Les vaccins actifs de seconde génération en développement n'incluent pour la plupart que des peptides A $\beta$  courts, des fragments de peptides ou des peptides mimétiques centrés sur la partie N-terminale du peptide A $\beta$ <sub>42</sub>. Ils sont donc tous dépourvus de l'épitope T du peptide A $\beta$ . Dans la plupart des cas, ils sont conjugués à une protéine porteuse et/ou à un adjuvant pour stimuler la réponse immunitaire. Bien que leur structure diffère, ils ont tous été conçus dans le but d'améliorer la sécurité et/ou l'efficacité du traitement.

i. Peptides de courte taille (< 8 aa)

L'ACC-001 est le premier vaccin développé après l'échec de l'AN1792. Sa seule particularité est d'être composé d'un fragment peptidique court A $\beta$ <sub>1-7</sub>. La petite taille du fragment utilisé permet d'éviter l'activation auto-réactive des lymphocytes T, puisque ces fragments ne s'associent pas aux molécules du CMH pour être présentés par les CPA. C'est également le cas des vaccins Affitope et du CAD106, tous deux composés d'un fragment peptidique court A $\beta$ <sub>1-6</sub>.

Dans ce type de vaccin, les épitopes stimulant la réponse T ne se situent pas sur le fragment antigénique ; ils sont portés par une protéine porteuse (toxine diphtérique pour l'ACC-001 et protéine KLH pour Affitope) ou une particule pseudo-virale (bactériophage Q $\beta$  pour le CAD106). Ces vaccins sont également couplés à des adjuvants pour stimuler la réponse immunitaire (aluminium ou QS-21).

Ce type de stratégie permet de stimuler une réponse humorale ainsi qu'une réponse cellulaire T non spécifique du peptide A $\beta$ , évitant ainsi le déclenchement d'une réaction auto-immune.

ii. Épitopes B du peptide A $\beta$  couplés à des épitopes T étrangers

Certains laboratoires ont opté pour une autre stratégie : ils ont remplacé l'épitope T du peptide A $\beta$  par des épitopes T étrangers, qui ne présentent aucune séquence identique à la protéine précurseur du peptide A $\beta$  (l'APP), au peptide A $\beta$ , ni à celle d'autres protéines humaines. Cette technique évite de déclencher des réactions croisées auto-immunes. C'est le cas de l'UB-311 et du LU AF20513, dont l'antigène présente l'épitope B du peptide A $\beta$ , couplé à des épitopes T de lymphocytes T auxiliaires Th2 étrangers.

Dans le cas de l'UB-311, les épitopes T sont produits par la plateforme technologique UBITH® et dérivent de deux protéines pathogènes : l'antigène de surface de l'hépatite B et la

protéine de fusion du virus de la rougeole. Les épitopes produits par UBITH® permettent d'obtenir une couverture maximale des motifs de liaison des molécules de CMH II, permettant d'accroître le taux de patients répondeurs dans une population très différente au niveau génétique. Cet antigène est contenu dans un système de délivrance conçu pour orienter vers le profil Th2. Il est composé d'ODN-CpG et d'aluminium, des adjuvants qui vont tous deux renforcer la réponse immunitaire.

Dans le cas du vaccin LU AF20513, les épitopes T sont issus d'une toxine tétanique et stimulent la mémoire existante des lymphocytes T auxiliaires afin de promouvoir la production d'anticorps polyclonaux par les lymphocytes B avec une forte affinité pour le peptide A $\beta$ . La plupart des adultes ont une mémoire lymphocytaire T qui reconnaît la toxine tétanique, étant donné qu'ils ont été vaccinés contre cette bactérie durant leur jeunesse.

Le but de ces vaccins est le même que celui des peptides courts: éviter une activation auto-immune inflammatoire des lymphocytes T tout en stimulant une forte réponse immunitaire. Bien que ces molécules soient différentes des antigènes du soi, elles sont capables d'induire la production d'anticorps qui reconnaîtront les peptides A $\beta$  endogènes. Ces molécules devraient donc présenter un meilleur profil de sécurité que l'AN1792, tout en induisant une forte réaction immunitaire humorale, renforcée par l'activation des lymphocytes auxiliaires Th2.

### iii. Vaccins liposomaux

D'autres vaccins, comme l'ACI-24, présentent une structure liposomale : des lysines palmitoylatées sont présentes de chaque côté du fragment N-terminal du peptide A $\beta$  pour permettre d'ancrer cette structure à la surface de liposomes. Les liposomes sont capables d'encapsuler et de protéger des protéines ou du matériel génétique. Le liposome va permettre aux peptides d'adopter une position en feuillet  $\beta$  agrégé, pour former un épitope conformationnel. Ce vaccin permet de générer des anticorps spécifiques des fibrilles A $\beta$ , qui ont la particularité d'être enroulés en feuillets  $\beta$ . Ces anticorps se lient donc aux peptides A $\beta$  mal repliés présents dans les plaques séniles et induisent un changement conformationnel de ces peptides, conduisant à la désagrégation des plaques et à la stabilisation de la forme soluble du peptide A $\beta$ .

c) Résultats des essais cliniques des vaccins thérapeutiques dirigés contre le fragment N-terminal du peptide A $\beta$  développés dans le traitement de la MA

**Tableau 5: Résultats des essais cliniques des vaccins thérapeutiques anti-A $\beta$  développés dans le traitement de la MA**

Vaccin anti-A $\beta$	Phase  Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par le vaccin)	Critères d'inclusion / critères d'exclusion relatif aux ARIAs	Immunogénicité (% patients répondeurs)  + biomarqueurs des Ac dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Population vaccinée vs population contrôle (placebo)			
<b>Peptide A<math>\beta</math> entier</b>								
<b>Phase II</b>								
AN1792	Phase II  TTT : 12 mois (0.5 mL IM au M0, M1, M3, M6 et M12)  + FU : 3 mois	372 (300)	<u>Critères d'inclusion:</u> <b>MA légère à modérée</b> - Âge : 50 - 85 ans - Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA - MMSE : 15 – 26 - Rosen Modified Hachinski Ischemic score $\leq$ 4 - IRM évocatrice d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs</u> : aucun	<u>Immunogénicité</u> : 20%  <u>Biomarqueurs du plasma</u> : NP	<u>Biomarqueurs du LCS</u> : A $\beta$ <sub>1-42</sub> : $\emptyset$ tau : $\emptyset$ p-tau : $\emptyset$ (mais $\downarrow$ tau et p-tau dans la sous-analyse PR vs placebo ( $p < 0.001$ ))  <u>Autopsie de 4 cerveaux de patients décédés</u> : $\downarrow$ nombre total ( $p < 0.01$ ) et densité ( $p < 0.001$ ) des plaques amyloïdes, proportionnelle à la réponse immune au vaccin AN1792  <u>Imagerie</u> : <u>IRM</u> : Vol. cérébral total : $\emptyset$ Vol. hippocampique : NP Vol. ventriculaire : $\emptyset$  (mais $\downarrow$ vol. cérébral total dans la sous-analyse PR vs placebo ( $p = 0.007$ ))  <u>PET-scan</u> : SUV <sub>r</sub> : NM	<u>Molécule toxique</u> : 1 EI majeur : méningoencéphalites chez 6% des patients traités par le vaccin (18/372), contraignant la compagnie à arrêter l'essai  <u>Evénements indésirables les plus fréquents</u> : - Infection (19% vs 13%) - Céphalée (17% vs 10%) - Diarrhée (10% vs 4%)  <u>ARIA</u> : NM	<u>Cognition</u> : ADAS-Cog : $\emptyset$ MMSE : $\emptyset$ NTB : $\emptyset$  <u>Démence globale</u> : CDR-SB : $\emptyset$ CGIC : $\emptyset$  <u>Autonomie</u> : DAD : $\emptyset$  <u>Sous-analyse</u> : PR (vs placebo) : Déclin plus faible de la cognition (NTB z-score) ( $p = 0.020$ )  <u>Follow-up 4,6 ans après le début de l'étude</u> : déclin plus faible de l'autonomie sur les échelles DAD ( $p = 0.015$ ) et DS ( $p = 0.033$ )	Gilman et coll., 2005 [136]  Vellas et coll., 2009 [147]  NCT00021723

Vaccin anti-A $\beta$	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par le vaccin)	Critères d'inclusion / critères d'exclusion relatif aux ARIAs	Immunogénicité (% patients répondeurs) + biomarqueurs des Ac dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Population vaccinée vs population contrôle (placebo)			
<b>Fragment N-terminal du peptide A<math>\beta</math> (vaccins thérapeutiques de seconde génération)</b>								
<b>Phase I</b>								
<b>V950</b>	Phase I Durée et protocole d'administration NP	86 (68)	<u>Critères d'inclusion:</u> <b>MA légère à modérée</b>  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> aucun	Terminée mais résultats non publiés Développement arrêté (probable manque d'efficacité)				NCT00464334
<b>UB-311</b>	Phase I TTT : 12 sem (300 $\mu$ g IM à S0, S4, S12) + FU : 12 sem +/- 24 sem	19 (19)	<u>Critères d'inclusion:</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : 50 à 80 ans Diagnostic de MA légère à modérée MMSE : 15 – 25  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> aucun	<u>Immunogénicité :</u> 96%  <u>Biomarqueurs du plasma :</u> NP	<u>Biomarqueurs du LCS :</u> NM  <u>Imagerie :</u> NM	<b>Bon profil de sécurité :</b> pas d'EI majeur lié au TTT  <b>Evénements indésirables les plus fréquents :</b> - Réaction locale au site d'injection (21%), - Agitation (21%) - $\uparrow$ transitoire des ALAT dans le sang (16%)  <b>ARIA :</b> NM	<u>Cognition :</u> ADAS-Cog : $\emptyset$  <u>Démence globale :</u> CGIC : $\emptyset$  <u>Autonomie :</u> ADCS : $\emptyset$  <u>Sous-analyse :</u> <u>MA légère :</u> Déclin plus faible de la cognition (ADAS-Cog) (p= 0.0002)	Wang et coll., 2017 [153]  NCT00965588 NCT01189084
<b>Lu AF20513</b>	Phase I Durée et protocole d'administration NP	28 (?) 18 (?) 50 (?)	<u>Critères d'inclusion:</u> <b>MA légère</b> Âge : 50 à 85 ans Diagnostic de MA ou de TCL dus à la MA Marqueurs A $\beta$ ou tau présents dans le LCS +/- IRM évocatrice d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> aucun	Résultats non publiés ou toujours en cours				NCT03819699 NCT03668405 NCT02388152

Vaccin anti-A $\beta$	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par le vaccin)	Critères d'inclusion / critères d'exclusion relatif aux ARIAs	Immunogénicité (% patients répondeurs) + biomarqueurs des Ac dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Population vaccinée vs population contrôle (placebo)			
<b>Phase II</b>								
<b>Vanutide cridificar (ACC-001)</b>	Phase II TTT : 52 sem (3 à 30 $\mu$ g IM à S0, S12, S26, S30 et S52)  + FU : 52 sem	72 (54)	<u>Critères d'inclusion:</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : 50 - 85 ans Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA MMSE : 16 – 26 Rosen Modified Hachinski Ischemic score $\leq$ 4 IRM évocatrice d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs</u> : aucun	<u>Immunogénicité</u> : 80% (co-administration de l'adjuvant nécessaire pour stimuler la réponse immune)  <u>Biomarqueurs du plasma</u> : NP	<u>Biomarqueurs du LCS</u> : NM  <u>Imagerie</u> : NM	<u>Bon profil de sécurité</u> : pas d'EI majeur lié au TTT  <u>Événements indésirables les plus fréquents</u> : - Rhinopharyngite (19% vs 30%) - Réaction locale au site d'injection (9% vs 0%), - Protéinurie (6% vs 0%)  <u>ARIA</u> : NM	Scores ADAS-Cog, NTB et DAD mesurés mais pas d'analyse statistique car faible échantillon	Arai et coll., 2015 [151]  NCT00752232 NCT00959192
	Phase II TTT : 12 mois (3 à 30 $\mu$ g IM à M0, M1, M3 et M6, M12)  + FU : 6 ou 12 mois	245 (184)	<u>Critères d'inclusion:</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : 50 – 85 ans Diagnostic probable de MA légère à modérée d'après les critères de la NINCDS-ADRDA MMSE : 16 – 26 IRM évocatrice d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs</u> : aucun	<u>Immunogénicité</u> : % de PR NP mais « réponse immune robuste dose-dépendante »  <u>Biomarqueurs du plasma</u> : A $\beta$ <sub>1-40</sub> : $\uparrow$ (p < 0.001) (vs placebo : $\emptyset$ )	<u>Biomarqueurs du LCS</u> : A $\beta$ <sub>x-40</sub> : $\emptyset$ A $\beta$ <sub>x-42</sub> : $\emptyset$ tau : $\emptyset$ p-tau : $\emptyset$  <u>Imagerie</u> : <u>IRM</u> : Vol. cérébral total : $\emptyset$ Vol. hippocampique : $\emptyset$ Vol. ventriculaire : $\emptyset$  <u>PET-scan</u> : SUVr : NM	<u>Bon profil de sécurité</u> : pas d'EI majeur lié au TTT  <u>Événements indésirables les plus fréquents</u> : - Rhinopharyngite (19% vs 30%) - Réaction locale au site d'injection (21% vs 10%), - Céphalée (13% vs 16%)  <u>ARIA</u> : ARIA-E : 0.8% (2/184) cas vs 0% ARIA-H : aucun cas	<u>Cognition</u> : ADAS-Cog : $\emptyset$ MMSE : $\emptyset$ NTB : $\emptyset$ <u>Démence globale</u> : CDR-SB : $\emptyset$  <u>Autonomie</u> : DAD : $\emptyset$  <u>Comportement</u> : NPI : $\emptyset$	Pasquier et coll., 2016 [156]  NCT00498602 NCT00479557

Vaccin anti-A $\beta$	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par le vaccin)	Critères d'inclusion / critères d'exclusion relatif aux ARIAs	Immunogénicité (% patients répondeurs) + biomarqueurs des Ac dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Population vaccinée vs population contrôle (placebo)			
	Phase II TTT : 18 mois (3 ou 10 $\mu$ g IM à M0, M1, M3, M6, M12 et M18) + FU : 32 sem	63 (42)	<u>Critères d'inclusion:</u> <b>MA au stade précoce</b> Âge : 50 – 80 ans Trouble de la cognition MMSE $\geq$ 25 G-CDR = 0.5 Cognition générale et performances fonctionnelles suffisamment préservée PET-scan évocateur d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs</u> : aucun	NP mais « titres insuffisants en anticorps et faible qualité de la réponse immune »	<b><u>Biomarqueurs du LCS</u></b> : A $\beta$ <sub>x-40</sub> : $\emptyset$ A $\beta$ <sub>x-42</sub> : $\emptyset$ tau : $\emptyset$ p-tau : $\downarrow$ non significative  <b><u>Imagerie</u></b> : <u>IRM</u> : Vol. cérébral : $\downarrow$ à la dose de 10 $\mu$ g (p = 0.02)  <u>PET-scan</u> : SUV <sub>r</sub> : $\emptyset$	<b><u>Bon profil de sécurité</u></b> : Pas d'EI majeur lié au TTT  <b><u>Evénements indésirables les plus fréquents</u></b> : - Réaction au site d'injection (74% vs 24%) - Infection pulmonaire (24% vs 15%) - Diarrhée (17% vs 4%)  <b><u>ARIA</u></b> : ARIA-E : aucun cas ARIA-H : aucun cas	<u>Cognition</u> : ADAS-Cog : $\emptyset$ MMSE : $\emptyset$ NTB : $\emptyset$ <u>Démence globale</u> : Global CDR : $\emptyset$ CDR-SB : $\emptyset$  <u>Autonomie</u> : DS : $\emptyset$ FAQ : $\emptyset$  <u>Comportement</u> : NPI : $\emptyset$	Van Dyck et coll., 2016 [157]  NCT01227564
	Phase II (Extension de l'étude NCT00498602) TTT : 24 mois (3 à 30 $\mu$ g IM tous les 6 mois) + FU : 6 mois	160 (160)	<u>Critères d'inclusion:</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : 50 à 85 ans Sujets inclus dans l'étude NCT00498602 IRM évocatrice d'une MA MMSE : $\geq$ 10  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs</u> : aucun	<b><u>Immunogénicité</u></b> : NM  <b><u>Biomarqueurs du plasma</u></b> : NM	<b><u>Biomarqueurs du LCS</u></b> : NM  <b><u>Imagerie</u></b> : <u>IRM</u> : Vol. cérébral : NM  <u>PET-scan</u> : SUV <sub>r</sub> : NM	<b><u>Bon profil de sécurité</u></b> : Pas d'EI majeur lié au TTT  <b><u>Evénements indésirables les plus fréquents</u></b> : - Douleur au site d'injection (18%) - Chute (13%) - Erythème au site d'injection (12%)  <b><u>ARIA</u></b> : ARIA-E : 0.6% (1/160) ARIA-H : aucun cas	<u>Cognition</u> : MMSE : $\emptyset$	Hüll et al., 2017 [158]  NCT00960531



Vaccin anti-A $\beta$	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par le vaccin)	Critères d'inclusion / critères d'exclusion relatif aux ARIAs	Immunogénicité (% patients répondeurs) + biomarqueurs des Ac dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Population vaccinée vs population contrôle (placebo)			
<b>Affitope® AD02</b>	Phase II  Durée totale de l'étude: 18 mois  Protocole d'administration NP	332 (210)	<u>Critères d'inclusion:</u> <b>MA au stade précoce</b> Âge : 50 – 80 ans Atrophie hippocampique et épisodes de troubles de la mémoire MMSE $\geq$ 20 IRM évocatrice d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs</u> : aucun		Terminée mais résultats non publiés. Critère de jugement non atteint.			NCT01117818
<b>ACI-24</b>	Phase I/II  Durée totale de l'étude: 104 sem  Protocole d'administration NP	198 (NP)	<u>Critères d'inclusion:</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : 40 – 90 ans Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA MMSE : 18 – 28 PET-scan évocateur d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs</u> : aucun		Résultats non publiés			2018-000445-39
<b>CAD106</b>	Phase II  TTT : 12 sem (150 $\mu$ g IM ou SC toutes les 6 semaines)  + extension : 48 sem (150 $\mu$ g IM ou SC toutes les 12 semaines)	58 (47)	<u>Critères d'inclusion:</u> <b>MA légère</b> Âge : 40 – 85 ans Diagnostic de MA légère MMSE : 20 – 26  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs</u> : aucun	<u>Immunogénicité</u> : 63%  <u>Biomarqueurs du plasma</u> : A $\beta$ <sub>1-40</sub> : $\uparrow$ (vs placebo : $\emptyset$ )	<u>Biomarqueurs du LCS</u> : A $\beta$ <sub>1-40</sub> : $\emptyset$ A $\beta$ <sub>1-42</sub> : $\emptyset$ tau : $\emptyset$ p-tau : $\emptyset$ (mais durant FU: $\downarrow$ (probablement lié à l'évolution naturelle de la MA)  <u>Imagerie</u> : IRM : Vol. cérébral : $\emptyset$  PET-scan : SUV <sub>r</sub> : NM	<u>Bon profil de sécurité</u> : Pas d'EI majeur lié au TTT  <u>Evénements indésirables les plus fréquents</u> : - Céphalée (13% vs 0%) - Douleur dorsale (9% vs 0%) - Pyrexie (9% vs 9%)  <u>ARIA</u> : ARIA-E : aucun cas ARIA-H : 6% (3/47) (tous porteurs de l'allèle ApoE $\epsilon$ 4) vs 9% (1/11)	<u>Cognition</u> : ADAS-Cog : $\emptyset$ MMSE : $\emptyset$  <u>Démence globale</u> : GDS : $\emptyset$	Farlow et al., 2015 [159]  NCT00733863 NCT00795418

Vaccin anti-A $\beta$	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par le vaccin)	Critères d'inclusion / critères d'exclusion relatif aux ARIAs	Immunogénicité (% patients répondeurs) + biomarqueurs des Ac dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Population vaccinée vs population contrôle (placebo)			
	Phase II TTT : 60 sem (150 $\mu$ g ou 450 $\mu$ g IM à S0, S6, S12, S24, 36, S48, S60) + FU : 30 sem	121 (106)	<u>Critères d'inclusion:</u> <b>MA légère</b> Âge : $\leq$ 85 ans MMSE : 20 – 26  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs</u> : aucun	<u>Immunogénicité</u> : Entre 55% et 80% (dose-dépendant)  <u>Biomarqueurs du plasma</u> : A $\beta$ <sub>1-40</sub> : $\uparrow$ (vs placebo : $\emptyset$ )	<u>Biomarqueurs du LCS</u> : A $\beta$ <sub>1-40</sub> : $\emptyset$ A $\beta$ <sub>1-42</sub> : $\emptyset$ tau : $\emptyset$ p-tau : $\emptyset$  <u>Imagerie</u> : <u>IRM</u> : Vol. cérébral total : $\emptyset$ Vol. hippocampique : $\emptyset$ Vol. ventriculaire : $\emptyset$  <u>PET-scan</u> : SUVr : $\downarrow$ pour PR vs placebo (p = 0.0004)	<u>Bon profil de sécurité</u> : Pas d'EI majeur lié au TTT  <u>Evénements indésirables les plus fréquents</u> : - Céphalée (16% vs 7%), - Rhinopharyngite (15% vs 13%) - Pyrexie (10% vs 0%).  <u>ARIA</u> : ARIA-E : 1% (1/106) vs 0% ARIA-H : 5% (5/106) vs 0%	<u>Cognition</u> : MMSE : $\emptyset$	Vandenberghe et al., 2017 [154]  NCT01097096
<b>Fragment C-terminal</b>								
<b>Phase I</b>								
<b>ABvac40</b>	Phase I TTT : 8 ou 12 sem (200 $\mu$ g SC toutes les 4 sem) + FU : 12 mois	24 (16)	<u>Critères d'inclusion:</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : 50 – 85 ans Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA MMSE : 15 – 26 Rosen Modified Hachinski Ischemic score $\leq$ 4 IRM évocatrice d'une MA CDR = 0.5 ou 1.0  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs</u> : aucun	<u>Immunogénicité</u> : 88%  <u>Biomarqueurs du plasma</u> : A $\beta$ <sub>1-40</sub> : $\uparrow$ (vs placebo : $\emptyset$ )	<u>Biomarqueurs du LCS</u> : NM  <u>Imagerie</u> : NM	<u>Bon profil de sécurité</u> : Pas d'EI majeur lié au TTT  <u>Evénements indésirables les plus fréquents</u> : - Céphalée (6% vs 0%), - Réaction au site d'injection (6% vs 0%) - Détérioration de la santé physique (6% vs 0%)  <u>ARIA</u> : ARIA-E : aucun cas ARIA-H : 0% vs 13% (1/8)	NM	Lacosta et coll., 2018 [155]  NCT03113812
<i>Vaccins dont le développement a été arrêté dans la MA</i>								
<i>Vaccins dont le développement a été arrêté dans la MA symptomatique (font l'objet d'essais de prévention de la MA)</i>								

PR = patients répondeurs ; NPR = patients non-répondeurs

NM : paramètres non mesurés ; NP : résultats non publiés ;

TTT : traitement ; FU : Follow-up (suivi) ; S : semaine

$\emptyset$  : absence de différence significative (groupe vacciné vs groupe placebo)

Sept vaccins ciblant spécifiquement le fragment N-terminal du peptide A $\beta$  ont atteint le stade clinique après l'échec de l'AN1792. Ils sont tous dépourvus de la séquence 15 à 42 du peptide A $\beta$ , qui contient l'épitope T responsable de l'activation des lymphocytes T Th1.

Pour des raisons encore peu claires, trois de ces vaccins thérapeutiques ont vu leur développement arrêter après les phases I (V950) et II (ACC-001 et Affitope), probablement en raison d'un manque d'efficacité clinique.

A l'heure actuelle, trois vaccins actifs sont toujours en développement dans le traitement de la MA légère à modérée : Lu AF20513, ACI-24, UB-311. Les deux premiers sont toujours en cours de phase I et le dernier a atteint la phase II mais les résultats de cette étude ne sont pas encore publiés.

Le développement du CAD106 a quant à lui été arrêté en phase II sur les patients atteints du stade léger à modéré suite à des résultats d'efficacité décevants, mais il se poursuit en phase II/III dans un essai de prévention de la MA (API-APOE4 – Génération S1) (voir partie 2, section IV. C. 2.).

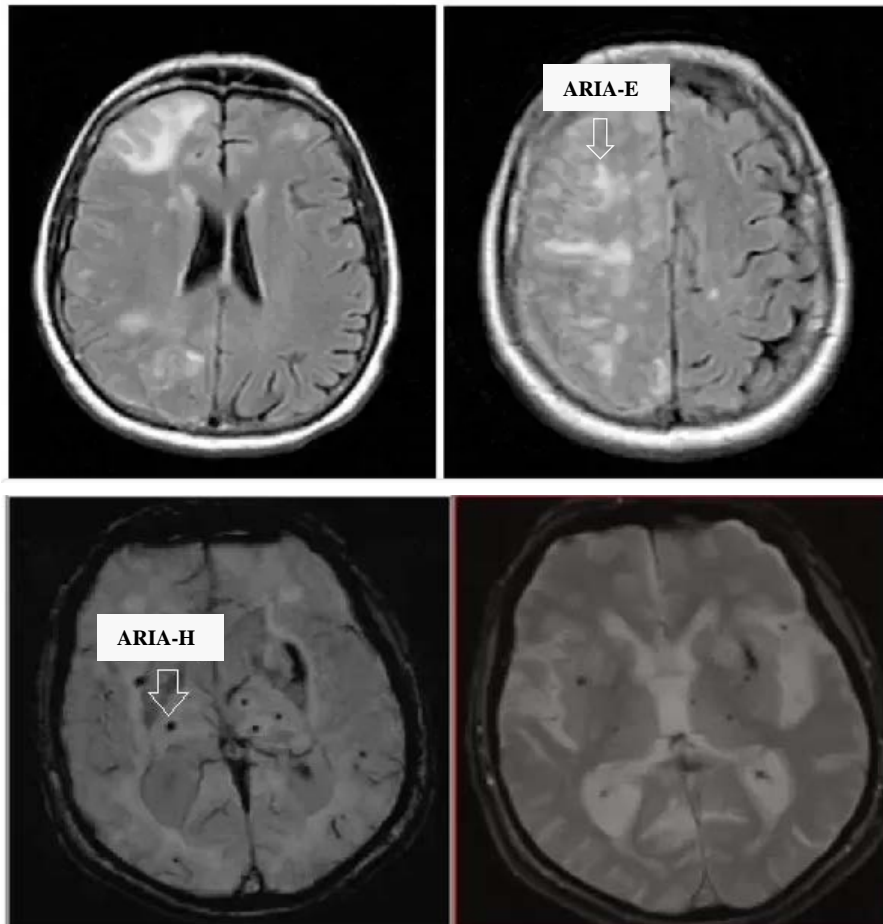
#### i. Profil de sécurité

L'exposition à court et à long terme à ce type de vaccin a été bien tolérée chez les sujets participant aux études. La plupart des effets indésirables étaient mineurs et le plus souvent liés à l'injection (douleur ou érythème au site d'administration). Aucun cas de méningoencéphalite n'a été observé, ce qui confirme à nouveau l'hypothèse du mécanisme d'immunité cellulaire Th1.

En revanche, quelques cas d'ARIA (*Amyloid-related imaging abnormalities*) ont été rapportés. « ARIA » est le terme choisi par le groupe de travail « Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup » pour désigner toutes les images anormales retrouvées dans les IRM (imagerie par résonance magnétique) des patients traités par des thérapies ciblant l'amyloïde. Deux types d'anomalies ont été détectés dans les essais cliniques sur les immunothérapies :

- Les ARIA-E (*ARIA-edema/effusions*) sont le signe d'œdèmes vasogéniques cérébraux, qui impliquent l'effondrement des jonctions endothéliales serrées qui maintiennent la BHE. Cet effondrement entraîne une accumulation de fluides et de protéines dans les espaces extracellulaires du cerveau. A l'IRM, ils apparaissent comme des points clairs.
- Les ARIA-H (*ARIA-hemosiderosis*) sont le signe de microhémorragies, souvent accompagnées de sidéroses superficielles (pneumoconioses causées par l'exposition

prolongée à des particules de fer ou d'oxydes de fer) car les microhémorragies entraînent la formation de dépôts de fer. Ils se manifestent par des points foncés à l'IRM [160].



**Figure 18 : ARIA-E et ARIA-H observés à l'IRM**  
© Sperling et coll., 2011 [161]

Des cas d'ARIAs sont survenus avec quelques vaccins thérapeutiques contre la MA, notamment dans les phases II du CAD106 où neuf cas d'ARIA-H (dont un dans le groupe placebo) et un cas d'ARIA-E sont survenus (sur 226 patients inclus, dont 200 traités par le vaccin). Deux cas d'ARIA-E sont également apparus dans une phase II sur l'ACC-001.

Cet effet a pour la première fois été détecté après l'administration d'immunothérapies passives, thérapies avec lesquelles il survient plus fréquemment ; il sera donc discuté plus en détails dans la partie 2, section II. E. 2. b. 1), mais nous verrons qu'il n'impacte pas la balance bénéfique/risque des immunothérapies. Ces vaccins sont donc de bons candidats pour le traitement de la MA au niveau de leur profil de sécurité.

## ii. Immunogénicité et qualité des anticorps produits

Les vaccins ciblant le fragment N-terminal du peptide A $\beta$  sont tous hautement immunogéniques : 55 à 96% des sujets ont produit des anticorps anti-A $\beta$  suite à l'injection du vaccin (on parle de patients répondeurs), et cette immunogénicité s'est révélée être dose-dépendante.

Les anticorps produits sont de bonne qualité : ils sont capables de s'engager avec leur cible, comme en témoigne l'augmentation du marqueur A $\beta$ <sub>1-40</sub> plasmatique dans la plupart des essais.

## iii. Effets biologiques sur les marqueurs de la MA et profil d'efficacité

L'efficacité d'une molécule ne commence à être évaluée qu'à partir de la phase II du développement clinique. A l'heure actuelle, seuls les résultats de la phase II du CAD106 ont été publiés.

Dans les études de phases II sur la MA légère à modérée, le CAD106 a induit une bonne réponse en anticorps (80% à la dose la plus haute).

Dans une étude multicentrique de phase II menée dans différents pays sur 121 patients (NCT01097096), aucune efficacité n'a été constatée. Au contraire, en comparant le groupe de patients répondeurs avec le groupe placebo, une baisse significative de la substance grise corticale et un déclin plus important (non significatif) du MMSE ont été observés. Cependant, si on compare le groupe de patients traités par CAD106 au groupe placebo, aucune différence n'est constatée.

Dans une autre étude de phase II (NCT00733863 + NCT00795418), une baisse de la concentration en phospho-tau a été observée dans le LCR, dans l'extension étudiant l'effet du CAD106 à long terme, en comparaison aux concentrations observées dans l'étude principale [159]. Cependant, ce constat serait le témoin de l'évolution naturelle de la MA, car des études ont montré que les biomarqueurs du LCS diminuent lors des stades avancés de la MA, et notamment la concentration en phospho-tau [162]. Aucune différence n'a été constatée au niveau du volume cérébral ou des échelles de mesures des symptômes cliniques de la MA.

En conclusion, aucun effet clinique significatif n'a été observé chez les patients ayant reçu ce type de vaccin. Cependant, l'étude de ces molécules a permis d'acquérir des connaissances sur les immunothérapies dirigées contre la MA, ce qui a permis d'affiner les stratégies développées.

iv. Connaissances acquises lors des essais cliniques sur les vaccins thérapeutiques dirigés contre le fragment N-terminal du peptide A $\beta$

- Immunogénicité dose-dépendante

En termes d'immunogénicité, plusieurs essais ont montré que la réponse en anticorps était dose-dépendante. En effet, dans le cas de l'ACC-001, le titre en anticorps n'était pas mesurable chez les patients ayant reçu le vaccin à la dose de 10  $\mu$ g alors qu'il l'était chez ceux ayant reçu 30  $\mu$ g [151]. De même, dans le cas du CAD106, la réponse en anticorps était plus élevée dans le groupe ayant reçu le vaccin à la dose de 150  $\mu$ g que dans celui qui en avait reçu 50  $\mu$ g (82% de patients répondeurs vs 67%) [163].

- Voie d'administration

Les études sur le CAD106 ont également montré que l'administration intramusculaire entraînait une réponse plus robuste en IgG et une tolérance plus importante que l'administration sous-cutanée [159]. Ainsi, la plupart des essais cliniques se sont poursuivis avec la forme intramusculaire.

- Fréquence d'administration

Concernant l'ACC-001, comme dans le cas de l'AN1792, les titres en anticorps sont restés élevés 6 mois après la dernière injection, suggérant qu'une administration fréquente ne serait pas nécessaire [151]. Cet élément est en faveur des immunothérapies, puisque la MA nécessite un effet thérapeutique sur le long terme. De plus, le faible nombre d'administrations présente un avantage, que ce soit en termes de coût ou d'observance.

- Maturation de l'affinité des anticorps

Des extensions de phases II ont été conduites chez les patients ayant déjà reçu 3 injections de CAD106. Elles ont montré que l'administration supplémentaire de quatre nouvelles injections induisait chez ces patients des concentrations en IgG anti-A $\beta$  similaires à la réponse initiale, mais avec un temps de déclin prolongé par rapport aux patients n'ayant reçu que 3 injections. Ces résultats pourraient s'expliquer par la maturation de l'affinité des anticorps pour le peptide A $\beta$  après des injections répétées. En effet, le profil de maturation d'affinité des anticorps A $\beta$ <sub>1-6</sub> a montré une augmentation prononcée de l'affinité après la

troisième injection de CAD106, en comparaison avec la seconde injection chez le même patient. Cependant, la taille limitée de l'échantillon doit entraîner une interprétation prudente de ces résultats [159].

### 3) Vaccins thérapeutiques contre le fragment C-terminal du peptide $A\beta_{40}$

A l'heure actuelle, un seul vaccin thérapeutique ciblant le fragment C-terminal du peptide  $A\beta$  est en développement : l' $A\beta_{vac40}$ . Ce vaccin cible spécifiquement le peptide  $A\beta_{40}$ , qui est la forme prédominante d' $A\beta$ , et plus précisément son fragment C-terminal [155].

Bien que la forme  $A\beta_{42}$  ait une propension plus élevée à l'agrégation, l' $A\beta_{40}$  peut également s'agréger sous forme de produits hautement toxiques et diffusables.

Plusieurs études ont notamment suggéré qu'une concentration élevée en  $A\beta_{40}$  dans le cerveau distingue les patients atteints de MA de ceux qui possèdent des plaques séniles mais sont sains sur le plan cognitif [164] - [165]. Ces données soulignent ainsi l'importance de l' $A\beta_{40}$  dans le développement des démences comme la MA. L' $A\beta_{40}$  est également le principal composant des dépôts amyloïdes qui se forment dans les angiopathies amyloïdes cérébrales, fréquemment retrouvées chez les patients atteints de MA.

De plus, des études ont noté la présence d'anticorps anti- $A\beta_{40}$  spécifiques dans des enchevêtrements neurofibrillaires (DNFs) intra- et extra-neuronaux, localisés dans le cortex entorhinal et l'hippocampe des cerveaux atteints de MA. Ces anticorps anti- $A\beta_{40}$  spécifiques ne sont pas co-localisés avec les DNFs composées de tau, suggérant l'existence de dégénérescences neuronales remplies de fragments C-terminaux  $A\beta_{x-40}$ .

Enfin, certaines études ont montré que le ratio  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  pourrait être plus crucial pour la formation d'oligomères neurotoxiques que la charge totale de peptides  $A\beta$  produite dans le cerveau. Des modifications de ce ratio pourraient favoriser la stabilisation de ces intermédiaires hautement toxiques *in vitro* [166]. Ces données suggèrent que réduire la charge totale de peptides  $A\beta$  (en ciblant le fragment N-terminal par exemple) pourrait être moins efficace que de restaurer un ratio  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  approprié en ciblant spécifiquement les peptides  $A\beta_{42}$  ou  $A\beta_{40}$  sur leur fragment C-terminal.

C'est donc pour toutes ces raisons qu'un vaccin ciblant le fragment C-terminal du peptide  $A\beta$  a été développé.

#### a) Structure des vaccins ciblant le fragment C-terminal

L'ABvac40 est composé d'un peptide  $A\beta_{33-40}$ , qui vise à minimiser le risque de réponse T cellulaire. En effet, les épitopes T qui en sont responsables se situeraient sur différentes régions du peptide  $A\beta$  ( $A\beta_{1-16}$ ,  $6-28$ ,  $16-25$ ,  $16-30$ ,  $19-33$  et  $28-42$ ). Cependant, les cellules T réactives à l' $A\beta_{28-42}$  n'ont pas réagi au peptide  $A\beta_{1-40}$ , suggérant l'importance des deux derniers résidus aminés C-terminaux [145]. Cet antigène est couplé à l'aluminium pour stimuler la réponse immune de type Th2 [155].

Contrairement aux anticorps ciblant le fragment N-terminal du peptide  $A\beta$ , l'épitope ciblé par les anticorps générés par ce vaccin se situe sur la portion transmembranaire de l'APP : cet épitope ne peut donc se lier aux anticorps qu'après le clivage et la sécrétion du peptide  $A\beta$ . Cela empêche notamment les réactions croisées avec la protéine APP native et l'accumulation de complexes anticorps-antigène au niveau de la membrane de la cellule neuronale. Ceci permet notamment d'augmenter la disponibilité des anticorps circulants pour interagir avec les peptides  $A\beta$ .

De plus, ces anticorps pourraient jouer un rôle protecteur contre les peptides  $A\beta$  tronqués ou modifiés au niveau de leur fragment N-terminal. C'est par exemple le cas du pyroglutamate-3  $A\beta$ , qui a été décrit comme hautement toxique et sujet à l'agrégation [167] - [168].

#### b) Résultats des essais cliniques de l'ABvac40

Cette molécule a présenté un profil de sécurité favorable en phase I. Aucune méningoencéphalite n'a été rapportée durant l'étude. 88% des patients ont développé des anticorps anti- $A\beta_{40}$  suite à l'injection du vaccin. Aucune donnée d'efficacité n'a été publiée à l'heure actuelle mais les anticorps polyclonaux générés par ce vaccin reconnaissent les formes monomériques, oligomériques et insolubles (plaques) du peptide  $A\beta_{40}$ . Ce profil multi-cible pourrait améliorer la probabilité de succès chez des patients se situant à différents stades pathologiques de la MA, en comparaison aux anticorps monoclonaux qui n'ont qu'une seule cible. Une phase II a été initiée en février 2018 pour évaluer l'efficacité de ce vaccin ; elle devrait se terminer en février 2021 [155].



### c. Conclusion sur les vaccins thérapeutiques anti-A $\beta$

L'immunothérapie active anti-A $\beta$  présente de nombreux avantages : elle est capable de fournir une réponse naturelle et durable de la production en anticorps, nécessitant par conséquent peu d'injections – ce qui la rend moins coûteuse et facilite l'observance. L'injection de faibles doses d'antigènes suffit et les pics de concentration sont atteints progressivement, ce qui permet de limiter les effets toxiques. Ainsi, cette immunothérapie est bien tolérée par les patients sur le long terme, ce qui présente un avantage considérable pour une pathologie chronique comme la MA.

Cependant, cette réponse immune n'est pas garantie car la réponse à ce vaccin repose sur le système immunitaire du patient. Ainsi, les réponses immunes chez les personnes plus âgées sont parfois plus faibles et ne déclenchent pas de réponse en anticorps robuste. De plus, la génération d'anticorps en réponse au traitement peut varier d'une personne à l'autre, ce qui conduit à une hétérogénéité des titres en anticorps et de leurs spécificités. Enfin, l'administration des vaccins peut déclencher une réaction auto-immune. Il convient donc de concevoir des vaccins qui n'entraîneront pas de réponse auto-réactive des lymphocytes T.

Les études chez l'Homme ont permis de montrer que, comme *in vitro* et chez l'animal, les anticorps générés suite à l'administration d'un vaccin anti-A $\beta$  sont capables de se lier aux plaques amyloïdes pour les éliminer, ce qui permet de diminuer la charge amyloïde cérébrale. Cela a notamment été observé avec l'AN1792 et le CAD106. En revanche, aucune étude clinique n'a pour l'instant démontré une efficacité suffisante de la vaccination thérapeutique anti-A $\beta$  sur les patients atteints de MA légère à modérée pour atteindre la phase III.

### E. Immunothérapie passive anti-A $\beta$

Devant l'échec des essais cliniques des immunothérapies actives anti-A $\beta$ , de nombreux chercheurs se sont tournés vers l'immunothérapie passive, qui constitue une stratégie attractive pour contourner les problèmes de l'immunothérapie active :

- L'immunothérapie passive permet de contourner l'obstacle de l'immunosénescence ;
- Elle permet d'avoir un traitement contrôlé avec un anticorps spécifique à des concentrations suffisantes ;
- Si un effet indésirable survient avec cette thérapie, les injections d'anticorps peuvent être interrompues immédiatement ou surveillées étroitement.

## 1. Principe de l'immunothérapie passive dirigée contre le peptide A $\beta$

L'immunisation passive anti-A $\beta$  consiste à administrer directement au patient des anticorps dirigés contre le peptide A $\beta$ . Comme pour l'immunothérapie active, la finalité est d'éliminer la surcharge amyloïde cérébrale. A l'heure actuelle, les anticorps monoclonaux sont le seul type d'immunothérapie passive développé en clinique dans la MA.

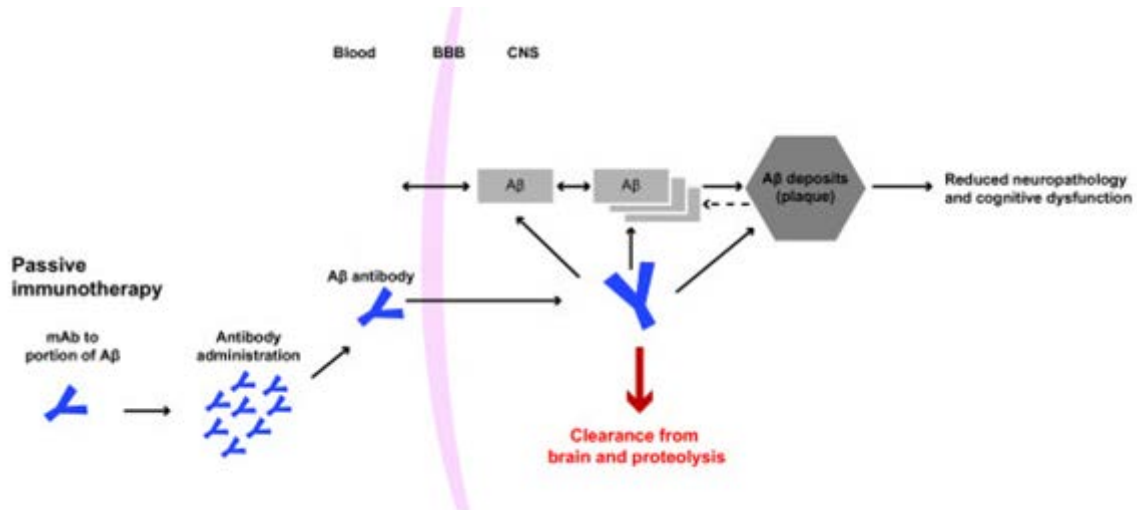


Figure 19 : Principe de l'immunothérapie passive dirigée contre le peptide A $\beta$   
© Winblad et coll., 2014 [131]

## 2. Anticorps monoclonaux anti-A $\beta$ développés en clinique dans la MA

### a. Structure des anticorps monoclonaux développés en clinique

**Tableau 6 : Structure des anticorps monoclonaux anti-A $\beta$  en développement clinique dans la MA**

Acm anti-A $\beta$	Compagnie	Phase	Sous-type d'IgG	Région ciblée sur le peptide A $\beta$	Conformations du peptide A $\beta$ reconnues			Efficacité / Toxicité en clinique	Références
					Monomères	Agréagats			
						Oligomères	Fibrilles		
<b>Phase I</b>									
<b>AAB-003</b>	JANSSEN Alzheimer Immunotherapy; Pfizer	Phase I (2010 – 2014)	IgG1 avec une fonction effectrice Fc réduite (réingénierie)	N-terminale (aa 1-5)	Oui	Oui	Oui	Manque d'efficacité Bon profil de sécurité	Delnomdedieu et coll., 2016 [169]
<b>GSK933776</b>	GlaxoSmithKline	Phase I (2007 – 2011)	IgG1	N-terminale (aa NP)	NP	NP	NP	Manque d'efficacité probable Bon profil de sécurité	Andreasen et coll., 2015 [170]
<b>SAR228810</b>	Sanofi	Phase I (2012 – 2015)	IgG4	Région ciblée NP Sélectif du peptide A $\beta_{42}$	Non	Oui (Protofibrilles)	Oui	NP	Pradier et coll., 2013 [171]
<b>MEDI1814</b>	AstraZeneca Eli Lilly	Phase I (2014 – 2016)	IgG1	C-terminale (aa NP)	Oui	Non	Non	NP	Ondrejcek et coll., 2017 [172]
<b>LY2599666</b>	Eli Lilly	Phase I (2015 – 2016)	Fragment Fab se liant à un Ag, lié à une molécule de polyéthylène glycol	NP	Oui	Non	Non	Manque d'engagement avec la cible Bon profil de sécurité	Hake et coll., 2017 [173]
<b>Phase II</b>									
<b>Ponezumab</b>	Pfizer	Phase I (2006 - ?) Phase II (2008 – 2011)  Développement arrêté en 2011	IgG2	C-terminale (aa 30 -40) (sélectif du peptide A $\beta_{40}$ )	Oui	Oui	Oui	Manque d'efficacité Bon profil de sécurité	Landen et coll., 2017 [174]
<b>Donanemab (LY3002813)</b>	Eli Lilly	Phase I (2013 - ?) Phase II (2017 – 2020)	IgG1	Forme pyroglutamée d'A $\beta$ (aa p3 – 42)	?	?	?	NP	Irizarry et coll., 2016 [175]

Acm anti-A $\beta$	Compagnie	Phase	Sous-type d'IgG	Région ciblée sur le peptide A $\beta$	Conformations du peptide A $\beta$ reconnues			Efficacité / Toxicité en clinique	Références
					Monomères	Agrégats			
						Oligomères	Fibrilles		
<b>Phase III</b>									
<b>Bapineuzumab (AAB-001)</b>	JANSSEN Alzheimer Immunotherapy; Pfizer; Wyeth	Phase I (2003 - ?) Phase II (2006–2012) Phase III (2007–2012)  Développement arrêté en 2012	IgG1	N-terminale (aa 1-5)	Oui	Oui	Oui	Manque d'efficacité Bon profil de sécurité mais ARIA +++	Black et coll., 2010 [176]
<b>Solanezumab</b>	Eli Lilly	Phase I (2006 - ?) Phase II (2006–2009) Phase III (2009–2016)	IgG1	Centrale (aa 16-26)  Epitope seulement accessible sur les monomères	Oui	Faible (possible à dose élevée)	Non	Manque d'efficacité Bon profil de sécurité mais ARIA +++	Siemers et coll., 2016 [177]
<b>Crenezumab</b>	AC Immune; Genentech; Universidad de Antioquia	Phase I (2008 - ?) Phase II (2011–2017) Phase III (2016–2019)	IgG4	Centrale (aa 13–24)	Oui	Oui	Oui	Manque d'efficacité Bon profil de sécurité	Ultsch et coll., 2016 [178]
<b>Aducanumab</b>	Biogen, Inc.	Phase I/II (2011–2021) Phase II (2015–2020)  Développement arrêté en 2019	IgG1	N-terminale (aa 3–6)	Non	Oui (solubles)	Oui (insolubles)	Manque d'efficacité Bon profil de sécurité mais ARIA	Sevigny et coll., 2016 [179]
<b>Gantenerumab</b>	Rinat Neuroscience / Pfizer	Phase I (2009 - ?) Phase II (2010 - ?) Phase III (2012–2022)	IgG1	N-terminale (aa 3-12) + centrale (aa 18–27)	Faible et rapide	Oui	Oui	Manque d'efficacité Bon profil de sécurité mais ARIA +++	Bohrmann et coll., 2012 [180]
<b>BAN2401</b>	BioArctic Neuroscience / BioArctic; Eisai Co Ltd	Phase I (2010–2012) Phase II (2012–2021) Phase III (2019–2024)	IgG1	NP	Non	Oui (Protofibrilles solubles)	Non	Signes d'une potentielle efficacité clinique en phase I Bon profil de sécurité	Tucker et coll., 2015 [181]  Logovinsky et coll., 2016 [182]
<i>Acm dont le développement a été arrêté dans la MA</i>									
<i>Acm dont le développement a été arrêté dans la MA symptomatique (font l'objet d'essais de prévention de la MA)</i>									

NM : paramètres non mesurés ; NP : résultats non publiés ;

La plupart des anticorps monoclonaux anti-A $\beta$  développés dans la MA sont des IgG1. Il s'agit de la sous-classe d'IgG qui, comme nous l'avons vu précédemment, a l'affinité la plus élevée pour les récepteurs Fc $\gamma$ R présents à la surface des CPA (voir partie 1, section III. B. 1. a.). Comme cette interaction favorise la phagocytose des particules antigéniques et l'ADCC, cette sous-classe a été considérée comme la meilleure candidate pour éliminer rapidement et efficacement la surcharge amyloïde cérébrale.

La plupart d'entre eux sont dirigés vers le fragment N-terminal du peptide A $\beta$  (bapineuzumab, AAB-003, gantenerumab, aducanumab et GSK933776). D'autres sont dirigés vers la partie C-terminale (ponezumab, MEDI1814, crenezumab) ou encore vers la région centrale (solanezumab et gantenerumab). D'autres encore sont uniquement connus pour la conformation du peptide A $\beta$  qu'ils ciblent : BAN2401 et SAR228810 sont spécifiques des protofibrilles, tandis que LY2599666 est spécifique des monomères. Enfin, le donanemab cible quant à lui une forme spécifique du peptide A $\beta$  : une forme pyoglutamatée qui est présente sous forme agrégée dans les plaques amyloïdes.

b. Résultats des essais cliniques des anticorps monoclonaux anti-A $\beta$  en développement dans le traitement de la MA

Les résultats d'études cliniques des derniers essais sur les anticorps monoclonaux anti-A $\beta$  en développement pour traiter la MA sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 7 : Résultats des essais cliniques des anticorps monoclonaux anti-A $\beta$  développés dans le traitement de la MA**

Acm anti-AB	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par l'Ac)	Critères d'inclusion / Critères d'exclusion relatifs aux ARIAs	Pharmacocinétique + biomarqueurs des Acm dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Groupe traité par Acm vs groupe contrôle (placebo)			
<b>Phase I</b>								
<b>AAB-003</b>	Phase I TTT : 39 sem (0.5 à 8 mg/kg en injection IV toutes les 13 sem)  + Extension : 52 sem (1 injection IV toutes les 13 sem)	88 (69)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : 50 – 89 ans Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA MMSE : 16 - 26 Rosen Modified Hachinski Ischemic score $\leq 4$ IRM évocatrice d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> aucun	<u>Cinétique des Ac :</u> $\uparrow [AAB-003]_{\text{plasm}}$ dose-dépendante  Ratio <sub>AUC</sub> LCS:plasma < 1.0%  <u>Biomarqueurs du plasma :</u> A $\beta_{1-x}$ : NM A $\beta_{1-40}$ : NP A $\beta_{1-42}$ : NM	<u>Biomarqueurs du LCS :</u> A $\beta_{x-40}$ : $\emptyset$ A $\beta_{1-42}$ : $\emptyset$ tau : $\emptyset$ p-tau : $\emptyset$  <u>Imagerie :</u> <u>IRM :</u> Vol. cérébral : NM  <u>PET-scan :</u> SUV <sub>T</sub> : NM	<u>Bon profil de sécurité :</u> pas d'EI majeur lié au TTT.  <u>Événements indésirables les plus fréquents :</u> - Perte d'appétit (10% vs 0%), - Malaise (7% vs 11%), - Céphalée (7% vs 5%).  <u>ARIA :</u> ARIA-E : 3% (2/69) vs 0% ARIA-H : 4% (4/69) vs 0%	<u>Cognition :</u> ADAS-Cog : $\emptyset$ MMSE : $\emptyset$  <u>Démence globale :</u> Global CDR : $\emptyset$  <u>Autonomie :</u> DAD : $\emptyset$  <u>Comportement :</u> NPI : $\emptyset$	Delnomdiedieu et coll., 2016 [169]  NCT01193608 NCT01369225
<b>MEDI1814</b>	Phase I Durée de la phase et protocole d'administration NP	77 (NP)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : 55 – 85 ans  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> aucun	Résultats non publiés				NCT02036645
<b>LY259966</b>	Phase I Durée et protocole d'administration NP	130 (NP)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : $\geq 50$ ans Diagnostic probable de MA légère à modérée ou troubles cognitifs légers PET-scan évocateur d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> aucun	Résultats non publiés mais arrêt du développement en raison d'un manque d'engagement avec la cible.				NCT02614131

Acm anti-AB	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par l'Ac)	Critères d'inclusion / Critères d'exclusion relatifs aux ARIAs	Pharmacocinétique + biomarqueurs des Acm dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Groupe traité par Acm vs groupe contrôle (placebo)			
<b>SAR228810</b>	Phase I  Durée et protocole d'administration NP	48 (NP)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : 55 – 85 ans Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA MMSE Rosen Modified Hachinski Ischemic score ≤ 4 IRM évocatrice d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> aucun		Résultats non publiés			NCT01485302
<b>GSK933776</b>	Phase I  TTT : dose unique (0.01 à 6 mg/kg)  + Extension : 1 injection 4 sem après  + FU : 26 sem	68 (54)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : 50 - 80 ans Diagnostic probable de MA MMSE : 18 – 26  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> Présence de plus de 3 ARIA-H à l'IRM	<u>Cinétique des Ac :</u> ↑ [GSK933776] <sub>plasm</sub> dose-dépendante accumulation limitée après de multiples injections.  Ratio <sub>AUC</sub> LCS:plasma : NP  <u>Biomarqueurs du plasma :</u> Aβ <sub>1-x</sub> : ↑ Aβ <sub>1-42</sub> : ↑ Aβ <sub>1-42</sub> libre : ↓ (vs placebo : ∅)	<u>Biomarqueurs du LCS :</u> Aβ <sub>1-40</sub> : ∅ Aβ <sub>1-42</sub> : ∅ tau : ∅ p-tau : ∅  <u>Imagerie :</u> <u>IRM :</u> Vol. cérébral : NM  <u>PET-scan :</u> SUV <sub>r</sub> : NM	<b>Bon profil de sécurité :</b> pas d'EI majeur lié au TTT  <b>Evénements indésirables les plus fréquents :</b> - Fatigue (19 vs 14%) - Céphalée (19% vs 7%) - Nausée (15% vs 14%)  <b>ARIA :</b> ARIA-E : aucun cas ARIA-H : 0% vs 7% (1/14)	NP	Andreasen et coll., 2015 [170]  NCT00459550 NCT01424436

Acm anti-AB	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par l'Ac)	Critères d'inclusion / Critères d'exclusion relatifs aux ARIAs	Pharmacocinétique + biomarqueurs des Acm dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Groupe traité par Acm vs groupe contrôle (placebo)			
<b>Aducanumab</b>	Phase I TTT : 0.3 à 60 mg/kg IV (dose unique)  + FU : 24 sem	53 (39)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : 55 - 85 ans Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA et DSM IV MMSE : 14 – 26  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> aucun	<b>Cinétique des Ac :</b> ↑ [aducanumab] <sub>plasm</sub> dose-dépendante  Ratio <sub>AUC</sub> LCS:plasma = NP  <b>Biomarqueurs du plasma :</b> Aβ <sub>1-40</sub> et Aβ <sub>1-42</sub> : ↑ à la dose la plus haute (vs placebo : ∅)	<b>Biomarqueurs du LCS :</b> NM  <b>Imagerie :</b> <u>IRM :</u> Vol. cérébral : NM  <u>PET-scan :</u> SUV <sub>T</sub> : NM	<b>Bon profil de sécurité :</b> pas d'EI majeur lié au TTT  <b>Evénements indésirables les plus fréquents :</b> - Céphalée (21% vs 14%), - Diarrhée (13% vs 7%), - Infection pulmonaire (10% vs 0%)  <b>ARIA :</b> ARIA-E : 8% (3/39) vs 0% ARIA-H : 3% (1/39) vs 0% (à la dose la + haute)	<u>Cognition :</u> ADAS-Cog : ∅	Ferrero et al., 2016 [183]  NCT01397539
	Phase I Etude PRIME  TTT : 52 sem (1 injection toutes les 4 sem)	165 (125)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA prodromale à légère</b> Âge : 50 - 90 ans  <u>MA prodromale :</u> MMSE : 24 - 30 Plainte spontanée de troubles de la mémoire CDR = 0.5  <u>MA légère :</u> MMSE : 20 - 26 CDR = 0.5 ou 1.0 Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA PET-scan évocateur d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> Présence de plus de 4 ARIA-H à l'IRM	<b>Cinétique des Ac :</b> ↑ [aducanumab] <sub>plasm</sub> dose-dépendante  Ratio <sub>AUC</sub> LCS:plasma = 1.3%  <b>Biomarqueurs du plasma :</b> Aβ <sub>1-40</sub> et Aβ <sub>1-42</sub> : ↑ à la dose la plus haute (vs placebo : ∅)	<b>Biomarqueurs du LCS :</b> NM  <b>Imagerie :</b> <u>IRM :</u> NP  <u>PET-scan :</u> SUV <sub>T</sub> : ↓ dose-dépendante (p < 0.001)	<b>Bon profil de sécurité :</b> pas d'EI majeur lié au TTT  <b>Evénements indésirables les plus fréquents :</b> - Céphalée (20% vs 5%), - Infection urinaire (20% vs 10%), - Infection pulmonaire (10% vs 15%)  <b>ARIA :</b> ARIA : 27% (32/125) vs 5% (2/125)	<u>Cognition :</u> NTB : ∅ MMSE : déclin plus faible de la cognition, dose dépendant (p < 0.05)  <u>Démence globale :</u> CDR-SB : ∅	Sevigny et coll., 2016 [179]  NCT01677572



Acm anti-AB	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par l'Ac)	Critères d'inclusion / Critères d'exclusion relatifs aux ARIAs	Pharmacocinétique + biomarqueurs des Acm dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Groupe traité par Acm vs groupe contrôle (placebo)			
<b>Phase II</b>								
<b>Ponezumab</b>	Phase II TTT : 12 mois (10 mg/kg IV tous les 3 mois) + FU : 6 mois	36 (24)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge ≥ 50 ans Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA et DSM IV MMSE : 16 - 26 Rosen Modified Hachinski Ischemic score ≤ 4  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> Présence de plus de 2 ARIA-H à l'IRM	<u>Cinétique des Ac :</u> ↑ [ponezumab] <sub>plasm</sub> dose-dépendante accumulation limitée après de multiples injections.  Ratio <sub>AUC</sub> LCS:plasma < 1.0%  <u>Biomarqueurs du plasma :</u> Aβ <sub>1-x</sub> : ↑ Aβ <sub>1-40</sub> : ↑ Aβ <sub>1-42</sub> : ∅ (vs placebo : ∅)	<u>Biomarqueurs du LCS :</u> Aβ <sub>1-40</sub> : ∅ Aβ <sub>1-42</sub> : ∅ tau : ∅ p-tau : ∅  <u>Imagerie :</u> <u>IRM :</u> Vol. cérébral total : ∅ Vol. hippocampique : ∅ Vol. ventriculaire : ∅  <u>PET-scan :</u> SUV <sub>r</sub> : ∅	<u>Bon profil de sécurité :</u> pas d'EI majeur lié au TTT  <u>Evénements indésirables les plus fréquents :</u> - Hypertension (17% vs placebo 17%) - Dépression (4% vs 8%) - Irritabilité (4% vs 8%)  <u>ARIA :</u> ARIA-E : aucun cas ARIA-H : 4% (1/24) vs placebo 8% (1/12)	<u>Cognition :</u> ADAS-Cog : ∅ MMSE : ∅ NTB : ∅ <u>Démence globale :</u> Global CDR : ∅ CDR-SB : ∅  <u>Autonomie :</u> DAD : ∅ EQ-5D : ∅  <u>Comportement :</u> NPI : ∅	Landen et coll., 2017 [184]  NCT00945672
	Phase II TTT : 18 mois (0.5 à 8.5 mg/kg IV tous les mois) + FU : 6 mois	194 (138)				<u>Bon profil de sécurité :</u> pas d'EI majeur lié au TTT  <u>Evénements indésirables les plus fréquents :</u> - Chute (17% vs 21%), - Céphalée (14% vs 21%)  <u>ARIA :</u> ARIA-E : aucun cas ARIA-H : 14% (19/137) vs 20% (11/56)		Landen et coll., 2017 [185]  NCT00722046

Acm anti-AB	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par l'Ac)	Critères d'inclusion / Critères d'exclusion relatifs aux ARIAs	Pharmacocinétique + biomarqueurs des Acm dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Groupe traité par Acm vs groupe contrôle (placebo)			
<b>Crenezumab</b>	Phase II Etude ABBY  TTT : 68 sem (300 mg SC toutes les 2 sem ou 15 mg/kg IV toutes les 4 sem)  + FU : 5 sem	431 (287)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : 50 à 80 ans Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA MMSE : 18 - 26 GDS < 6 CDR-SB ≥ 0.5 ADAS-Cog ≥ 5  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> Présence de plus de 2 ARIA-H à l'IRM	<u>Cinétique des Ac :</u> ↑ [crenezumab] <sub>plasm</sub> dose-dépendante  Ratio <sub>AUC</sub> LCS:plasma = 0.29%  <u>Biomarqueurs du plasma :</u> Aβ <sub>1-x</sub> : NP Aβ <sub>1-40</sub> : NP Aβ <sub>1-42</sub> : NP	<u>Biomarqueurs du LCS :</u> Aβ <sub>1-42</sub> : ↑ (p = 0.020) Tau : ∅ p-tau : ∅  <u>Imagerie :</u> IRM : Vol. cérébral total : ∅ Vol. hippocampique : ∅ Vol. ventriculaire : ∅  PET-scan : SUV <sub>r</sub> : NP	<u>Bon profil de sécurité :</u> pas d'EI majeur lié au TTT  <u>Evénements indésirables les plus fréquents :</u> - Rhinopharyngite (12% vs 8%), - Infection urinaire (11% vs 11%) - Chute (11% vs 7%),  <u>ARIA :</u> ARIA-E : 0.3% (1/287) vs 0% ARIA-H : 0.3% (1/287) vs 0%	<u>Cognition :</u> ADAS-Cog : ∅  <u>Démence globale :</u> CDR-SB : ∅  <u>Autonomie :</u> ADCS-ADL : ∅  <u>Analyse sous-groupe :</u> Patients avec MA légère (MMSE : 22 – 26) traités à la dose la plus haute (vs placebo) : l'amélioration de ces scores étaient plus prononcée (mais non significative) dans le groupe du crenezumab, suggestive de l'efficacité du traitement à un stade plus précoce de la MA et/ou à une dose plus haute de traitement	Cummings et coll., 2018 [186]  NCT01343966

Acm anti-AB	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par l'Ac)	Critères d'inclusion / Critères d'exclusion relatifs aux ARIAs	Pharmacocinétique + biomarqueurs des Acm dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Groupe traité par Acm vs groupe contrôle (placebo)			
	Phase II Etude BLAZE  TTT : 68 sem (300 mg SC toutes les 2 sem ou 15 mg/kg IV toutes les 4 sem)  + FU : 5 sem	91 (61)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA légère à modérée</b> 50 à 80 ans Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA MMSE : 18 - 26 GDS-15 < 5 CDR-SB ≥ 0.5 ADAS-Cog ≥ 5 Charge amyloïde au PET-scan évocatrice d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> aucun	<b>Cinétique des Ac :</b> ↑ [crenezumab] <sub>plasm</sub> dose-dépendante  <b>Biomarqueurs du plasma :</b> Aβ <sub>1-40</sub> et Aβ <sub>1-42</sub> : ↑ (vs placebo : ∅)	<b>Biomarqueurs du LCS :</b> Aβ <sub>1-42</sub> : ↑ ( <i>p</i> = 0.001 à la dose la plus faible ; <i>p</i> = 0.022 à la dose la plus haute) tau : ∅ p-tau : ∅  <b>Imagerie :</b> <u>IRM :</u> Vol. cérébral total : NM Vol. hippocampique : NM Vol. ventriculaire : NM  <u>PET-scan :</u> SUV <sub>r</sub> : ∅	<b>Bon profil de sécurité :</b> pas d'EI majeur lié au TTT  <b>Evénements indésirables les plus fréquents :</b> - Anxiété (40% vs 0%), - Infection pulmonaire (36% vs 7%), - Douleur dorsale (33% vs 14%),  <b>ARIA :</b> ARIA-E : aucun cas ARIA-H : 15% (9/61) vs 3% (1/300)	<b>Cognition :</b> ADAS-Cog : ∅  <b>Démence globale :</b> CDR-SB : ∅  <b>Analyse sous-groupe :</b> Patients avec MA légère (MMSE : 22 – 26) traités à la dose la plus haute (vs placebo) : l'amélioration de ces scores étaient plus prononcée (mais non significative) dans le groupe du crenezumab, suggestive de l'efficacité du traitement à un stade plus précoce de la MA et/ou à une dose plus haute de traitement	Salloway et coll., 2018 [187]  NCT01397578
<b>Donanemab (LY3002813)</b>	Phase II (étude TRAIL BLAZER-ALZ)  Durée et protocole d'administration NP	266 (NP)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA précoce symptomatique</b> Âge : 60 – 85 ans Troubles de la mémoire depuis au moins 6 mois MMSE : 20 – 28 PET-scan évocateur d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> aucun	Etude en cours de recrutement				NCT03367403

Acm anti-AB	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par l'Ac)	Critères d'inclusion / Critères d'exclusion relatifs aux ARIAs	Pharmacocinétique + biomarqueurs des Acm dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Groupe traité par Acm vs groupe contrôle (placebo)			
<b>BAN2401</b>	Phase II  TTT : 24 sem (2.5 à 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines ou mensuellement)  + FU : 55 sem	856 (?)	<p><u>Critères d'inclusion :</u> <b>Troubles cognitifs légers dus à la MA</b> Diagnostic probable de la MA selon les critères du NIAA-AA CDR = 0.5 Memory Box <math>\geq</math> 0.5 Déclin de la mémoire progressif durant la dernière année</p> <p><b>MA légère :</b> Diagnostic probable de la MA selon les critères du NIAA-AA CDR = 0.5 ou 1.0 Memory Box <math>\geq</math> 0.5</p> <p>Pour tous les sujets : WMS-IV LMII diminuée (seuil selon âge) Charge amyloïde au PET-scan évocatrice d'une MA Charge amyloïde mesurée dans le LCS (<math>A\beta_{1-42}</math>) MMSE : 22 – 30</p> <p><u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> aucun</p>	<p><u>Cinétique des Ac :</u> NP</p> <p><u>Biomarqueurs du plasma :</u> NP</p>	<p><u>Biomarqueurs du LCS :</u> p-tau : <math>\downarrow</math> (<math>p &lt; 0.05</math>) tau : <math>\downarrow</math> (<math>p &lt; 0.05</math>) <math>A\beta_{1-42}</math> : <math>\uparrow</math> Neurogranine : <math>\downarrow</math> NF-L : <math>\downarrow</math> (analyses statistiques NP)</p> <p><u>Imagerie :</u> <u>IRM :</u> Vol. cérébral total : NM Vol. hippocampique : NM Vol. ventriculaire : NM</p> <p><u>PET-scan :</u> SUVr : <math>\downarrow</math> (<math>p &lt; 0.001</math>)</p>	Bon profil de sécurité annoncé mais détails NP	<p><u>Cognition :</u> ADAS-Cog : <math>\emptyset</math></p> <p><u>Démence globale :</u> CDR-SB : <math>\emptyset</math></p> <p><u>Test mixte (cognition et autonomie):</u> ADCOMS : <math>\emptyset</math></p> <p><u>Analyse sous-groupe :</u> Patients traités à la dose la plus haute (vs placebo) : ADCOMS et ADAS-Cog : déclin significativement plus faible de la cognition et de l'autonomie (baisse de 30% et 47%) (respectivement <math>p=0.034</math> et <math>p=0.017</math>)</p>	Résultats préliminaire – Communiqué de presse du 02 Novembre 2018  NCT01767311

Acm anti-AB	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par l'Ac)	Critères d'inclusion / Critères d'exclusion relatifs aux ARIAs	Pharmacocinétique + biomarqueurs des Acm dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Groupe traité par Acm vs groupe contrôle (placebo)			
<b>Phase III</b>								
<b>Bapineuzumab (AAB-001)</b>	Phase III TTT : 78 sem (0.5 et 1 mg/kg IV toutes les 13 sem)	<u>Porteurs ApoE4</u> : 1121 (673)  <u>Non-porteurs ApoE4</u> : 1331 (807)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : 50 - 88 ans Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA MMSE : 16 - 26 Rosen Modified Hachinski Ischemic score $\leq 4$ IRM évocatrice d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs</u> : aucun	<u>Cinétique des Ac</u> : NP  <u>Biomarqueurs du plasma</u> : NP	<u>Biomarqueurs du LCS</u> : A $\beta_{1-40}$ : NM A $\beta_{1-42}$ : NM tau : NM p-tau : $\emptyset$ <i>(mais p-tau <math>\downarrow</math> dans l'analyse du sous-groupe des porteurs d'ApoE4 (p = 0.005))</i>  <u>Imagerie</u> : <u>IRM</u> : Vol. cérébral total : $\emptyset$ Vol. hippocampique : $\emptyset$ Vol. ventriculaire : $\emptyset$  <u>PET-scan</u> : SUVr : $\emptyset$ <i>(mais stagnation du SUVr dans le sous-groupe porteur ApoE4 vs SUVr <math>\uparrow</math> dans le groupe placebo (p = 0.004))</i>	<u>Bon profil de sécurité</u> : pas d'EI majeur lié au TTT.  <u>Evénements indésirables les plus fréquents</u> : - Chute (14% vs 14%) - Céphalée (10% vs 10%)  <u>ARIA</u> : - ARIA-E (11% dont 7% chez les porteurs et 4% chez les non-porteurs) vs 0.2% ARIA-H : aucun cas	<u>Cognition</u> : ADAS-Cog : $\emptyset$ MMSE : $\emptyset$ NTB : $\emptyset$ <u>Démence globale</u> : CDR-SB : $\emptyset$  <u>Autonomie</u> : DS : $\emptyset$ DAD : $\emptyset$  <u>Analyse sous-groupe</u> : Patients atteints de MA légère (MMSE $\geq 21$ ) et non porteurs ApoE4 (vs placebo) : déclin plus faible de l'autonomie (DAD) (p < 0.05)	Salloway et coll., 2014 [188]  NCT00575055 NCT00574132

Acm anti-AB	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par l'Ac)	Critères d'inclusion / Critères d'exclusion relatifs aux ARIAs	Pharmacocinétique + biomarqueurs des Acm dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Groupe traité par Acm vs groupe contrôle (placebo)			
	Phase III  TTT : 78 sem (0.5 et 2 mg/kg IV toutes les 13 sem)	<u>Porteurs ApoE4</u> : 1099 (654)  <u>Non-porteurs ApoE4</u> : 1081 (650)	<u>Critères d'inclusion : MA légère à modérée</u> Patients : 50 - 88 ans Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA MMSE : 16 - 26 IRM évocatrice d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs</u> : aucun	<u>Cinétique des Ac</u> : NP  <u>Biomarqueurs du plasma</u> : A $\beta$ <sub>total</sub> : ↑ (p < 0.001) (vs placebo : ∅)	<u>Biomarqueurs du LCS</u> : A $\beta$ <sub>1-40</sub> : non évalué A $\beta$ <sub>1-42</sub> : non évalué tau : non évalué p-tau : ∅ <i>(mais tendance en faveur du bapineuzumab dans le groupe des non-porteurs ApoE4)</i>  <u>Imagerie</u> : <u>IRM</u> : Vol. cérébral total : ∅ Vol. hippocampique : ∅ Vol. ventriculaire : ∅  <u>PET-scan</u> : SUV <sub>r</sub> : ∅	<u>Bon profil de sécurité</u> : pas d'EI majeur lié au TTT  <u>Evénements indésirables les plus fréquents</u> : - Céphalée (7% vs 10%) - Rhinopharyngite (7% vs 7%) - Chute (6% vs 6%)  <u>ARIA</u> : - ARIA-E : 12% (153/1304) (dont 9% chez les porteurs et 3% chez les non-porteurs) vs 1.5% (11/783) - ARIA-H : 1% (9/1304) vs 1.5% (12/783)	<u>Cognition</u> : ADAS-Cog : ∅ NTB : ∅ <u>Démence globale</u> : CDR-SB : ∅  <u>Autonomie</u> : DS : ∅  <u>Sous-analyse</u> : population non porteuse ApoE4 (vs placebo) : déclin plus faible de la cognition (NTB) (p = 0.047)	Vandenberghe et coll., 2016 [189]  NCT00667810 NCT00676143

Acm anti-AB	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par l'Ac)	Critères d'inclusion / Critères d'exclusion relatifs aux ARIAs	Pharmacocinétique + biomarqueurs des Acm dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Groupe traité par Acm vs groupe contrôle (placebo)			
<b>Gantenerumab</b>	Phase III Etude SCarlet RoAD  TTT : 104 sem (105 ou 225 mg/kg SC toutes les 4 sem)	797 (531)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA prodromale :</b> Âge : 50 à 85 ans MMSE $\leq$ 24 CDR = 0.5 PET-scan évocateur d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> aucun	<u>Cinétique des Ac :</u> NP  <u>Biomarqueurs du plasma :</u> NP	<u>Biomarqueurs du LCS :</u> A $\beta_{1-40}$ : NM A $\beta_{1-42}$ : $\emptyset$ p-tau : $\downarrow$ (p $\leq$ 0.001) t-tau : $\downarrow$ (p = 0.02) Neurogranine : $\emptyset$  <u>Imagerie :</u> <u>IRM :</u> Vol. cérébral total : $\emptyset$ Vol. hippocampique : $\emptyset$ Vol. ventriculaire : $\emptyset$  <u>PET-scan :</u> SUVr : $\emptyset$	<b>Bon profil de sécurité :</b> pas d'EI majeur lié au TTT  <u>Evénements indésirables les plus fréquents :</u> - Erythème au site d'injection (12% vs 1%), - Rhinopharyngite (10% vs 6%), - Chute (10% vs 11%),  <u>ARIA :</u> ARIA-E : 10% (53/531) vs 1% (2/266) ARIA-H : 20% (104/531) vs 13% (35/266)	<u>Cognition :</u> ADAS-Cog : $\emptyset$ MMSE : $\emptyset$  <u>Démence globale :</u> CDR-SB : $\emptyset$  <u>Autonomie :</u> FAQ : $\emptyset$  <u>Analyse sous-groupe :</u> Patients avec une progression rapide de la MA traités à la dose la plus haute (vs placebo) : déclin plus faible de la démence globale (CDR-SB)	Ostrowitzki et coll., 2017 [190]  NCT01224106

Acm anti-AB	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par l'Ac)	Critères d'inclusion / Critères d'exclusion relatifs aux ARIAs	Pharmacocinétique + biomarqueurs des Acm dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Groupe traité par Acm vs groupe contrôle (placebo)			
<b>Solanezumab</b>	Phase III (études EXPEDITION-1 et EXPEDITION-2)  TTT : 76 sem (400 mg IV toutes les 4 sem)  +FU : 4 sem	2052 (1027)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : ≥ 55 ans Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA MMSE : 16 – 26  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> aucun	<u>Cinétique des Ac :</u> ↑ [solanezumab] <sub>plasm</sub> dose-dépendante  <u>Biomarqueurs du plasma :</u> Aβ <sub>1-40</sub> et Aβ <sub>1-42</sub> : ↑ (vs placebo : ∅)	<u>Biomarqueurs du LCS :</u> Aβ <sub>1-40</sub> libre : ↓ (p = 0.01 dans EXP1, p = 0.05 dans EXP2) Aβ <sub>1-40</sub> total : ↑ (p = 0.002 dans EXP1, p < 0.001 dans EXP2)  Aβ <sub>1-42</sub> total : ↑ (p < 0.001) tau : ∅ p-tau : ∅  <u>Imagerie :</u> <u>IRM :</u> Vol. cérébral total : ∅ Vol. hippocampique : ∅ Vol. ventriculaire : ∅  <u>PET-scan :</u> SUVr : ∅	<u>Bon profil de sécurité :</u> pas d'EI majeur lié au TTT  <u>Evénements indésirables les plus fréquents :</u> - Arrhythmies cardiaques (5% vs 4%) - Chute (9% vs 10%), - Céphalée (7% vs 8%)  <u>ARIA :</u> ARIA-E : 1% (9/1027) vs 0.4% (4/1025) ARIA-H : 5% (50/1027) vs 6% (57/1025)	<u>Cognition :</u> ADAS-Cog : ∅ MMSE : ∅  <u>Démence globale :</u> CDR-SB : ∅  <u>Autonomie :</u> ADCS-ADL : ∅ EQ-5D : ∅  <u>Comportement :</u> NPI : ∅  <u>Qualité de vie :</u> QOL-AD : ∅  <u>Analyse sous-groupe :</u> <u>MA modérée :</u> MMSE : déclin plus faible de la cognition (p = 0.04)  <u>MA légère :</u> Déclin plus faible pour de la cognition : ADAS-Cog (34%) MMSE (34%)  Amélioration de l'état global liée à la démence : ADCS-iADL (18%) (p < 0.05 pour les 3)	Doody et al., 2014 [191]  Siemers et coll., 2016 [177]  NCT00905372 NCT00904683



Acm anti-AB	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par l'Ac)	Critères d'inclusion / Critères d'exclusion relatifs aux ARIAs	Pharmacocinétique + biomarqueurs des Acm dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Groupe traité par Acm vs groupe contrôle (placebo)			
	Phase III Etude EXPEDITION-3  TTT : 76 sem (400 mg IV toutes les 4 sem)  + FU : 4 sem	2129 (1057)	<b>MA légère</b> Âge : 55 – 90 ans Diagnostic probable de MA d'après les critères de la NINCDS-ADRDA MMSE : 20 - 26 Présence de biomarqueurs de l'amyloïde dans le LCS ou au PET-Scan GDS ≤ 6 Rosen Modified Hachinski Ischemic score ≤ 4  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> Présence de plus de 4 ARIA-H ou présence d'ARIA-E à l'IRM	<b>Cinétique des Ac :</b> ↑ [solanezumab] <sub>plasm</sub> dose-dépendante  Ratio <sub>AUC</sub> LCS:plasma = 0.1 à 0.3%  <b>Biomarqueurs du plasma :</b> Aβ libre : ↓ (vs placebo : ∅)	<b>Biomarqueurs du LCS :</b> Aβ <sub>1-42</sub> : ↑ (analyse statistique non communiquée)  <b>Imagerie :</b> <u>IRM :</u> Vol. cérébral total : ∅ Vol. hippocampique : ∅ Vol. ventriculaire : ∅  <u>PET-scan :</u> SUVr : ∅	<b>Bon profil de sécurité :</b> pas d'EI majeur lié au TTT  <b>Evénements indésirables les plus fréquents :</b> - Chute (15% vs 15%), - Céphalée (8% vs 8%) - Rhinopharyngite (8% vs 8%).  <b>ARIA :</b> ARIA-E : 0.01% (1/1057) vs 0.2% (2/1072) ARIA-H : 4% (37/1057) vs 3% (30/1072)	<u>Cognition :</u> ADAS-Cog : ∅ MMSE : ∅  <u>Démence globale :</u> CDR-SB : ∅  <u>Autonomie :</u> ADCS-ADL : ∅ ADCS-iADL : ∅ FAQ : ∅  <u>Comportement :</u> NPI : ∅ (mais tendances en faveur du solanezumab)  <u>Qualité de vie :</u> QOL-AD : ∅	Honig et coll., 2018 [192]  NCT01900665
<i>Acm dont le développement a été arrêté dans la MA</i>								
<i>Acm dont le développement a été arrêté dans la MA symptomatique (font l'objet d'essais de prévention de la MA)</i>								

PR = patients répondeurs ; NPR = patients non-répondeurs

NM : paramètres non mesurés ; NP : résultats non publiés ;

TTT : traitement ; FU : Follow-up (suivi) ; S : semaine

∅ : absence de différence significative (groupe traité par Acm vs groupe placebo)

1) Profil de sécurité des anticorps monoclonaux ciblant le peptide A $\beta$  et détection d'un risque majeur : les ARIAs

Lors du passage en clinique, les anticorps monoclonaux testés ont présenté un profil de sécurité favorable. La plupart des effets indésirables étaient mineurs. Les plus fréquents étaient des rhinopharyngites, des chutes, des céphalées, des infections urinaires et des infections pulmonaires. Dans la plupart des cas, l'investigateur a considéré que ces événements n'étaient pas liés au traitement.

En revanche, les premiers anticorps monoclonaux testés ont entraîné chez certains patients l'apparition d'ARIAs sur les IRMs des patients traités.

a) Premières observations des ARIAs en clinique

Ces anomalies ont pour la première fois été détectées lors d'un essai clinique de phase I avec le bapineuzumab, qui fut le premier anticorps monoclonal testé en clinique pour la MA. Cet anticorps cible le fragment N-terminal du peptide A $\beta$  (aa 1-5). Des ARIA-E ont été détectées sur 30% (3/10) des sujets de la cohorte recevant la dose la plus haute (5 mg/kg). Deux d'entre eux étaient asymptomatiques ; le troisième a exprimé une légère confusion transitoire.

Bien que la dose maximale administrée ait été diminuée en phase II (2 mg/kg), 17% (36/210) des patients traités ont présenté des ARIA-E, alors qu'aucune anomalie n'a été observée à l'imagerie chez les patients du groupe placebo. 78% (28/36) des patients étaient asymptomatiques, tandis que les 22% restants ont souffert de symptômes transitoires (maux de tête, confusion, vomissements, nausées, troubles de la démarche). Il est important de noter que 41% (15/36) de ces cas n'ont été détectés qu'*a posteriori* : ces patients ont donc continué à recevoir des injections de bapineuzumab en présence d'ARIA-E, sans qu'aucun symptôme associé ne soit rapporté [161].

L'analyse de ces cas révèle que l'incidence des ARIA-E augmente avec la dose d'anticorps administrée (Hazard Ratio [HR] 2.24 par mg/kg d'augmentation de dose ;  $p < 0.001$ ) et avec le nombre d'allèles ApoE  $\epsilon 4$  ([HR] 2.55 par allèle ;  $p < 0.001$ ).

Par la suite, des ARIAs ont également été observées avec l'adacanumab et le gantenerumab, qui comme le bapineuzumab, sont des IgG1 ciblant le domaine N-terminal (aa 3-6 et aa 3-12 respectivement). Cet effet ne serait d'ailleurs pas spécifique des immunothérapies passives, puisque comme nous l'avons vu précédemment, des cas d'ARIAs

sont survenus dans des études de phase II avec le vaccin CAD106 (voir partie 2, section II. D. 1. b. 2) c) i.).

b) Potentiel mécanisme d'apparition des ARIAs avec les immunothérapies

Environ la moitié des sujets qui ont développé des ARIA-E dans la phase II du bapineuzumab ont également développé des ARIA-H (47% ; 17/36). Dans la majorité de ces cas, ces anomalies sont apparues au même moment et dans des régions similaires. Ces données laissent donc penser que les ARIA-E et les ARIA-H sont des phénomènes liés présentant un mécanisme physiopathologique commun [193].

La survenue des ARIAs semble être liée à la présence d'une angiopathie amyloïde cérébrale (CAA) [193] - [194]. Cette thèse est notamment appuyée par la survenue plus fréquente d'ARIAs chez les patients présentant au moins un allèle ApoE  $\epsilon$ 4, puisque cet allèle est fréquemment associé à l'apparition de CAA dans la forme sporadique de la MA.

Les anticorps administrés se lieraient aux dépôts amyloïdes vasculaires, entraînant le recrutement et la stimulation de monocytes et d'autres lymphocytes dans le but d'éliminer la surcharge amyloïde. Les récepteurs Fc $\gamma$ Rs joueraient un rôle essentiel dans la survenue de ces effets indésirables. En effet, la liaison des complexes Ag/Ac aux récepteurs Fc $\gamma$ Rs des cellules de type macrophage stimule l'expression de protéases, et donc en retour, la dégradation de la matrice extracellulaire [195]. Par conséquent, le rôle de barrière jouée par les parois vasculaires est affaibli et le fluide interstitiel peut entrer dans les tissus cérébraux : c'est ce qui est observé avec les ARIA-E. En cas de dommages plus sévères sur les vaisseaux, des hémorragies peuvent apparaître (ARIA-H). L'augmentation transitoire de la perméabilité vasculaire serait donc à l'origine des ARIAs.

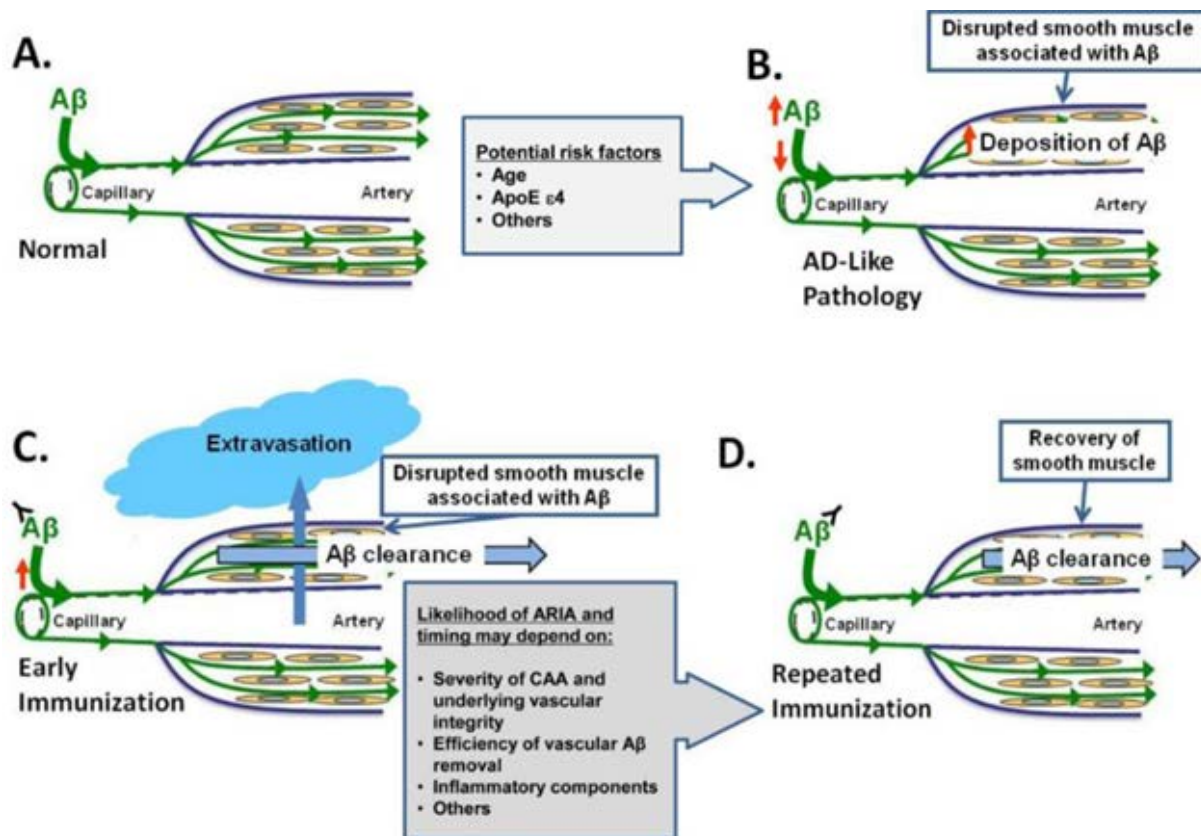


Figure 20 : Mécanisme d'apparition des ARIAs avec les immunothérapies anti-A $\beta$   
 © Sperling et coll., 2012 [193]

Bien que ce phénomène se produise spontanément, les ARIAs sont plus fréquemment observés en cas d'administration de thérapies ciblant l'amyloïde, en particulier avec l'immunothérapie anti-amyloïde [196].

### c) Mesures de minimisation du risque d'ARIAs

Parmi les effets indésirables liés aux traitements dans les études cliniques sur les immunothérapies passives contre la MA, les ARIAs ont été les effets les plus sérieux observés jusqu'ici. Il a donc été nécessaire de mettre en place des mesures de minimisation de risque.

Devant le caractère dose-dépendant de l'apparition des ARIAs, le premier réflexe aurait été de diminuer les doses administrées. Or, il est probable que des doses plus faibles d'anticorps ne puissent entraîner une efficacité clinique. De plus, les complications sérieuses sont rares et l'apparition d'ARIAs doit être contre-balançée avec l'alternative de l'évolution d'une MA non traitée. Ainsi, l'incidence des ARIAs qui a limité la dose administrée dans les phases précoces des études sur le bapineuzumab et le gantenerumab a par la suite été tolérée avec l'aducanumab et associée à de possibles bénéfices cliniques [179].

Cependant, limiter l'apparition des ARIAs reste une priorité pour garantir la sécurité des patients. C'est dans ce but que des scientifiques ont émis des recommandations sur l'élaboration des protocoles des essais cliniques et le régime d'administration des anticorps.

i. Modification des protocoles des essais cliniques

Pour diminuer l'incidence de cet événement dans les essais cliniques, la FDA a recommandé une évaluation accrue des patients par IRM, afin d'exclure les sujets qui présentent déjà des ARIAs lors des mesures de référence ou qui commencent à présenter des ARIAs durant l'essai. Le groupe de travail *Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup* a émis des recommandations plus mesurées [161]. En effet, alors que les ARIA-E surviennent rarement de manière naturelle, les ARIA-H sont moins connus et il n'est pas exclu qu'ils puissent apparaître naturellement dans l'histoire de la MA. Ainsi, ils ont proposé :

- 1) De standardiser les pratiques de surveillance par IRM ;
- 2) D'exclure les patients présentant au moins 4 ARIA-H pré-existants lors des mesures effectuées pour servir de référence et ceux présentant des ARIA-H symptomatiques ou un grand nombre d'incidents ARIA-H asymptomatiques durant l'essai ;
- 3) De surveiller les symptômes potentiellement associés aux ARIAs durant les essais.

L'adoption de standards dans les protocoles d'essais cliniques, ainsi que la compréhension du caractère transitoire de cet effet inhérent à beaucoup de thérapies anti-amyloïdes, a ouvert la possibilité de tester des régimes de doses plus élevées et plus fréquentes, accompagnés d'une surveillance appropriée du patient.

ii. Augmentation progressive des doses

La deuxième stratégie consiste à initier l'immunothérapie à de faibles doses, puis à les augmenter de manière lente et progressive. Des études ont montré que les peptides A $\beta$  présents au niveau des vaisseaux sont les premiers éliminés, avant que l'amyloïde parenchymal ne soit dégradé. Initier le traitement à des doses plus faibles pourrait donc permettre de diminuer dans un premier temps le fardeau vasculaire, et après observation de l'efficacité du traitement initial, l'administration de doses plus élevées permettrait d'éliminer les dépôts amyloïdes parenchymaux du cerveau [197] - [198].

### iii. Réduction de la fonction effectrice et type d'IgG utilisé

La troisième stratégie explorée pour diminuer la survenue des ARIAs est la modification structurelle des anticorps monoclonaux. Comme évoqué précédemment, les anticorps diffèrent en fonction de leur sous-type et de leur fonction effectrice. Typiquement, les IgG1 ont une forte affinité pour le récepteur Fc $\gamma$ R, stimulant par conséquent l'expression de protéases et donc la dégradation de la matrice cellulaire, ce qui affaiblit les parois vasculaires et favorise la survenue d'ARIA-E. Au contraire, les IgG2 et les IgG4 ont une affinité moindre pour le récepteur Fc $\gamma$ R, ce qui diminue le risque de survenue d'ARIA [199].

Plusieurs études suggèrent que la réduction de la fonction effectrice du récepteur Fc constitue une stratégie potentielle pour réduire l'interaction avec les récepteurs Fc $\gamma$ R, et donc la vitesse d'élimination de l'amyloïde des parois des vaisseaux (responsable des dommages causés par les lymphocytes activés), sans diminuer la clairance totale de l'amyloïde [200] - [201].

Cette stratégie consiste à utiliser des IgG de type 2 ou 4, ou à introduire des mutations sur la fonction effectrice de l'anticorps administré, afin de réduire la liaison de l'anticorps au récepteur Fc $\gamma$ R et à la protéine C1q du complément, ainsi que l'ADCC [202]. Ce profil pharmacologique supposé réduire le risque d'ARIA doit permettre l'administration d'une dose plus élevée - et donc potentiellement plus efficace. Cette stratégie a été utilisée pour les anticorps monoclonaux suivants : l'AAB-003 (un dérivé du bapineuzumab), le MEDI1814 et le GSK933776, trois IgG1 avec des triples mutations sur la fonction effectrice, ainsi que le SAR228810 et le crenezumab, deux IgG4 connues pour avoir une faible fonction effectrice. Le ponezumab, en plus d'avoir une fonction effectrice réduite grâce à deux mutations sur la portion Fc, est une IgG2, sous-type connu pour avoir une propriété d'induction de la fonction effectrice moindre que l'IgG1.

### iv. Cibler des épitopes spécifiques de l'A $\beta$ parenchymal

La dernière stratégie consiste à cibler des épitopes spécifiques des espèces A $\beta$  présentes dans le parenchyme et peu présentes dans les vaisseaux. L'anticorps MEDI1814 est par exemple spécifique de la terminaison C-terminale du peptide A $\beta$ <sub>42</sub>, ce qui permet d'éviter une liaison à l'amyloïde vasculaire, puisque le peptide A $\beta$ <sub>40</sub> est l'espèce prédominante au niveau des vaisseaux [197], [203]. De manière similaire, une autre stratégie consiste à cibler les formes modifiées d'A $\beta$  spécifiquement retrouvées dans le parenchyme.

v. Résultats préliminaires de ces mesures

Les sponsors des études ont par la suite adapté les molécules testées ainsi que les protocoles d'étude selon les recommandations émises. De nombreux sponsors ont incorporé dans les critères d'exclusion la présence d'ARIA-H sur les IRM de référence des patients. De même, les compagnies pharmaceutiques ont développé de nouveaux anticorps avec une fonction effectrice réduite (soit par réingénierie, soit par le choix du sous-type d'IgG choisi).

Les résultats des études conduites selon les nouvelles recommandations permettent d'émettre le constat suivant : les mesures mises en place pour diminuer le nombre d'ARIAs ont permis de réduire ce risque sans l'éradiquer totalement (probablement en raison de la survenue naturelle de cet événement).

Par exemple, dans les dernières études testant le ponezumab, le crenezumab, le solanezumab et l'aducanumab, les patients ne pouvaient être inclus dans l'étude s'ils présentaient plus de 2 ou 4 ARIA-H à l'IRM, ce qui n'a pas empêché la survenue d'ARIA-H, bien que son incidence soit faible. En revanche, aucun cas d'ARIA-E n'a été observé, sauf un dans une des phases III du solanezumab. L'étude de phase I sur le GSK933776 excluant les patients présentant plus de 3 ARIA-H à l'IRM de référence fut la seule étude où aucune ARIA n'a été observée chez les patients traités par immunothérapie. Seuls les patients traités par placebo ont eu des ARIA-H, ce qui montre une fois de plus que ce type d'anomalie peut survenir naturellement dans la MA.

Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour mieux connaître les mécanismes sous-jacents et les facteurs de risque, dans le but de développer des stratégies pour contourner plus efficacement cet effet indésirable.

2) Pharmacocinétique et engagement avec la cible

La concentration de l'anticorps monoclonal injecté a augmenté dans le plasma après son administration, alors qu'aucune variation n'a été observée dans les concentrations plasmatiques à la suite de l'injection du placebo.

Une augmentation des concentrations en peptides  $A\beta_{40}$  et  $A\beta_{42}$  dans le plasma a été observée dans de nombreux essais cliniques. Elle serait liée à la séquestration des peptides  $A\beta$  solubles par les anticorps. Les complexes peptides  $A\beta$ /anticorps auraient une demi-vie plus longue que le peptide  $A\beta$  seul, expliquant l'augmentation des concentrations en peptides  $A\beta$  totaux. Cette augmentation est corrélée à l'affinité et à l'engagement des anticorps avec le peptide  $A\beta$ . Cette augmentation s'associe à une baisse des concentrations en peptide  $A\beta$

libres. La concentration en peptides A $\beta$  libres chute rapidement après la séquestration du peptide A $\beta$  par les anticorps, mais elle est rapidement restaurée grâce à leur synthèse rapide dans de nombreux tissus [204].

En revanche, aucun des anticorps monoclonaux testé chez l'Homme n'a passé efficacement la BHE : le ratio plasma:LCS était compris entre 0.2 et 1.3%.

### 3) Effets biologiques sur les marqueurs de la MA et profil d'efficacité

Bien que ces anticorps monoclonaux présentent tous un profil de sécurité favorable et que les ARIAs ne soient pas un obstacle majeur à la poursuite des essais, et bien que certains anticorps soient parfois parvenus à réduire la charge amyloïde, la plupart d'entre eux n'ont pas montré d'effet clinique bénéfique sur la MA.

#### a) Anticorps monoclonaux dont les résultats d'études cliniques ne sont pas encore publiés

Le SAR228810 et le MEDI1814 sont en phase I sur la MA légère à modérée et le LY3002813 est en cours de phase II sur le stade précoce de la MA. Les résultats de ces études n'ont pas encore été publiés.

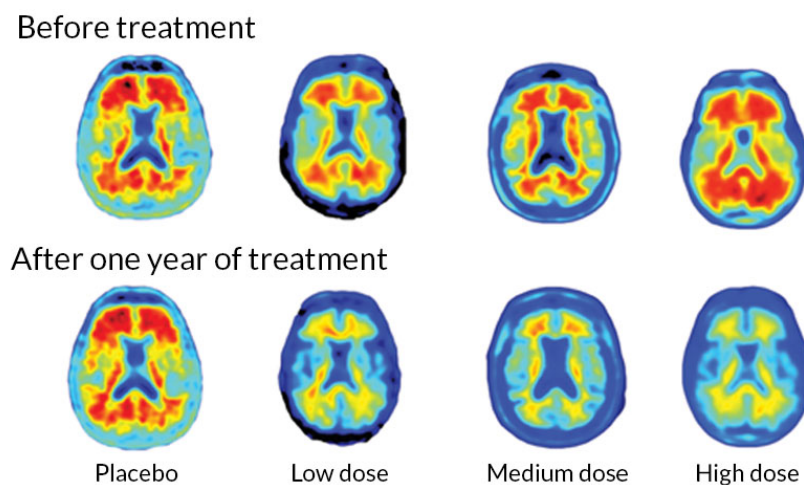
#### b) Anticorps monoclonaux dont le développement a été arrêté dans le domaine de la MA

Le bapineuzumab, l'AAB-003, le ponezumab, le LY259966 et le GSK933776 ont tous vu leur développement arrêter en raison d'une absence d'effet clinique significatif. En effet, ils n'ont eu aucune action significative sur la charge amyloïde (mesurée par les biomarqueurs A $\beta$  et le SUVR) ni sur la tauopathie (mesurée par les biomarqueurs tau et p-tau). Ces anticorps monoclonaux n'ont également pas eu d'effet significatif sur les volumes cérébraux mesurés par IRM, ni sur la fonction cognitive des patients et leur autonomie (mesurées par les différentes échelles de score). Seul un effet positif a été constaté avec le bapineuzumab dans une analyse de sous-groupe de patients non-porteurs de l'allèle ApoE  $\epsilon$ 4 : une amélioration significative du total Z-score NTB ( $p = 0.047$ ) a été observée dans une étude de phase III, et une amélioration du score DAD ( $p < 0.005$ ) a été démontrée dans une seconde phase III, spécifiquement chez les patients atteints de MA légère. Cependant, les critères de jugement principaux (amélioration significative des scores ADAS-Cog et DAD par rapport au groupe placebo) n'ont pas été atteints, ce qui a contraint Johnson & Johnson et Pfizer à abandonner le développement de cet anticorps monoclonal en 2012.



L'aducanumab est une IgG1 qui reconnaît les résidus d'acides aminés 3 à 7 du fragment N-terminal du peptide A $\beta$  [183]. Cet anticorps est issu d'un criblage de clones de cellules B obtenus chez des donneurs âgés sains cognitivement normaux.

Une étude de 12 mois en phase Ib a permis d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'injection intraveineuse de l'aducanumab chez 165 patients atteints de MA prodromale à légère. Cet anticorps a diminué le fardeau amyloïde cérébral à 12 mois, de manière dose- et temps-dépendante. Cet essai n'était pas conçu pour évaluer l'efficacité, mais les investigateurs ont néanmoins constaté qu'au bout de 52 semaines, le déclin cognitif mesuré par le MMSE et le CDR-SB était significativement plus faible que dans le groupe placebo ( $p < 0.05$ ) [179]. Ces résultats étaient encourageants car c'était la première fois qu'une diminution de la charge cérébrale amyloïde par une thérapie anti-A $\beta$  était couplée à un effet positif sur la cognition et le statut clinique global, de manière dose-dépendante. Cependant, il y a eu un déséquilibre dans la proportion de patients quittant l'étude : 53% chez les patients traités à la dose de 10 mg/kg atteints de MA légère contre 29% dans le groupe placebo. Ce déséquilibre pourrait avoir contribué à l'apparence significative de cet effet.



**Figure 21 : Réduction des plaques amyloïdes dans le cerveau grâce à l'aducanumab : exemple d'images cérébrales au PET-scan à la visite de référence et au bout de 54 semaines**  
© Seigney et coll., 2016 [179]

Une étude de suivi à long terme ainsi que deux études de phase III (EMERGE et ENGAGE) ont été initiées mais le laboratoire Biogen a annoncé en mars 2019 leur interruption suite à des résultats préliminaires d'efficacité négatifs.

c) Anticorps monoclonaux dont le développement a été arrêté dans le traitement de la MA (stades symptomatiques)

i. Solanezumab

Le solanezumab est une IgG1 dirigée contre le domaine central du peptide A $\beta$  qui reconnaît spécifiquement les formes solubles du peptide A $\beta$ , en particulier les monomères.

En 2012, deux phases III de 18 mois testant l'efficacité du solanezumab sur les stades léger et modéré ont été conduites jusqu'à leur terme (EXPEDITION 1 et EXPEDITION 2) [177]. 1012 et 1040 patients ont respectivement été inclus dans ces essais. Aucune efficacité n'a été démontrée dans ces deux phases, dont les critères de jugement principaux étaient respectivement l'ADAS-Cog/ADCS-ADL et l'ADAS-Cog. Cependant, une analyse du sous-groupe des patients atteints de MA légère a montré un ralentissement du déclin de 34% pour l'ADAS-Cog et de 18% pour les items instrumentaux de l'ADCS-ADL (ADCS-iADL). Une phase III restreinte au stade léger de la MA a donc été initiée en juillet 2013. Devant le taux élevé de patients inclus négatifs au biomarqueur A $\beta$  dans les deux premières études de phase III, l'étude EXPEDITION 3 a restreint l'inclusion aux patients présentant une charge amyloïde positive au PET-scan [192].

En décembre 2013, les résultats de l'étude EXPEDITION 3 menée sur 2129 patients atteints de MA légère avec une charge amyloïde confirmée au PET-scan ont été présentés. Le solanezumab a permis un ralentissement du déclin cognitif de 11% sur l'échelle de l'ADAS-Cog chez les patients atteints du stade léger, mais il était plus faible que celui observé dans les études EXPEDITION 1 et 2 (34%) et n'était donc pas significatif. Par conséquent, le critère de jugement principal n'a pas été atteint. D'autres tests étaient en faveur du solanezumab, notamment le CDR-SB, le MMSE et l'ADCS-iADL. En revanche, le solanezumab n'a eu aucun effet sur les biomarqueurs A $\beta$  et tau au PET-scan.

Sur la base de ces résultats, le laboratoire Lilly a abandonné l'idée d'obtenir une AMM pour les stades léger à modéré. En revanche, l'excellent profil de sécurité du solanezumab et les résultats encourageants en faveur d'un effet bénéfique sur la MA légère les ont conduit à poursuivre le développement de cette molécule pour des stades plus précoces. Le solanezumab est donc actuellement en cours d'étude de phase III dans des essais de prévention pour la MA (DIAN et A4) (voir Partie 2, section IV. C.).

ii. Crenezumab

Le crenezumab est une IgG4 qui lie toutes les formes de protéines A $\beta$  mal repliées pour prévenir et casser les agrégats de protéines A $\beta$ , ainsi que pour stimuler leur désagrégation.

Cet anticorps n'a lui non plus pas montré d'effet clinique significatif sur la population globale des études de phase II, mais l'évolution des scores mesurant la cognition chez les sujets atteints de MA légère était en faveur du crenezumab, bien que non significatifs. Ces données ont été interprétées en faveur du crenezumab, dont le développement s'est poursuivi en phase III à des doses plus élevées, chez des patients atteints du stade prodromal à léger (le stade prodromal étant défini comme le stade asymptomatique ; il est également appelé stade pré-déméntiel).

Cependant, en janvier 2019, Genetech a annoncé la suspension des deux phases III en cours sur 1500 patients (CREAD 1 et CREAD 2), sur les recommandations de l'*Independent Data Monitoring Committee*, devant des signes de manque d'efficacité évidents (absence de différence significative sur l'échelle CDR-SB en comparaison au groupe placebo).

Le crenezumab est néanmoins toujours en cours d'étude dans un essai de prévention pour la MA (API-ADAD) (voir Partie 2, section IV. C. 1. b.).

d) Anticorps monoclonaux dont le développement est toujours en cours dans la MA prodromale et symptomatique

i. Gantenerumab

Le gantenerumab est une IgG1 conçue pour se lier aux fibrilles A $\beta$ .

Après avoir montré une réduction du fardeau amyloïde au PET-scan en phase I, le gantenerumab n'a présenté aucun effet clinique significatif sur la MA en phase II/III sur le stade prodromal de la MA. En revanche, cet anticorps a montré un bénéfice potentiel sur un sous-groupe de patients chez qui la MA progressait rapidement (patients dont le volume hippocampique et le score CDR-SB déclinaient le plus rapidement), notamment à la dose la plus haute de gantenerumab [190].

Une phase III incluant 799 patients atteint du stade prodromal est toujours en cours, avec les doses les plus hautes du gantenerumab. Elle devrait se terminer en août 2020. Cet anticorps est également évalué dans une étude de phase II/III de prévention (DIAN-TU) (voir Partie 2, section IV. C. 1. a.).

ii. BAN2401

Récemment, des espoirs ont été suscités par un autre anticorps monoclonal qui a montré des signes d'efficacité encourageants : le BAN2401.

Le BAN2401 est une IgG1 qui se lie spécifiquement aux protofibrilles A $\beta$  solubles [182]. Il a été étudié dans une phase IIb de 18 mois, incluant 856 sujets atteints de MA prodromale à légère. La répartition des patients dans les différentes cohortes étaient les suivantes :

**Tableau 8 : Nombre de sujets répartis par groupe de doses dans la phase IIb testant l'anticorps monoclonal BAN2401**

Placebo	2.5 mg/kg toutes les 2 semaines	5 mg/kg mensuellement	5 mg/kg toutes les 2 semaines	10 mg/kg mensuellement	10 mg/kg toutes les 2 semaines
247	52	51	92	253	161

Au bout de 18 mois, la réduction des plaques amyloïdes observée au PET-scan dans le cerveau était statistiquement significative à toutes les doses. Une augmentation dose-dépendante des concentrations en peptides A $\beta$  était observée dans le LCS ( $p < 0.0001$  à la dose la plus haute à 18 mois) et il y eu une réduction statistiquement significative dans les concentrations totales de protéines tau totales et tau phosphorylées dans le LCS avec les deux régimes de 10 mg/kg, en comparaison au groupe placebo ( $p < 0.05$ ). Ces données ont permis de montrer que l'anticorps BAN2401 est capable de désagréger les plaques amyloïdes et les agrégats de tau. Les concentrations en neurogranines et en NF-L ont également diminué dans le LCS, significatif d'une amélioration de la fonction synaptique et d'une réduction de la dégénération axonale.

Un ralentissement dose-dépendant du déclin cognitif a également été observé (mesuré par l'échelle ADCOMS). A la dose la plus haute (10 mg/kg 2 fois par semaine), le score ADCOMS était 30% moins élevé que celui du groupe placebo ( $p = 0.034$ ). De plus, l'administration de la dose la plus haute de cet anticorps a ralenti le déclin cognitif de 47% en comparaison au groupe placebo à 18 mois, d'après l'échelle ADAS-Cog ( $p = 0.017$ ). Cependant, le déclin plus faible du tableau clinique global de la démence évalué par le CDR-SB n'était pas statistiquement significatif.

Néanmoins, des préoccupations sur la survenue plus fréquente d'ARIA-E chez les porteurs d'ApoE4 traités à la dose de 10 mg/kg deux fois par semaine ont entraîné la limitation du nombre de porteurs d'ApoE4 à la dose la plus haute (30%). Ce pourcentage de porteurs était plus faible que dans le groupe placebo et les autres groupes de dose (compris

entre 70 et 91%). Ce déséquilibre pourrait avoir impacté les résultats sur le déclin cognitif des différentes cohortes. Il pourrait avoir contribué à un bénéfice apparent de la dose de 10 mg/kg deux fois par semaine, en comparaison au groupe placebo.

Il est donc nécessaire de poursuivre les essais sur l'anticorps BAN2401 pour déterminer s'il pourrait réellement être efficace dans la MA. Cet anticorps est entré en phase III en mars 2019. L'étude devrait inclure 1 566 patients atteints de MA légère. Elle devrait se terminer en 2024.

#### F. Hypothèses sur les raisons du manque d'efficacité des immunothérapies anti-A $\beta$

La plupart des molécules visant à diminuer la production d'A $\beta$ , augmenter sa clairance, ou inhiber la formation d'agrégats A $\beta$  ont échoué à montrer une amélioration des fonctions cognitives durant les essais cliniques, malgré une réduction de la concentration en peptides A $\beta$  dans le cerveau. Les immunothérapies anti-A $\beta$  en font partie.

Bien que ce manque d'efficacité puisse s'expliquer par des limites attribuables aux propriétés des immunothérapies et à nos connaissances actuelles de la MA (voir partie 2, section IV.), le choix de la cible pourrait également être en cause dans l'échec des immunothérapies anti-A $\beta$  visant à lutter contre la MA.

Deux questions se posent pour déterminer si la thérapie anti-amyloïde a une chance de fonctionner ou pas :

- Les molécules développées ciblent-elles la bonne espèce/conformation du peptide A $\beta$  ? (voir partie 2, section II. F. 1.)
- Cibler le peptide A $\beta$  peut-il modifier la progression de la pathologie ? (voir partie 2, section II. F. 2.).

##### 1. Manque de sélectivité pour l'espèce la plus toxique du peptide A $\beta$

###### a. Cibler les plaques amyloïdes : une stratégie inefficace ?

Pendant de nombreuses années, la recherche dans le champ de la MA s'est majoritairement concentrée sur les plaques séniles, qui sont des marqueurs caractéristiques de la MA, et les immunothérapies n'ont pas échappé à cette stratégie.

Le choix de cette cible s'explique par la première version de l'hypothèse de la cascade amyloïde, qui s'appuie sur le fait que le peptide A $\beta$  est libéré dans l'espace extracellulaire, où il s'agrège en plaques séniles, conduisant à la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires

de protéines tau, à l'origine de dommages vasculaires, de pertes cellulaires et d'une démence [108].

Cependant, les chercheurs étaient interpellés par le manque de corrélation entre les plaques amyloïdes et la manifestation de la maladie. En effet, certains individus présentaient des plaques amyloïdes tout en étant cognitivement normaux. A l'inverse, sur des modèles de souris MA, la mort neuronale survenait dans des régions du cerveau dénuées de plaques amyloïdes [205] - [206].

En clinique, les biomarqueurs utilisés dans les études sur les Acm (bapineuzumab, solanezumab et gantenerumab) ont révélé une réduction du fardeau amyloïde, qui ne s'est pourtant pas traduit par un ralentissement de la progression de la maladie en clinique.

#### b. Des plaques séniles à l'oligomère A $\beta$

Chez certains individus atteints d'une forme familiale Osaka de la MA (mutation APP E693 $\Delta$ ), le niveau de plaques séniles était très faible, malgré la présence de troubles cognitifs très sévères. La concentration en oligomères A $\beta$  dans le LCS était quant à elle élevée [207] - [208]. Chez les souris transgéniques porteuses du même type de mutation [209] - [210], des oligomères A $\beta$  étaient observés, mais pas les plaques séniles. La présence d'oligomères est donc nécessaire et suffisante – au moins en comparaison à celle des plaques amyloïdes – pour déclencher une démence.

Des preuves directes de cette nécessité proviennent des expériences utilisant des anticorps sélectifs des oligomères A $\beta$ . Lorsqu'ils sont administrés à des modèles de souris MA, ils empêchent le développement d'une pathologie similaire à la MA et permettent la conservation de leur mémoire [211] - [214]

En plus de leur présence dans le cerveau, les oligomères A $\beta$  montrent une évolution MA-dépendante dans le LCS humain : leur concentration serait 30 fois plus élevée que chez les patients non-déments [215].

Ces résultats laissent donc penser que les gros agrégats comme les plaques amyloïdes (mesurant entre 30 et 100  $\mu$ m) ne seraient pas responsables de la neurodégénération. Ils suggèrent que ce sont les oligomères solubles, plus petits (entre 3 et 10 nm), qui seraient les espèces toxiques du peptide A $\beta$ .

Ainsi, bien qu'historiquement la MA ait été définie comme une démence avec des plaques et des enchevêtrements, remplacer les plaques par les oligomères A $\beta$  dans cette définition semblerait plus proche du mécanisme pathogénique.

### c. Toxicité et propagation de l'oligomère A $\beta$

Ces dernières années, les effets neurotoxiques des oligomères A $\beta$  ont fait l'objet de nombreuses études sur les tissus cérébraux, les cultures cellulaires et les modèles transgéniques animaux [216].

Lorsqu'ils sont présents à des concentrations anormalement élevées dans le cerveau, les oligomères A $\beta$  solubles perturberaient la plasticité synaptique (par plusieurs effets toxiques comme l'inhibition de la potentialisation à long terme des synapses [217], l'induction d'aberrations dans la composition, la forme et la densité synaptique [218], ainsi qu'un trouble de la signalisation synaptique [217]). Cette synaptotoxicité serait responsable de la perte de la mémoire observée au début de la MA.

Ces oligomères seraient également responsables de la dégénération et de la mort des neurones, à l'origine de la démence aux stades les plus avancés [219].

Les oligomères A $\beta$  déclenchaient également la tauopathie (terme désignant une affection dans laquelle la protéine tau s'accumule), un stress oxydatif ou encore des troubles cholinergiques.

Enfin, les oligomères A $\beta$  initieraient la réponse microgliale et astrocytaire qui conduit à la neuroinflammation observée dans la MA.

Les oligomères toxiques solubles sont à distinguer des monomères ou de plus gros agrégats, comme les fibrilles insolubles, qui composent les plaques amyloïdes [220].

Il existe des oligomères A $\beta$  de différentes tailles : des oligomères de petite taille (dimères, trimères), de taille moyenne (9mers, 12mers, A $\beta$ \*52...) et de grande taille (protofibrilles). On ignore encore si tous les oligomères sont dotés de la même pathogénicité ou si cette dernière varie en fonction des espèces oligomériques dans la MA [221].

Ces oligomères se propagent selon un mode trans-synaptique de type prion. Chaque type d'oligomère a un taux de propagation différent. Ces oligomères ne sont pas nécessairement en corrélation avec les plaques séniles en termes d'apparition et d'évolution temporelles et spatiales. En revanche, ils sont corrélés à l'apparition de la tauopathie et ils prédiraient de manière plus pertinente la présence de démence que les plaques [222].

A l'heure actuelle, la structure – et notamment la taille - la plus toxique de l'oligomère A $\beta$  n'a pas encore été précisément identifiée. Sans cette connaissance, il est impossible de savoir si les thérapies qui ciblent le peptide A $\beta$  s'engagent avec la bonne cible et dans des quantités suffisantes. Le manque de sélectivité des immunothérapies pour les espèces les plus toxiques du peptide A $\beta$  pourrait donc expliquer l'inefficacité des thérapies anti-amyloïdes constatée en clinique.

d. Les effets du manque de sélectivité des immunothérapies dans la MA

1) Saturation des anticorps monoclonaux par les monomères A $\beta$

Les premiers anticorps monoclonaux ayant atteint le stade clinique diffèrent par le domaine de liaison ciblé par l'anticorps (N-, central et C-terminal) : ils se lient donc de manière non sélective aux différentes conformations et tailles de peptide A $\beta$ .

C'est par exemple le cas du bapineuzumab, de l'AAB-003, du crenezumab et du ponezumab, qui se lient à toutes les espèces A $\beta$  sans affinité préférentielle, ainsi que du solanezumab, qui ne reconnaît que les formes solubles d'A $\beta$  et se lie préférentiellement aux monomères. Or, les monomères sont la forme prévalente du peptide A $\beta$ . Il est donc probable que les anticorps administrés soient saturés par les monomères A $\beta$  sans possibilité de liaison avec les oligomères A $\beta$  s'ils ne sont pas administrés en dose suffisante. La saturation des anticorps par les espèces A $\beta$  peu ou pas toxiques pourrait donc être à l'origine du manque d'efficacité de ces immunothérapies chez les patients atteints de MA légère à modérée [191], [220].

2) Augmentation de l'oligomérisation après liaison des anticorps aux fibrilles

De plus, bien que certains anticorps aient une affinité préférentielle pour les oligomères A $\beta$  solubles, la plupart se lie également aux fibrilles insolubles A $\beta$  qui constituent les plaques amyloïdes. Or, la solubilisation des fibrilles par l'immunothérapie pourrait produire des oligomères. L'aducanumab, qui est dans ce cas de figure puisqu'il se lie aux agrégats A $\beta$  solubles et aux fibrilles insolubles, a présenté des résultats préliminaires d'efficacité peu satisfaisants en phase III, conduisant Biogen à interrompre tous les essais cliniques en cours sur les patients atteints de MA légère à modérée [223].



e. Nécessité de développer des anticorps sélectifs de l'espèce A $\beta$  la plus toxique

Le seul anticorps encore en développement qui a présenté des signes d'efficacité clinique est le BAN2401, qui se lie sélectivement aux protofibrilles A $\beta$ . Des études supplémentaires en phase III sont nécessaires pour déterminer l'efficacité réelle de cet anticorps monoclonal.

Acumen, en partenariat avec Merck, est en train de développer un anticorps, l'ACU193, qui est unique pour sa sélectivité envers les oligomères A $\beta$ . L'ACU193 a une sélectivité 500 fois plus élevée pour les oligomères A $\beta$  que pour les fibrilles et 2500 fois plus élevée que pour les monomères [224].

Le succès de ces deux anticorps dans les essais cliniques fournirait une preuve du rôle toxique primaire des oligomères A $\beta$  dans l'initiation de la pathogénèse de la MA et confirmerait la nécessité de développer des anticorps plus sélectifs des oligomères A $\beta$ . Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer précisément la ou les espèces les plus toxiques d'A $\beta$  afin de pouvoir développer des anticorps sélectifs de ces espèces.

2. Cibler le peptide A $\beta$  pour ralentir la MA : un objectif vain ?

Les multiples échecs des molécules anti-A $\beta$  ont fait émerger une autre hypothèse : l'accumulation du peptide A $\beta$  pourrait être secondaire à un événement déclencheur de la MA. L'augmentation de la charge amyloïde cérébrale pourrait être une réponse réactive compensatoire des neurones endommagés par une ou plusieurs causes inconnues.

La déception des thérapies anti-A $\beta$  a conduit à une réévaluation de l'hypothèse amyloïde. Depuis 25 ans, cette hypothèse place la pathologie A $\beta$  au sommet de la cascade à l'origine de la tauopathie et de la neurodégénération. Cependant, plusieurs questions sont nées suite aux nombreuses études menées sur les patients atteints de MA.

Comme vu précédemment, des études ont montré que de nombreuses personnes présentant des dépôts amyloïdes étaient cognitivement normaux, et qu'au contraire, des sujets atteints de la MA présentaient très peu de dépôts amyloïdes [225]. Bien qu'il soit possible que cette discordance soit liée au fait que l'espèce toxique soit en réalité l'oligomère A $\beta$  et non les plaques séniles, on ne peut pas exclure l'hypothèse selon laquelle la déposition amyloïde A $\beta$  serait un phénomène dû au vieillissement et qu'elle n'aurait finalement aucun lien avec le déclenchement de la MA.

Des études conduites chez des patients porteurs de l'allèle ApoE  $\epsilon$ 4, d'une mutation APP ou PSEN (responsable à terme d'une pathologie amyloïde) ont également montré que

des lésions neuronales apparaissent indépendamment des dépôts A $\beta$  – parfois avant eux ou à des endroits dépourvus de peptides A $\beta$ .

Il semble donc que la neurodégénération et la déposition amyloïde soient deux phénomènes indépendants en termes spatio-temporels, contrairement à ce qu'affirme l'hypothèse amyloïde [226]. L'apparition et la propagation des DNFs seraient d'ailleurs davantage en corrélation avec la perte neuronale.

En conclusion, le peptide A $\beta$  pourrait ne pas être la cible idéale imaginée par les chercheurs et d'autres cibles pourraient se révéler plus pertinentes.

### **III. Autres cibles possibles des immunothérapies dans le domaine de la MA**

#### **A. Immunothérapie anti-tau**

##### **1. Intérêt de cibler la protéine tau**

###### **a. La protéine tau hyperphosphorylée : constituant principal des DNFs**

Les dégénérescences neurofibrillaires (DNFs), qui sont des lésions intraneuronales, constituent le second marqueur principal de la MA. Elles furent identifiées en même temps que les plaques amyloïdes par Alois Alzheimer, au début du XXe siècle. Les DNFs correspondent à une accumulation dans le milieu intracellulaire de neurofibrilles, qui sont des filaments de 10 nanomètres de diamètre appariés en hélice, d'où le nom de PHF (*Paired helical filaments*). Ces PHF sont principalement constitués de protéines tau sous forme agrégées et anormalement phosphorylées [227]. Les DNFs provoqueraient la mort neuronale.

Les DNFs ne sont pas spécifiques de la MA : les tauopathies sont également retrouvées dans de nombreux syndromes parkinsonien, la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et certaines démences frontotemporales, ainsi que dans la région hippocampique au cours du vieillissement normal [228] - [230]. Les DNFs ne sont pas caractéristiques de la MA, mais leur association à une pathologie amyloïde l'est : la présence de ces deux pathologies est une condition *sine qua non* ; l'amyloïdose pure est asymptomatique [231].

Leur distribution topographique dans le cerveau est spécifique de la MA et reflète un mécanisme particulier à cette pathologie [232]. Des études ont montré que la charge et la distribution spatiale de la tauopathie dans le cerveau sont en corrélation avec l'apparition et la

progression spatiale des troubles cognitifs et de la mort neuronale, contrairement à celles des plaques amyloïdes [233].

Ainsi, l'équipe de Braak a défini des stades d'avancement de la pathologie qui sont en corrélation directe avec la propagation stéréotypée et hiérarchique de la tauopathie : les agrégats de tau apparaissent dans le cortex entorhinal (correspondant aux stades I et II de la MA), suivi des aires de l'hippocampe (stades III et IV) et des aires néocorticales (stades V et VI) [234].

Bien que les DNFs soient considérées comme un marqueur histopathologique des tauopathies, il semble qu'elles ne soient pas l'espèce toxique principale qui participe à la maladie [235]. Comme pour le peptide A $\beta$  et les plaques séniles, des études récentes suggèrent que l'espèce la plus toxique serait en réalité l'oligomère de la protéine tau hyperphosphorylée, c'est-à-dire l'espèce intermédiaire entre le monomère et les DNFs [236] - [237].

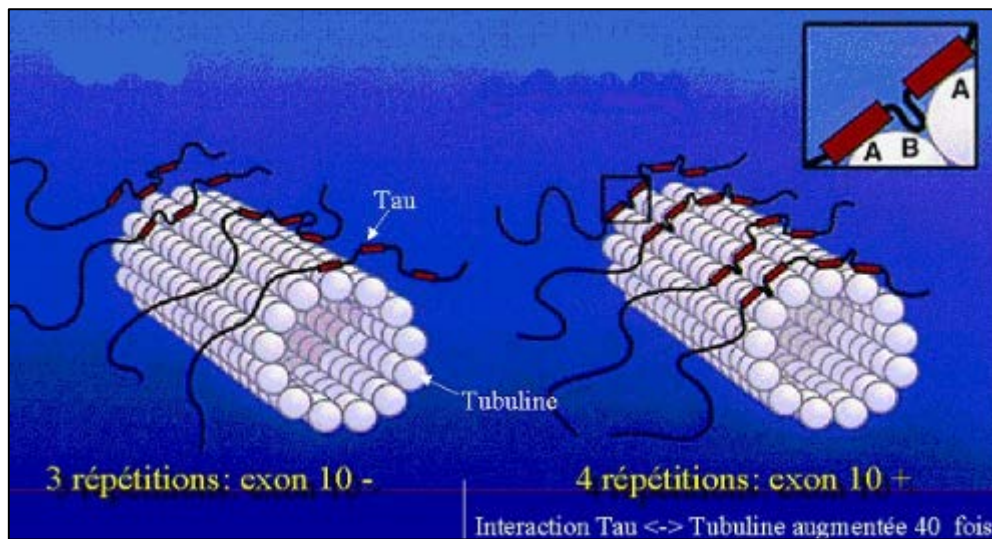
#### b. La protéine tau à l'état physiologique

Les protéines tau (50 – 75 kDa) appartiennent à la famille des MAPs (*Microtubule-Associated Proteins*) et elles sont présentes dans les neurones du cerveau « sain » [238]. Via une interaction avec la tubuline, elles assurent principalement la stabilisation du réseau de microtubules, structures filamenteuses qui constituent le cytosquelette. Les microtubules servent notamment de rails dans le transport axonal. Ils assurent le transport des nutriments et autres éléments essentiels au maintien de la structure du neurone [239] - [240].

Il existe six isoformes de la protéine tau dans les tissus humains adultes, résultant d'un épissage alternatif d'ARNm. Dans des conditions physiologiques, elles sont localisées principalement dans les axones des neurones adultes. La protéine tau peut être divisée en quatre régions : la région N-terminale, la région riche en prolines, le domaine de liaison aux microtubules et la région C-terminale.

Ces six isoformes se distinguent notamment par la répétition d'un motif particulier, noté R, présent sur le domaine de liaison aux microtubules. Le nombre de segments répétitifs détermine leur affinité pour les microtubules. Trois de ces isoformes répètent le motif trois fois (3R), les trois autres le répètent quatre fois (4R) (la présence du quatrième segment est lié à la présence de l'exon 10, absent dans le premier cas) (figure 22). Ainsi, les isoformes 4R stabilisent davantage les microtubules que les isoformes 3R, car l'interaction du quatrième

segment répétitif avec les dimères de tubuline est plus forte [241]. Suivant les isoformes de protéines tau qu'ils expriment, les neurones arborent donc une silhouette différente.



**Figure 22 : Les isoformes 3R et 4R de la protéine tau**  
 © ENS Lyon 2017 [242]

L'affinité des protéines tau pour les microtubules est également régulée par la phosphorylation, qui est la principale modification post-traductionnelle subie par la protéine tau après sa synthèse. Les protéines tau phosphorylées déstabilisent les microtubules et entraînent leur dépolymérisation, et inversement : les protéines tau déphosphorylées les stabilisent. On compte près de 85 sites potentiels de phosphorylation sur la protéine tau (ce qui correspond à environ 20% de la protéine), notamment de part et d'autre des domaines de liaison aux microtubules (domaines R) [243]. La phosphorylation de tau dépend de l'équilibre entre les kinases (qui phosphorylent) et les phosphatases (qui déphosphorylent). En régulant la stabilité des microtubules *via* la phosphorylation des protéines tau, le neurone contrôlerait le remodelage des synapses. Cette plasticité synaptique est une activité essentielle dans les processus mnésiques et l'établissement des réseaux neuronaux.

c. La protéine tau agrégée dans la MA

1) Phosphorylation anormale/hyperphosphorylation de la protéine tau et autres facteurs d'agrégation

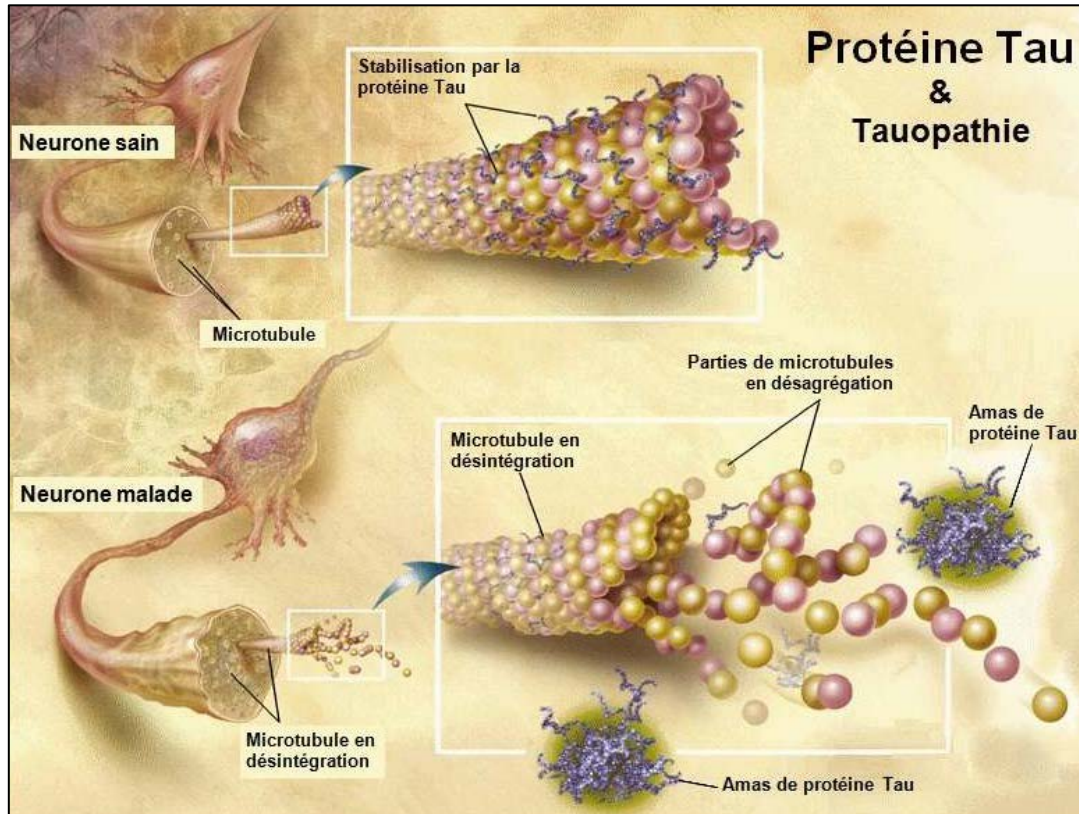


Figure 23 : Physiopathologie de la tauopathie  
© Zwarck et coll., 2008

Dans la MA, les six isoformes de la protéine tau s'agrègent dans les neurones sous forme de PHFs. Comme nous l'avons vu précédemment, l'analyse de ces filaments a révélé la présence de protéines tau anormalement phosphorylées/hyperphosphorylées. Des chercheurs ont supposé que la formation d'oligomères et d'agrégats tau serait favorisée par une hyperphosphorylation ou une phosphorylation anormale, notamment sur les résidus sérine et thréonine [244].

Dans des conditions physiologiques, les protéines tau phosphorylées se détachent périodiquement des microtubules, mais sont remplacées et rapidement dégradées.

En revanche, dans des conditions pathologiques comme la MA – et plus largement les tauopathies, la protéine Tau est phosphorylée dans des proportions anormales (hyperphosphorylation) et sur des sites qui ne sont pas normalement phosphorylés (phosphorylation anormale), probablement en raison d'un déséquilibre entre les phosphatases

et les kinases. Ces protéines se dissocient alors des microtubules et ne sont pas remplacées, entraînant la dépolymérisation du réseau microtubulaire. Inactivées par l'excès de phosphorylation, les protéines tau ne sont pas dégradées : les monomères s'associent entre eux pour former des agrégats solubles (les oligomères tau), mesurant entre 6 et 20 nm de diamètre [245].

L'agrégation des protéines tau aboutit à un mouvement des protéines tau de l'axone jusqu'au compartiment somatodendritique des neurones, où les protéines tau deviennent insolubles et s'agrègent dans le cytosol du neurone sous forme de PHFs. Les PHFs sont ensuite séquestrés avec d'autres protéines tau normales et avec des protéines MAP1 et MAP2, pour aboutir à la formation des DNFs, structures qui envahissent progressivement le neurone [246].

Il faut également noter que l'agrégation de la protéine tau est le fruit de plusieurs événements et que la participation des modifications post-traductionnelles pathologiques telles que la troncation, l'oxydation, l'ubiquitination, la glycation, la glycosylation, l'acétylation ou encore la nitration pourrait être nécessaire. Les protéines tau tronquées retrouvées dans les neurones seraient par exemple un vecteur de la formation des oligomères et donc de la dégénérescence neurofibrillaire [247]. L'acétylation de la lysine produirait une forme pathologique de tau et favoriserait son agrégation [248]. Les séquences répétées du domaine de liaison aux microtubules seraient également impliquées dans la fibrillogenèse de Tau, notamment car certaines modifications post-traductionnelles favorisant l'agrégation s'effectuent sur ce domaine, comme la glycation [249] - [250]. De nombreux autres facteurs, comme l'ApoE, pourraient également influencer la fibrillogenèse [251] (l'ApoE  $\epsilon$ 4, qui a une affinité moindre pour la protéine tau que les isoformes  $\epsilon$ 2 ou  $\epsilon$ 3, ne pourrait empêcher la phosphorylation des protéines tau et leur agrégation sous forme de PHFs au sein des DNFs).

L'agrégation de la protéine tau anormale est à l'origine de la désintégration des microtubules et de l'effondrement du système de transport neuronal, conduisant progressivement à la mort cellulaire [238]. La tauopathie – et plus particulièrement l'oligomère tau, qui serait l'espèce la plus toxique – serait également impliquée dans le dysfonctionnement synaptique et troubleraient l'intégrité mitochondriale [252]. L'ensemble de ces troubles causerait des dommages étendus dans la cellule neuronale, notamment au niveau du transport, du cytosquelette et du système de signalisation. Ces événements conduisent à la neurodégénération et à une lésion traumatique du cerveau, se manifestant par des troubles de la mémoire [253].

Ces changements pathologiques se propagent aux neurones adjacents, conduisant à la propagation de la pathogénèse tau dans les aires proximales du cerveau [254].

## 2) Mode de propagation de la tauopathie

Comme pour le peptide A $\beta$ , cette propagation se développe selon un mode trans-synaptique de type prion : une fois que des agrégats de protéines tau se sont formés au sein d'un neurone, ces derniers initient une cascade d'auto-propagation de neurones en neurones, en empruntant les connexions synaptiques, où passe normalement l'influx électrique permettant la communication entre les cellules du SN [255] - [256]. Les protéines tau pathogéniques extracellulaires libérées (appelées les tauons) sont internalisées par les neurones sains et séquestrent les monomères de tau qui s'y trouvent pour former avec eux des oligomères pathologiques, ce qui favorise l'implantation dans de nouvelles régions. Les protéines tau pathogéniques sont donc capables de se propager à partir d'une seule zone du cerveau pour affecter petit à petit les régions interconnectées, permettant ainsi la diffusion de la neurodégénération à des zones plus larges, ce qui est à l'origine des troubles cognitifs progressifs des patients. On considère ainsi que les protéines tau extracellulaires sont les agents primaires de la propagation des lésions neurofibrillaires et de la toxicité de tau [257].

Ce mécanisme de diffusion de proche en proche pourrait constituer un avantage important dans l'immunothérapie anti-tau, puisque cette protéine intracellulaire pourrait être neutralisée au moment de la transmission extracellulaire trans-synaptique.

### d. La protéine tau : cible de stratégies thérapeutiques

Suite aux nombreux échecs des thérapies anti-amyloïdes en clinique, les chercheurs ont commencé à développer des thérapies ciblant la protéine tau. Ces thérapies visent à inhiber l'agrégation de la protéine tau à stabiliser les microtubules ou encore à favoriser la clairance des protéines tau pathologiques.

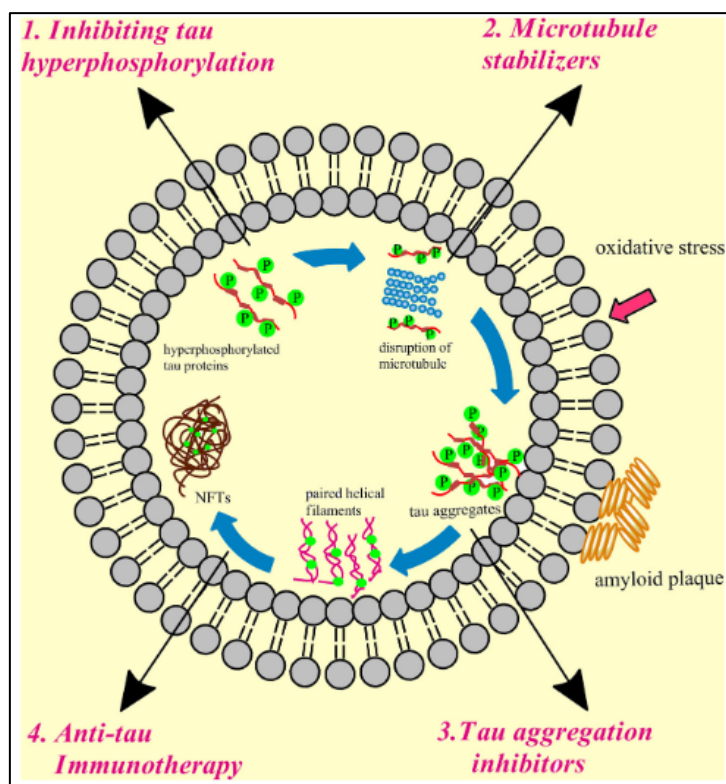


Figure 24 : Approches thérapeutiques ciblant la protéine tau  
 © Madav et coll., 2019 [115]

### 1) Inhiber l'agrégation de la protéine tau

Pour inhiber l'agrégation pathologique de la protéine tau, plusieurs cibles ont été explorées par les chercheurs.

Les premiers efforts pour traiter les tauopathies se sont concentrés sur le blocage de l'hyperphosphorylation, *via* l'utilisation d'inhibiteurs de kinase. Cette approche cible différentes kinases. Le tideglusib, un inhibiteur de la kinase GSK-3 $\beta$ , a par exemple atteint la phase II mais ne s'est pas révélé efficace sur les patients atteints du stade léger à modéré. Le saracatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase Fyn (qui phosphoryle la protéine tau au niveau de son domaine N-terminal), est en cours d'étude de phase II chez les patients atteints de la MA au stade léger.

D'autres modifications post-traductionnelles font également l'objet de recherches. Le salsalate, un AINS approuvé dans le traitement de l'arthrose capable d'inhiber l'acétylation de la protéine tau, est par exemple étudié en phase I chez les patients atteints du stade prodromal et léger.

Des inhibiteurs de l'agrégation de la protéine tau, comme le bleu de méthylène, un composé utilisé depuis des années pour la malaria, ont également été testés en clinique jusqu'en phase III, sans efficacité notable [258].



## 2) Stabiliser les microtubules

L'idée que le détachement de tau des microtubules conduise à la perte de sa fonction de stabilisateur de microtubules et pourrait éventuellement aboutir à un défaut du transport axonal et à un dysfonctionnement synaptique a conduit à l'idée de développer des molécules stabilisatrices de microtubules comme agents thérapeutiques. Cependant, l'idée que la déstabilisation des microtubules soit un événement précoce ou pertinent directement impliqué dans la toxicité de tau dans la MA est encore débattue.

Le davunetide est la molécule stabilisatrice qui a atteint le stade le plus avancé en clinique mais elle a échoué à montrer une amélioration significative de la tauopathie en phase II/III [259].

## 3) Favoriser la clairance des protéines tau pathologiques : les immunothérapies anti-tau

Une autre stratégie consiste à favoriser la clairance de la protéine tau pathologique. Une large gamme de formes aberrantes de la protéine tau est présente dans la tauopathie observée dans la MA. Les profonds changements subis par la protéine tau dans la pathologie créent de nouvelles configurations qui peuvent être ciblées par immunothérapie. D'un côté, l'hyperphosphorylation fait apparaître des nouveaux phospho-épitopes. De l'autre, la troncation conduit à la perte d'épitopes sur le fragment N- et/ou C-terminal de la protéine tau. Cette perte permet la création de nouveaux épitopes conformationnels (*via* un changement conformationnel global de la protéine), ainsi que de nouveaux épitopes au niveau du fragment terminal nouvellement formé par la troncature.

Une immunothérapie idéale serait capable de capturer l'ensemble des formes pathologiques de tau, tout en restant suffisamment spécifique pour les repérer parmi les protéines tau saines.

Dans la MA, la forme pathologique de tau est présente en plus grand nombre que la forme physiologique, et la tauopathie est sur-représentée dans l'espace extracellulaire : la réactivité hors-cible contre des espèces saines sera donc fortement réduite, ce qui diminuera la survenue d'effets indésirables [260].

Une dizaine d'immunothérapies actives et passives anti-tau ont atteint le stade d'étude clinique depuis l'AADvac1, qui fut en 2013 le premier vaccin thérapeutique anti-tau testé en clinique. Ces immunothérapies reconnaissent le segment N-terminal, la région centrale, le domaine de liaison aux microtubules ou la région C-terminale.

e. Mécanisme d'action des anticorps anti-tau

1) Hypothèses sur le mécanisme d'action de l'immunothérapie anti-tau

A l'heure actuelle, comme pour les anticorps anti-A $\beta$ , le mécanisme d'action exact des anticorps anti-tau – et plus particulièrement des anticorps monoclonaux injectés – reste encore hypothétique. De la même manière qu'avec l'immunothérapie anti-A $\beta$ , les scientifiques n'ont pas de certitudes sur leur mécanisme préférentiel (action directe dans le SNC ou action depuis la périphérie).

Une complication supplémentaire apparaît avec la protéine tau hyperphosphorylée agrégée contenue dans les DNFs : elle est intracellulaire. Il est donc nécessaire que les anticorps puissent atteindre leur cible : soit par pénétration directe dans les neurones (clairance intracellulaire), soit au moment de la transmission trans-synaptique des tauons ou par un phénomène d'évier périphérique (clairances extracellulaires).

a) Hypothèse de la clairance intracellulaire

Dans un premier temps, des formes pré-agrégées de protéines tau se forment à l'intérieur des neurones. Une fois que la pathologie intracellulaire est suffisamment avancée, les neurones affectés commencent à libérer des « graines » de tau – les tauons. Ces derniers entrent dans les neurones sains pour induire l'agrégation des protéines tau.

Ces deux étapes pourraient être ciblées par des anticorps pour obstruer le processus d'agrégation [261]. Pour cela, les anticorps doivent être capables de pénétrer dans les neurones. Deux études chez l'animal ont permis de démontrer que les anticorps dirigés contre la protéine tau pourraient être internalisés dans les neurones par endocytose [262] - [263]. De même, l'inflammation et le stress cellulaire déclenchés en réponse à la tauopathie pourraient faciliter l'absorption des anticorps par les neurones touchés par la pathologie [264] - [265].

Une fois les anticorps à l'intérieur du neurone, on suppose qu'ils pourraient se lier aux espèces pathologiques de tau afin de dissocier les agrégats. Le complexe anticorps/protéine serait ensuite pris en charge par le système endosomal/lysosomal du neurone, permettant ainsi la clairance des agrégats tau. Cette hypothèse a notamment été démontrée dans le cerveau des souris [264]. Cependant, à l'heure actuelle, les chercheurs ignorent si les anticorps sont capables de pénétrer à l'intérieur des neurones humains.

## b) Hypothèses de la clairance extracellulaire

D'autres hypothèses suggèrent que les anticorps anti-tau pourraient éliminer les agrégats protéiques intraneuronaux sans pénétrer dans les cellules.

### i. La neutralisation des tauons au moment de leur transmission extracellulaire

Cette hypothèse s'appuie sur le mécanisme de propagation des tauons. Ce mécanisme de propagation pourrait permettre aux anticorps de neutraliser et éliminer les protéines tau toxiques au moment de leur transmission extracellulaire trans-synaptique. Les complexes anticorps/protéine tau seraient ensuite phagocytés par la microglie d'une manière propre à l'isotype [266]. Les anticorps pourraient protéger les cellules en empêchant la liaison des tauons aux récepteurs nécessaires à l'internalisation [267].

### ii. Le phénomène de l'évier périphérique

La dernière hypothèse est celle du phénomène d'évier périphérique, qui peut se produire à deux niveaux :

- Dans le SNC : la déplétion du pool extracellulaire des agrégats par l'anticorps déplacera l'équilibre entre le pool d'agrégats intra- et extracellulaire, conduisant ainsi à l'élimination des agrégats intracellulaires.
- Depuis la périphérie : comme pour les anticorps anti-A $\beta$ , les anticorps anti-tau situés en périphérie (qu'ils soient administrés ou produits en réaction à l'administration d'un antigène) peuvent séquestrer les protéines tau périphériques, aboutissant à une diminution de la concentration en protéines tau libres. Cette diminution conduirait à un efflux de protéines tau depuis le SNC vers la périphérie [268].

Ces hypothèses ont été vérifiées chez l'animal [262] - [268], bien que les chercheurs ignorent quel est le mode d'action préférentiel des anticorps, mais ces hypothèses doivent être explorées chez l'Homme.

## f. Données précliniques des immunothérapies anti-tau

L'efficacité des immunothérapies anti-tau a dans un premier temps été étudiée sur des modèles animaux avant leur passage en clinique. Un nombre important d'études précliniques ont montré des effets bénéfiques de l'immunothérapie anti-tau sur divers modèles animaux

transgéniques comme les souris transgéniques JNPL3, pR5 et PS19, qui expriment des mutations de tau mais qui ne présentent pas de pathologie amyloïde.

L'immunisation passive sur le modèle animal JNPL3 (un modèle de tauopathie animale) avec un anticorps spécifique des oligomères tau a par exemple permis d'éliminer les oligomères tau par voie périphérique [268] - [269].

Le laboratoire de Sigurdsson a quant à lui publié une série de données indiquant que les immunisations active et passive de tau sont capables de réduire le taux d'agrégats tau. L'immunisation active par des antigènes tau pathogéniques tau379-408 et tau hyperphosphorylés aux sites Ser396 et 404 a permis de réduire le taux d'agrégats tau sur le modèle animal JNPL3 et htau/PS1 (un modèle mixte de pathologie amyloïde et tau), associé à une baisse du déclin cognitif dans le second modèle [262], [270].

L'immunisation passive avec des anticorps dirigés contre différents sites de phosphorylation a montré une réduction du fardeau d'agrégats de protéines tau hyperphosphorylées et un ralentissement ou un inversement du déclin cognitif [271].

## 2. Les immunothérapies anti-tau en développement clinique dans la MA

### a. Immunothérapie active anti-tau

Comme pour la thérapie anti-A $\beta$ , le seul type d'immunothérapie active développée est la vaccination thérapeutique.

#### 1) Principe de la vaccination thérapeutique dirigée contre la protéine tau

La vaccination thérapeutique anti-tau consiste à administrer au patient des protéines ou fragments de protéines tau synthétiques qui vont jouer le rôle d'antigènes, conjugués à un système de délivrance et/ou à un adjuvant pour stimuler la réponse immune.

Comme pour l'immunothérapie active anti-A $\beta$ , l'administration de ce type de vaccin déclenche une réponse immune humorale et cellulaire, aboutissant à la production d'anticorps anti-tau. Ces anticorps sont destinés à éliminer les agrégats de protéines tau dans le cerveau.

## 2) Vaccins thérapeutiques anti-tau en développement clinique dans la MA

**Tableau 9 : Structure des vaccins thérapeutiques anti-tau en développement clinique dans la MA**

Vaccin anti-tau	Compagnie	Phase	Antigène ciblé sur la protéine tau	Espèces de tau ciblées	Formulation	Efficacité / Toxicité en clinique	Référence
<b>Vaccin ciblant le domaine C-terminal</b>							
ACI-35	AC Immune SA / Janssen Pharmaceuticals	Phase I (2013 - 2015)	Tau pS396 et pS404	Protéines tau pathologiques anormalement phosphorylées sur certains sites	Liposome	NP	Theunis et coll., 2013 [272] Pihlgren et coll., 2016 [273]
<b>Vaccin ciblant le domaine de liaison aux microtubules</b>							
AADvac1	Axon Neuroscience SE	Phase I (2014 - 2017) Phase II (2015 – 2019)	Tau <sub>294-305</sub> Tau <sub>268-283</sub> Tau <sub>330-335</sub> Tau <sub>362-367</sub>	Protéines tau tronquées	<u>Adjuvant</u> : aluminium <u>Protéine porteuse</u> : protéine KLH	Signes d'efficacité clinique en phase I Bon profil de sécurité	Novak et coll., 2017, 2018 et 2019 [274] - [276]

*NP : résultats non publiés*

a) Structure des vaccins thérapeutiques anti-tau

i. Vaccin spécifique des phospho-épitopes de la région C-terminale : l'ACI-35

La région C-terminale de la protéine tau renforce la capacité de liaison aux microtubules et influence l'agrégation pathologique de tau. Elle contient de nombreux sites de phosphorylation qui deviennent anormalement phosphorylés dans la MA [277] - [278].

L'ACI-35 est le premier vaccin à cibler spécifiquement la forme anormalement phosphorylée de la protéine tau, qui est le composant principal des DNFs. L'ACI-35 est un vaccin liposomal qui contient 16 copies du fragment synthétique de tau phosphorylé sur les résidus S396 et S404 (dans la MA, ces résidus sérines, situés sur la région C-terminale, deviennent phosphorylés [272]).

Ce vaccin déclenche une réponse immune qui cible spécifiquement certaines conformations pathologiques de la protéine tau phosphorylée, tout en évitant une réaction auto-immune contre les espèces physiologiques de cette protéine.

Les résultats de la phase I sur les patients atteints du stade léger à modéré de la MA n'ont pas encore été publiés.

ii. Vaccin ciblant le domaine de liaison aux microtubules : l'AADvac1

Le vaccin thérapeutique AADvac1 induit également des anticorps qui ciblent spécifiquement les espèces pathologiques de tau. En effet, l'épitope ciblé est un dénominateur commun de toutes les espèces pathologiques de tau retrouvées dans les tauopathies cérébrales. L'haptène du peptide contenu dans l'AADvac1 forme un néo-épitope conformationnel, identique à celui présent sur les protéines tau tronquées, qui sont les précurseurs de l'espèce pathologique oligomérique de tau [237].

L'épitope ciblé joue un rôle dans l'agrégation de tau. Il est présent sur chaque segment répété du domaine de liaison aux microtubules, qui sont au nombre de 3 ou 4 selon les isoformes. Cette région joue un rôle crucial dans la polymérisation et la stabilité des microtubules, et elle est également responsable de l'interaction pathologique entre les monomères de tau [279]. Cibler quatre épitopes présents sur ce domaine présente donc un avantage, puisque cela permet aux anticorps produits d'interrompre l'agrégation en cours et de capturer toutes les espèces de tau susceptibles de s'agréger [260]. Les anticorps induits, qui sont principalement des IgG1, bloquent la propagation de la tauopathie en immobilisant les

tauons et en les opsonisant pour qu'ils soient éliminés par le système immunitaire, et notamment la microglie [261], [274] - [276].

Ce vaccin est couplé à une protéine KLH étrangère, qui fournit les déterminants antigéniques (épitopes T) nécessaires à l'activation des cellules T auxiliaires (orientée vers un profil Th2). Elle a également pour rôle de présenter aux cellules B productrices d'anticorps une densité élevée d'antigènes dans leur conformation native [42].

b) Résultats des essais cliniques des vaccins thérapeutiques anti-tau en développement dans le traitement de la MA

**Tableau 10 : Résultats des essais cliniques des vaccins thérapeutiques anti-tau en développement dans le traitement de la MA**

Vaccin anti-tau	Phase Durée de la phase et protocole d'administration	Nombre de sujets inclus (nombre de sujets traités par le vaccin)	Critères d'inclusion / Critère d'exclusion relatif aux ARIAs	Immunogénicité (% patients répondeurs) + biomarqueurs des Ac dans le plasma	Effets biologiques sur les marqueurs de la MA	Profil de sécurité	Profil d'efficacité clinique	Références
					Population vaccinée vs population contrôle (placebo)			
AADvac1	Phase I Etude AIDA  TTT : 24 sem (40 µg toutes les 4 semaines ; 3 doses)  + FU : 72 sem (40 µg toutes les 4 semaines ; 3 doses)	30 (24)	<u>Critères d'inclusion :</u> <b>MA légère à modérée</b> Âge : 50 à 85 ans Diagnostic probable de MA selon les critères du NINCDS/ADRDA MMSE 15 – 26 Hachinski Ischemia Scale ≤ 4 IRM évocatrice d'une MA  <u>Critère d'exclusion relatif aux ARIAs :</u> aucun	<u>Immunogénicité :</u> 96% (29/30)  <u>Biomarqueurs du plasma :</u> NP	<u>Biomarqueurs du LCS :</u> Aβ <sub>1-40</sub> : NP Aβ <sub>1-42</sub> : NP tau : NP p-tau : NP  <u>Imagerie :</u> <u>IRM :</u> Vol. cérébral total : Ø Vol. hippocampique : atrophie plus faible (p = 0.0196) Vol. ventriculaire : Ø  <u>PET-scan (SUVr) :</u> NM	<u>Bon profil de sécurité :</u> pas d'EI majeur lié au TTT  <u>Evénements indésirables les plus fréquents :</u> - Erythème au site d'injection (53% vs NP)  <u>ARIA :</u> ARIA-E : aucun cas ARIA-H : 4% (1/24) vs 0%	<u>Cognition :</u> ADAS-Cog : déclin plus faible de la fonction cognitive (p= 0.015)	Novak et coll., 2017, 2018 et 2019 [274] - [276]  NCT01850238 NCT02031198

NM : paramètres non mesurés ; NP : résultats non publiés ;

Ø : absence de différence significative (groupe vacciné vs groupe placebo)



i. Profil de sécurité

Concernant l'AADvac1, le profil de sécurité observé en phase I est favorable : la réaction au site d'injection a été le seul effet indésirable relié au traitement [274] - [276]. Aucun cas d'ARIA ou de méningoencéphalite ne sont survenus avec ces vaccins. Les données publiées jusqu'ici pour ce vaccin et le fait qu'aucun problème de sécurité drastique n'ait été rapporté avec l'ACI-35 indiquent que l'immunisation active est une stratégie sans danger pour lutter contre la pathologie tau.

ii. Effets biologiques sur les marqueurs de la MA et profil d'efficacité

L'AADvac1 est la seule immunothérapie anti-tau pour laquelle des données cliniques sont disponibles à l'heure actuelle. Bien que la phase I d'essai clinique n'ait pas été conçue pour évaluer l'efficacité du vaccin, des différences inter-individuelles dans les titres en anticorps induits par le vaccin ont toutefois permis de déterminer la corrélation entre la réponse en anticorps et la progression de la pathologie. 96% des patients atteints du stade léger à modéré ont développé des anticorps anti-tau, et notamment des anticorps dirigés contre la forme pathologique 151-391/4R et contre la forme sarkosyl insoluble de tau. Les anticorps ont montré une préférence prononcée pour les formes pathologiques, plutôt que pour la forme saine de la protéine tau.

Un déclin plus lent de la fonction cognitive ainsi qu'une atrophie hippocampique plus faible ont été observés chez les patients avec les titres en anticorps les plus élevées [275].

Cependant, cette étude présentait quelques limites qui pourraient affecter l'interprétation des effets cognitifs biologiques et cliniques obtenus. Par exemple, une seule dose de vaccin a été utilisée, rendant ainsi difficile de déterminer l'existence d'une réponse dose-dépendante. De plus, en raison du nombre limité d'échantillons de LCS fournis par les patients, aucune conclusion ne peut être établie sur la magnitude de l'effet du vaccin sur les concentrations de tau ou des marqueurs liés à la MA chez les patients traités, en comparaison avec le groupe témoin. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficacité clinique de l'AADvac1. La phase II est actuellement en cours de recrutement, et les chercheurs sont pleins d'espoir sur l'utilisation de cet anticorps en prophylaxie.

b. Immunothérapie passive anti-tau

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe six isoformes différentes de tau qui pourraient contribuer aux tauopathies et aux troubles cognitifs. La sélectivité de l'immunothérapie envers l'espèce pathologique de tau est donc une priorité dans le développement d'une thérapie anti-tau. L'immunothérapie passive est un véritable atout pour les thérapies anti-tau, car elle permet de cibler avec plus de précision l'espèce choisie que l'immunothérapie active.

1) Principe de l'immunothérapie passive dirigée contre la protéine tau

L'immunisation passive anti-tau consiste à administrer directement au patient des anticorps dirigés contre la protéine tau. Comme pour l'immunothérapie active, la finalité est d'éliminer les agrégats de la protéine tau.

## 2) Immunothérapie passive anti-tau en développement clinique dans la MA

**Tableau 11 : Structure des immunothérapies passives anti-tau en développement clinique dans la MA**

Acm anti-tau	Compagnie	Phase	Sous-type d'IgG	Région ciblée sur la protéine tau	Conformations reconnues	Efficacité/ Toxicité en clinique	Références
Anticorps ciblant le fragment N-terminal (inhibition de la propagation de cellule-à-cellule et réduction secondaire de l'hyperactivité neuronale et de la pathologie AB)							
ABBV-8E12 (C2N-8E12)	ABBvie / C2N Diagnostics	Phase I (2015 – 2016) (PSP) Phase II (2016 – 2021) (MA)	IgG4	N-terminal (aa NP)	eTau	NP	West et coll., 2017 [281]
Gosuranemab (BIIB092, BMS-986168, IPN007)	Biogen (Bristol-Meyers Squibb ; iPerian)	Phase I (2014 – 2016) (Tauopathies et PSP) Phase II (2017 – 2021) (MA)	IgG4	N-terminal (aa 8-19)	eTau	NP	Qureshi et coll., 2018 [282]
RG6100 (RO7105705)	AC Immune SA – Genentech / F. Hoffman La Roche AG	Phase I (dates NP) Phase II (2017 - 2020)	IgG4	N-terminal (aa NP)	eTau	NP	Doody et coll., 2017 [283]
Anticorps ciblant le domaine de liaison aux microtubules (+ région N-terminale)							
LY3303560	Eli Lilly	Phase I (2016 – 2019) Phase II (2018 - 2021)	NP	Domaine de liaison aux microtubules (Tau <sub>313-322</sub> ) + N-terminal (Tau <sub>7-9</sub> )	Agrégats tau solubles	NP	Alam et coll., 2017 [284]
Anticorps ciblant le domaine central (inhibition de l'internalisation des tauons par les neurones et interruption de leur activité d'implantation)							
JNJ-63733657	Janssen	Phase I (2017 – 2019)	NP	Probablement région centrale	Tauons	NP	Sigurdsson et coll., 2018 [285]
UCB0107	UCB Biopharma	Phase I (2018 – 2019)	NP	Tau <sub>235-246</sub>	Tauons	NP	Novak et coll., 2018 [260]
Anticorps ciblant les phospho-épitopes de la région C-terminale							
RG7345 / RO6926496	F. Hoffman La Roche AG	Phase I (2014 - 2016) Développement arrêté en 2015	NP	P-Ser422	Protéines tau hyperphosphorylées	Résultats NP mais probable manque d'efficacité	Panza et coll., 2016 [286]
Anticorps spécifique des modifications conformationnelles							
BIIB076	Biogen	Phase I (2017 – 2019)	IgG1	Pan-tau	Monomères et fibrilles préformés	NP	Czerkowiec et coll., 2017 [287]
Acm dont le développement a été arrêté dans la MA							

NM : paramètres non mesurés ; NP : résultats non publiés ;

a) Anticorps monoclonaux ciblant la forme sécrétée extracellulaire eTau (fragment N-terminal)

La première vague d'anticorps anti-tau développés dans l'immunisation passive sont des Ig4, qui n'activent que très faiblement les récepteurs FcγR de la microglie. Les chercheurs ont favorisé ce sous-type d'IgG car l'activation de la microglie pourrait aggraver l'inflammation dans le cerveau. Le risque de survenue d'ARIAs est également réduit avec ce sous-type d'immunoglobuline, puisqu'il stimule peu le récepteur FcγR et donc la dégradation de la matrice extracellulaire possiblement à l'origine de la survenue des ARIAs (voir partie 2, section II.E.2.b.1).

Ils ciblent la forme sécrétée extracellulaire eTau agrégée, composée majoritairement de séries de fragments N-terminaux de protéine tau. Ces fragments eTau sont sécrétés par les neurones et retrouvés au niveau extracellulaire dans le fluide interstitiel et le LCS.

Le choix s'est porté sur cette cible dans un premier temps car les anticorps ont une plus grande affinité pour la région N-terminale et s'y lient donc plus puissamment. Cette région a une très forte capacité à stabiliser les microtubules [288]. Les changements conformationnels survenant sur ce domaine, affectant la fonction de la protéine, surviennent très tôt dans la pathogénèse de la MA [289]. Ces changements entraînent des troubles de la fonction mitochondriale, de la plasticité synaptique et donc des dommages neuronaux [290] - [291].

La forme sécrétée de tau serait également impliquée dans la propagation de la tauopathie et causerait une hyperactivité neuronale, qui pourrait en retour augmenter la production d'AB par un mécanisme de *feed-back*, entretenant un cercle vicieux. Ainsi, cibler l'eTau avec des anticorps permettrait d'inhiber ces deux phénomènes [292].

Comme ces anticorps interagissent avec la forme extracellulaire de tau, leur action est indépendante de leur entrée dans la cellule, ce qui constitue un avantage majeur.

Cependant, cette cible pourrait avoir des limites : le segment N-terminal serait tronqué dans les agrégats de protéines tau, notamment sur les protéines tau pathogéniques qui vont s'implanter dans les régions cérébrales voisines (les tauons). Ainsi, les anticorps ciblant ce fragment n'inhiberaient pas totalement la propagation des protéines tau. Toutefois, Mercken et son équipe suggèrent qu'une proportion d'agrégats tau retient ce fragment, expliquant l'activité partielle des anticorps N-terminaux observée en non-clinique [293]. Buée et coll., ont également suggéré que certaines troncatures du segment N-terminal tau observées dans le cerveau des souris et des humains en *post-mortem* pouvaient survenir après le décès [293]. Si

c'est le cas, les anticorps N-terminaux pourraient finalement se révéler plus efficaces que dans les essais non-cliniques. Des données cliniques sont donc nécessaires pour déterminer l'intérêt de cette cible.

Trois anticorps monoclonaux humanisés ciblant la forme sécrétée extracellulaire de la protéine tau sont actuellement en cours de phase II : ABBV-8E12, BIIB092 et RG6100. Les deux premiers sont étudiés chez des sujets atteints d'un stade symptomatique précoce de la MA. Le dernier est à l'étude sur des patients atteints du stade prodromal à léger de la MA. Aucune donnée clinique n'a été publiée sur ces anticorps monoclonaux dans la MA.

b) Anticorps monoclonaux ciblant la région centrale de la protéine tau

Alors que les effets bénéfiques des anticorps ciblant le fragment N-terminal de la protéine tau sur la réduction de l'internalisation de tau et l'inhibition de l'activité de propagation sont encore en discussion, le développement des anticorps thérapeutiques anti-tau s'est en parallèle focalisé sur la région centrale de la protéine tau. Dans la zone centrale, plusieurs sites de phosphorylation ont été identifiés comme des marqueurs de la tauopathie intracellulaire et extracellulaire dans la MA et sont potentiellement impliqués dans l'apoptose neuronale [294].

Des études cellulaires et animales ont montré que les anticorps dirigés contre la région centrale inhiberaient plus puissamment l'implantation et la propagation des protéines tau anormales, en comparaison avec les anticorps ciblant le fragment N-terminal. Les anticorps ciblant la région centrale réduiraient l'internalisation des protéines tau anormales par les neurones, empêchant la contamination des neurones sains [295] - [297].

Deux anticorps monoclonaux ciblent le fragment central de la protéine tau (UCB0107 et JNJ-63733657) et sont actuellement en phase I sur des sujets sains et des sujets atteints de MA. Aucun résultat clinique n'est actuellement disponible.

c) Anticorps monoclonaux ciblant le domaine de liaison aux microtubules

Comme le vaccin actif AADvac1, l'anticorps LY3303560 cible également le domaine de liaison aux microtubules (ici, le troisième segment répété). Le mécanisme d'action de LY3303560 et des anticorps induits par AADvac1 pourrait donc avoir des points communs : ils troubleraient tous deux l'agrégation de la protéine tau et la capture des tauons qui contiennent inévitablement ce domaine [284]. Il est à noter que cet anticorps cible également

une séquence au niveau du fragment N-terminal, ce qui signifie que cet anticorps manquera les espèces de tau tronquées au niveau N-terminal [298].

Après deux phases I sur des patients atteints de troubles cognitifs légers ou des stades léger à modéré de la MA, cet anticorps est actuellement en cours d'étude de phase II sur des patients atteints du stade symptomatique le plus précoce de la MA. Aucun résultat clinique n'a encore été publié.

d) Anticorps monoclonaux ciblant des phospho-épitopes de la région C-terminale

Comme l'ACI-35, l'anticorps RG7345 cible un phospho-épitope (pSer422) au niveau de la région C-terminal. Une étude de phase I sur patient sain a été menée jusqu'à son terme mais Roche l'a depuis retiré de son *pipeline*. Il a été suggéré que la forme toxique tau-pS422 pourrait demeurer intracellulaire, expliquant peut-être l'échec de l'anticorps RG7345. Il est nécessaire d'identifier les formes toxiques extracellulaires de la protéine tau pour sélectionner une cible optimale [293].

e) Anticorps monoclonaux ciblant des changements conformationnels

Les changements conformationnels et la formation d'oligomères de la protéine tau sont des événements qui surviennent tôt dans la pathogénèse des lésions tau de la MA. Des anticorps ciblant ces espèces uniques de tau font donc également l'objet de recherche. C'est par exemple le cas du BIIB076, une IgG1 qui reconnaît les monomères et les fibrilles préformés de tau sans être spécifique de la MA. Cet anticorps est actuellement en phase I d'étude clinique sur des sujets sains et des sujets atteints de troubles cognitifs légers liés à la MA ou d'un stade léger de MA.

c. Conclusion sur les immunothérapies anti-tau

Peu de données cliniques sont disponibles sur les immunothérapies anti-tau, et comme pour les immunothérapies anti-A $\beta$ , des questions restent en suspens :

- Les anticorps anti-tau sont-ils capables d'agir directement à l'intérieur des neurones ?
- Cibler et éliminer les tauons pour arrêter la propagation de neurones-à-neurones permet-il d'arrêter la progression clinique de la MA ?

- L'arrêt de la propagation de la tauopathie détectée à l'aide des méthodes actuelles (PET-tau, IRM et dosage de la protéine tau dans le LCS) peut-elle être un biomarqueur *in vivo* d'efficacité ?
- Les instruments d'évaluation clinique sont-ils suffisamment sensibles pour détecter ces changements ? [285]

## B. Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Devant le manque d'efficacité des anticorps monoclonaux et des vaccins anti-A $\beta$  et anti-tau, des chercheurs ont exploré la piste des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) comme thérapie alternative, qui constituent un autre type d'immunothérapie passive. Pour rappel, les IgIV sont des préparations dérivées du plasma de donneurs sains qui contiennent l'ensemble des anticorps présents dans le répertoire humain.

### 1. Intérêt d'utilisation des IgIV dans la MA

Les IgIV présentent des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires qui pourraient être pertinents pour traiter la MA. De plus, le sérum humain des donneurs sains contiendrait des anticorps naturels dirigés contre les oligomères et les fibrilles A $\beta$  [299]. La présence d'anticorps dirigés contre les monomères A $\beta$  n'a pas été démontrée mais elle n'est pas exclue [300] - [301]. Ces préparations contiendraient également des anticorps ciblant la protéine tau non phosphorylée, mais on ignore si des anticorps dirigés contre les espèces agrégées et hyperphosphorylées sont présents [299].

Ces anticorps sont donc des agents d'immunothérapie intéressants puisqu'ils contiennent des anticorps humains naturels polyclonaux, ce qui signifie qu'ils ciblent un grand nombre d'espèce A $\beta$  ou tau plutôt qu'une seule, contrairement aux anticorps monoclonaux. Cette propriété est en adéquation avec la théorie selon laquelle il serait nécessaire de cibler le spectre entier des espèces A $\beta$  ou tau propices à l'agrégation [302].

### 2. Effets potentiels des IgIV dans la MA

*In vitro*, ces anticorps sont capables de se lier aux agrégats A $\beta$ , de favoriser la dissolution des fibrilles A $\beta$  et de déclencher la phagocytose non-inflammatoire des dépôts amyloïdes par la microglie (effet immunomodulateur qui modifie le profil des cytokines du patient) [303]. Des données ont également montré que les IgIV protègent les neurones contre la toxicité A $\beta$  *in vitro*, en atténuant la voie de mort cellulaire [299]. Enfin, les IgIV pourraient

également se lier aux espèces tau extracellulaires au moment de leur propagation transynaptique. Ces anticorps pourraient donc induire plusieurs réponses immunes, favorisant la clairance des agrégats A $\beta$  accumulés et une baisse de l'agrégation et de la propagation de tau [304] - [305].

Cependant, ces préparations diffèrent dans leurs concentrations en anticorps anti-A $\beta$  [301], [306] et anti-tau [299]. Il pourrait donc également y avoir des différences en termes d'efficacité.

### 3. Résultats des essais cliniques des IgIV dans le domaine de la MA

Des préparations d'immunoglobulines intraveineuses purifiées à partir de sérums humains ont été testées en phase II et III d'essais cliniques chez des patients atteints du stade léger à modéré de la MA. Il s'agit d'IgIV déjà commercialisées (Gammagard®, Octagam®, Flebogamma®, Gamunex®...), indiquées dans le traitement de conditions d'immunodéficience, d'autoimmunité et une variété de troubles neurologiques [307].

#### a. Profil de sécurité

En termes de sécurité, les essais cliniques conduits sur les IgIV dans la MA sont bien tolérés, même pour les thérapies à long terme administrées durant 18 mois. Les effets indésirables associés aux anticorps monoclonaux comme les œdèmes vasogéniques et les hémorragies cérébrales n'ont pas été retrouvés avec les IgIV. Les effets indésirables les plus communs rapportés avec ce type de thérapie au niveau clinique étaient des réactions allergiques, des réactions thromboemboliques, des troubles rénaux et une baisse des érythrocytes, des leucocytes et des plaquettes. Ces effets étaient déjà connus pour ces produits dans leurs indications initiales [308].

#### b. Effets biologiques sur les marqueurs de la MA et profil d'efficacité

Bien qu'une diminution significative de la concentration plasmatique en A $\beta_{42}$  (mais pas A $\beta_{40}$ ) ait été observée chez les patients traités par des IgIV (signe d'un engagement des anticorps avec cette cible), aucun bénéfice clinique n'a été observé chez les patients présentant une MA, que ce soit au niveau des scores MMSE et ADAS-Cog ou de l'atrophie cérébrale [308].



Cependant, des données doivent être prises en considération avant d'abandonner l'utilisation des IgIV chez les patients atteints de MA. Le génotype ApoE4 a par exemple un effet significatif sur l'efficacité et la sécurité des immunothérapies pour la MA [194]. Or, dans un essai sur les IgIV, l'analyse de sous-groupes a montré que le traitement avait des effets plus favorables sur les porteurs de l'allèle ApoE  $\epsilon$ 4 que sur les non-porteurs [307].

Ainsi, des études supplémentaires chez les patients porteurs de l'ApoE4 sont nécessaires pour clarifier les potentiels effets thérapeutiques des IgIV dans la MA, notamment avec une durée de traitement plus longue et des doses plus élevées.

### C. Immunothérapies ciblant la neuroinflammation

La grande majorité des approches immunothérapeutiques dirigées contre la MA cible le peptide A $\beta$  et la protéine tau, considérés comme les deux principaux marqueurs de la pathologie. La présence incontestable des mutations de l'APP et/ou des PSEN-1 et -2 (qui interviennent dans le métabolisme du peptide A $\beta$ ) dans la forme familiale de la MA et le niveau élevé de corrélation entre la progression de la tauopathie et la cognition ont renforcé la crédibilité du rôle primaire de ces deux protéines dans cette pathologie. Cependant, au cours des dix dernières années, un troisième acteur de la pathogénèse de la MA a émergé. Ce troisième élément pourrait même être un lien entre les deux acteurs principaux – la pathologie amyloïde et la tauopathie [309].

De nombreuses études ont initialement montré qu'en plus des plaques amyloïdes et des DNFs, une réponse inflammatoire chronique est observée dans le cerveau des patients atteints de MA. La réponse inflammatoire a depuis été observée dans de nombreuses études *post-mortem* d'échantillons de tissus de patients atteints de MA et est également observée de manière routinière sur les modèles précliniques de MA [310] - [313].

#### 1. La neuroinflammation dans la MA

##### a. Preuves de l'implication de la neuroinflammation dans la MA

Dès les années 1980, des protéines du système immunitaire ont été observées à proximité des plaques amyloïdes [314] - [315].

Au début des années 1990, plusieurs études épidémiologiques et observationnelles ont indiqué que les traitements anti-inflammatoires (utilisés dans des pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde) réduisaient de 50% le risque de développer une MA chez les patients

traités à long terme par des AINS [310], [311]. Ces données ont par la suite été confirmées sur des modèles animaux transgéniques de la MA (Tg2576, APP-PSEN-1 et APPV717I) [316]. Cependant, les essais cliniques sur l'Homme ont montré des effets variables, sans preuve convaincante du bénéfice des AINS [317]. D'autres agents anti-inflammatoires comme la simvastatine [318], l'atorvastatine [319] - [320] ou l'aspirine [321] ont également échoué à montrer un effet bénéfique significatif sur la MA.

Plus récemment, des études d'associations pangénomiques (GWAS) ont identifié plus de 20 variants de gènes comme étant des facteurs de risque de développer la MA sporadique tardive [322]. Parmi eux figurent des gènes codant pour des récepteurs exprimés à la surface de la microglie, ce qui prouve que la neuroinflammation est impliquée dans la physiopathologie de la MA, comme le gène du CD33 et le gène TREM2. Le gène TREM2 permet à la microglie de favoriser l'inflammation, alors qu'au contraire, le gène CD33 empêche la microglie de l'activer [323].

La neuroinflammation pourrait donc jouer un rôle fondamental dans la progression des changements neuropathologiques observés dans la MA.

#### b. De la neuroinflammation aiguë physiologique à la neuroinflammation chronique pathologique

L'inflammation aiguë dans le cerveau – définie comme l'activation cérébrale du système immunitaire (majoritairement inné) - est une défense bien établie contre les infections, les toxines et les traumatismes.

Cependant, quand un déséquilibre survient entre les signaux anti-inflammatoires et pro-inflammatoires (comme dans la MA), la neuroinflammation aiguë devient chronique [324] - [326]. La présence d'une réponse immune durable dans le cerveau n'est pas propre à la MA : elle est également observée dans la maladie de Parkinson ou encore dans la sclérose en plaque amyotrophique. Il est de plus en plus reconnu qu'une réponse immune persistante est une caractéristique centrale des troubles neurodégénératifs [327] - [328].

Dans des conditions physiologiques, la microglie est dans un état inactif. Elle surveille son environnement et communique avec les neurones et les autres cellules gliales [329] - [330].

En revanche, lorsque des lésions surviennent dans le SNC, les cellules de la microglie sont recrutées, ce qui entraîne une modification importante de leur phénotype (appelée activation microgliale). Cette modification inclut des modifications d'expression de

nombreuses protéines, la capacité à libérer de nombreux facteurs pro- et anti-inflammatoires, la capacité à se mouvoir, à phagocyter les débris cellulaires et à proliférer. La microglie est davantage activée au niveau de la zone lésée [331], et l'expression des cytokines, des chimiokines, des protéines du complément et des autres protéines inflammatoires devient élevée, notamment dans le but de déclencher l'infiltration de leucocytes périphériques dans le tissu afin de combattre l'agression [332] - [333].

La neuroinflammation chronique est donc attribuée à la sur-activation de la microglie et à la libération subséquente de nombreuses cytokines.

### c. Causes de la sur-activation de la microglie dans la MA

Dans la MA, on suppose que le conducteur principal de l'activation de la microglie est la présence du peptide A $\beta$ . La microglie activée répond à la surcharge de peptides A $\beta$ , aboutissant à la migration de la microglie autour des plaques et à la phagocytose du peptide A $\beta$ . Au début de la pathologie, la microglie joue un rôle neuroprotecteur. En préclinique, sur des modèles animaux présentant une pathologie semblable à la MA (modèles APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup>, TgCRND8, TG2576), le déclenchement de la réponse immune aboutit au départ à une clairance du peptide A $\beta$  et à des effets bénéfiques sur la pathologie [334] - [335].

Cependant, ces cellules microgliales grossissent et après une période prolongée, elles ne sont plus capables de digérer le peptide A $\beta$  [130], [335]. Sur des modèles animaux comme la souris APP/PS1, une activation prolongée de la réponse immune a abouti à une exacerbation de la pathologie MA, provoquant une activation prolongée de la microglie par un mécanisme de *feed-back*, également appelée microgliose réactive. Cette microgliose conduit à l'accumulation du peptide A $\beta$  et à la libération prolongée de cytokines pro-inflammatoires, d'espèces réactives à l'oxygène ou encore d'oxyde nitrique, qui commencent alors à causer des dommages aux neurones, notamment synaptiques [336] - [338].

L'activation chronique résulte également d'une diminution de la capacité de la microglie à se lier et à phagocyter les peptides A $\beta$ , et donc à détruire les plaques amyloïdes, dont la prolifération favorise l'inflammation [338] - [339]. En revanche, des données indiquent que la capacité de la microglie à produire des cytokines pro-inflammatoires n'est pas affectée [335]. Ces cytokines (comme le TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ ) déclenchent en retour une augmentation de la production d'APP et de peptides A $\beta$ <sub>42</sub>. De plus, des concentrations élevées en IL-1 $\beta$  entraîneraient une production accrue d'autres cytokines, comme l'IL-6, qui à leur

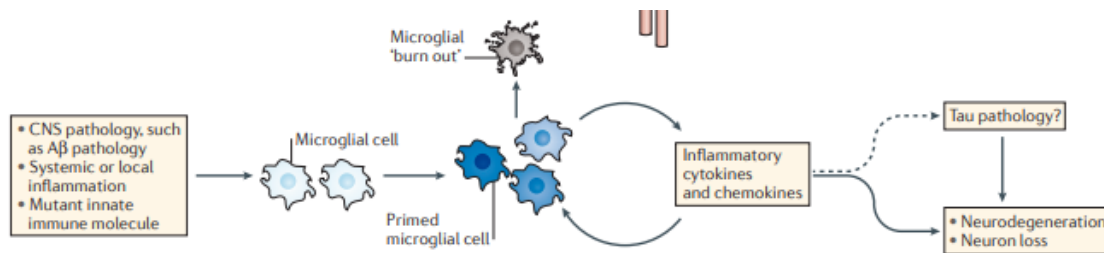
tour stimule l'activation de la CDK5, une kinase connue pour hyperphosphoryler la protéine tau [340].

Ainsi, la libération continue de cytokines pro-inflammatoires et de neurotoxiques par la microglie semble jouer un rôle primaire dans l'exacerbation du fardeau amyloïde et de l'hyperphosphorylation de tau. La neuroinflammation contribue donc à la neurodégénération, ce qui conduit à l'activation de cellules microgliales supplémentaires. Il en résulte un halo caractéristique de microglie activée entourant les plaques [335], [341].

Des données plus récentes indiquent que comme la microglie perd sa capacité à éliminer le peptide A $\beta$ , des monocytes infiltrants sont recrutés au niveau de la moelle épinière pour entrer dans le SNC, se différencier *in situ* en macrophage et se placer autour des plaques amyloïdes afin d'éliminer les peptides A $\beta$  [342]. Les macrophages périphériques seraient de meilleurs phagocytes que la microglie. A cause de la difficulté à distinguer microglie activée et macrophages, les fonctions respectives de ces deux types cellulaires dans le SNC sont difficiles à déterminer. Il a été suggéré que les cellules microgliales résidentes tendent à promouvoir la neuro-inflammation et le processus neurodégénératif, alors qu'à l'inverse, les monocytes recrutés depuis la circulation périphérique produiraient préférentiellement des facteurs neurotrophiques et des cytokines anti-inflammatoires, et favoriseraient la clairance du peptide A $\beta$  par phagocytose. Cependant, les rôles exacts de ces différentes populations myéloïdes dans la physiopathologie de la maladie restent controversés et apparaissent très complexes, semblant varier selon la nature, l'intensité et la succession des signaux activateurs, et par conséquent selon le stade de la maladie [343] - [344].

Néanmoins, ces données ouvrent la possibilité de diriger les immunothérapies passives vers la périphérie, ce qui permet de contourner la nécessité d'obtenir une pénétration suffisante des anticorps dans le SNC pour agir sur la pathologie.

Ces différentes données servent de base à l'hypothèse selon laquelle la neuroinflammation jouerait un rôle majeur dans la MA sporadique. Contrairement aux autres facteurs de risque et aux causes génétiques de la MA, la neuroinflammation n'est pas perçue comme une cause à part entière de la pathologie, mais plutôt comme le résultat d'une ou plusieurs pathologies de la MA et de facteurs de risque associés à la MA, qui augmente la sévérité de la pathologie en facilitant et en exacerbant les pathologies amyloïde et tau [345].



**Figure 25 : Inflammation dans la MA : événements pathologiques et activation de la microglie**  
 © Heppner et coll., 2015 [346]

## 2. Immunothérapies en développement clinique contre la neuroinflammation dans la MA

Plusieurs études cliniques ont été conduites sur des immunothérapies ciblant la neuroinflammation pour traiter la MA, comme des AINS ou des inhibiteurs de protéines du complément.

### a. Inhibiteurs du TNF- $\alpha$ : l'etanercept et l'infliximab

Le premier acteur de la neuroinflammation à avoir été ciblé par une immunothérapie en clinique est le facteur de nécrose tumorale, le TNF- $\alpha$ , qui est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire. Cette cible semble pertinente pour la MA car les TNF- $\alpha$  libérés lors de l'inflammation chronique peuvent communiquer depuis la périphérie du cerveau pour induire une réponse immune centrale, et notamment l'activation de la microglie. Chez les patients atteints de MA, des concentrations élevées de TNF- $\alpha$  dans le sérum ont été associées à un déclin plus rapide et plus sérieux des symptômes psychiatriques : ce facteur stimulerait la production de protéines amyloïdes et provoquerait un dysfonctionnement des synapses [347] - [348].

Un premier cas clinique a été rapporté au début des années 2010 avec l'infliximab, un anticorps monoclonal (IgG1) qui se lie aux formes solubles et membranaires du TNF- $\alpha$ , inhibant ainsi son activité. Cette immunothérapie est déjà commercialisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie de Crohn, dans la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis. L'infliximab a été administré par voie intrathécale à un sujet de 57 ans qui présentait des troubles de la mémoire immédiate et une grande perte d'autonomie. Son score était de 4 sur l'échelle du MMSE et de 1 sur l'échelle de MoCA (Montreal Cognitive Assessment), signes de troubles cognitifs très sévères. Elle présentait une atrophie hippocampique à l'IRM et avait un diagnostic probable de MA d'après les critères du NINCDS-ADRDA. Une demi-heure après l'injection de

l'infliximab, son score était de 4 sur l'échelle de MoCA et deux heures plus tard, il était de 9. La patiente est parvenue à nommer les 3 animaux présentés alors qu'elle n'en reconnaissait qu'un auparavant et elle a réussi à se repérer dans le temps alors qu'elle n'arrivait pas à se souvenir de la date du jour lors de l'évaluation de référence. Le test ELISA a montré que l'administration de l'infliximab a augmenté la concentration du peptide A $\beta$ <sub>42</sub> et p-tau dans le LCS et dans le plasma, signe d'engagement avec ces cibles. L'amélioration de son état a duré 30 jours, et six mois après l'administration de l'infliximab, sa cognition est retournée à son niveau initial avant injection. L'efficacité et la sécurité de l'infliximab doivent faire l'objet de recherche dans des essais cliniques sur de plus grands échantillons et contrôlés par un témoin [349].

Un autre agent anti-inflammatoire a fait l'objet d'une étude clinique : l'etanercept. Il s'agit d'un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF- $\alpha$  à son récepteur, empêchant ainsi son action. Cette biothérapie a déjà une AMM, notamment dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il ne s'agit pas d'un anticorps monoclonal, mais d'une protéine de fusion de type immunoadhésine qui associe la fraction P75 du récepteur soluble du TNF- $\alpha$  avec un fragment Fc d'une IgG1.

En 2015, une étude de phase II a été conduite avec cette immunothérapie passive sur 41 patients atteints de MA légère à modérée [350]. L'etanercept a été bien toléré chez ces patients. Les taux d'infections et de réactions au site d'injection étaient en adéquation avec les effets indésirables connus et potentiellement sérieux de l'etanercept. Aucun nouvel effet n'est apparu dans la population atteinte de la MA.

En termes d'efficacité, certains résultats étaient en faveur d'une efficacité de l'etanercept, bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été observée entre le groupe placebo et celui traité par l'etanercept (ADAS-Cog, MMSE, NPI). Cependant, il faut noter que le déclin du score de l'ADAS-cog dans le groupe placebo était deux fois plus élevé que ce qui avait été anticipé, et les résultats de la randomisation ont indiqué qu'au moment des mesures de référence, les patients du groupe placebo souffraient de symptômes neuropsychiatriques légèrement plus marqués.

D'après les auteurs de l'étude, il serait nécessaire de conduire un essai sur un échantillon de patients plus grand et plus hétérogène.

b. Inhibiteur de la protéine C1q du complément : l'ANX005

L'ANX005, une IgG4 dirigée contre la protéine C1q est actuellement en cours de développement dans le traitement de pathologies neurodégénératives [351].

La protéine C1q est la protéine initiatrice de la cascade classique du complément. La protéine C1q régule notamment l'activité d'élagage synaptique réalisé par la microglie. Sa concentration devient plus élevée en cas de neuroinflammation chronique et elle s'accumule au niveau des synapses. Son accumulation entraîne des troubles synaptiques et empêche la transmission des messages nerveux [352].

Ainsi, un anticorps dirigé contre cette protéine permettrait d'inhiber la cascade de complément pour préserver les synapses, protéger les patients de la neuroinflammation et de la sur-activation de la microglie associée, qui conduit à une exacerbation de la MA. L'administration d'oligomères A $\beta$  à une souris dépourvue du gène de la protéine C1q n'a par exemple révélé aucune perte synaptique, ce qui montre que la protéine C1q est un médiateur requis pour que le peptide A $\beta$  induise une toxicité [353]. De plus, un anticorps anti-C1q a permis d'empêcher la survenue de la synaptotoxicité induite *in vivo* par le peptide A $\beta$  [354].

La phase I de l'ANX005 sur 27 volontaires sains a été achevée en juin 2018, les résultats n'ont pas encore été publiés.

c. Modulateurs du TREM2 : AL002 et AL003

L'AL002 est un anticorps développé par Alector qui se lie au récepteur TREM2, un récepteur spécifiquement exprimé par la microglie dans le cerveau. L'AL002 active la voie de signalisation du TREM2 et augmente la phosphorylation de son effecteur, l'enzyme Syk (*Spleen tyrosine kinase*). Cette voie active l'inflammation, connue pour être protectrice lorsqu'elle est non chronique. La recherche suggère qu'activer la voie du TREM2 pourrait empêcher ou réduire la sévérité des troubles neurodégénératifs comme la MA, en favorisant une réponse plus performante de la microglie [355]. L'AL002 stimulerait ainsi la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires et réparateurs exprimés par la microglie, tout en doublant l'immunoréactivité du CD11b, un marqueur de la microglie. La stimulation de la microglie permettrait ainsi de favoriser la phagocytose du fardeau amyloïde [356].

Chez les souris APP/PS1et 5XFAD, deux modèles animaux exprimant la pathologie amyloïde, la microglie a exprimé plus de gènes pro-inflammatoires et de gènes de la réparation 72 heures après l'injection. Le nombre de cellules microgliales entourant les plaques amyloïde a doublé, permettant de diviser la charge amyloïde par deux. Au niveau

cognitif, ces souris ont reconnu de nouveaux objets et ont réussi le test du labyrinthe avec les mêmes capacités que les souris saines.

Cet anticorps est entré en phase I en novembre 2018. Il est actuellement étudié sur 51 sujets sains, puis sera administré à 16 patients atteints de MA si la molécule est bien tolérée. L'étude devrait se terminer en décembre 2019.

La même société a développé un autre anticorps, l'AL003, qui empêche l'action du Siglec-3, un récepteur transmembranaire microglial qui interagit avec le TREM2. Le gène codant pour Siglec-3 est le CD33. A l'état normal, ce gène protégerait de la MA alors que des mutations augmenteraient le risque de développer la pathologie. Cet anticorps a l'effet contraire de l'AL002 : il inhibe plutôt qu'il n'active la microglie – et donc l'inflammation [356].

Une phase I a été lancée en mars 2019, sur 52 sujets sains puis sur 10 sujets atteints de MA. Cet essai devrait se terminer en juillet 2020.

D'autres facteurs de la neuroinflammation qui pourraient être ciblés par les immunothérapies sont en cours d'études précliniques, comme par exemple l'IL-2, une interleukine capable de contrôler l'inflammation dans les cellules du cerveau et qui est mise en cause dans les maladies neurodégénératives telles que la MA [357].

#### D. Immunothérapies visant les points de contrôle immunitaire

Les points de contrôle inhibiteurs du système immunitaire inactivent les cellules immunitaires comme les lymphocytes T mémoires, notamment celles qui sont dirigées contre les protéines du soi, afin d'éviter le déclenchement de pathologies auto-immunes. Les protéines programmées 1 de mort cellulaire (PD1 pour *Programmed Cell Death Protein 1*) sont un exemple de points de contrôle inhibiteurs. Elles sont exprimées par divers effecteurs des cellules mémoires immunes activées, comme les cellules T CD4+ [358]. Le ligand PD-1 est exprimé par les cellules dendritiques et les cellules T régulatrices [359], ainsi que par des cellules non-immunes comme les cellules endothéliales et épithéliales et les astrocytes [359]. La liaison de la protéine PD-L1 au récepteur PD-1 des lymphocytes T mémoires entraîne l'inactivation de ces derniers, ce qui supprime notamment la prolifération et la production de cytokines [358], [360].

Cette voie, qui constitue un élément clé du système immunitaire, pourrait être bloquée par des traitements appelés inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Le blocage de ces



freins pourrait réactiver le système immunitaire et potentiellement aboutir à une augmentation de l'activation des cellules T [361]. Cibler cette voie pourrait donc être un moyen d'activer une réponse immune protectrice/réparatrice.

Des études utilisant des anticorps monoclonaux anti-PD-1 ou anti-PD-L1 sur le modèle de souris 5xFAD ont montré que de tels traitements pourraient être efficaces pour améliorer voire inverser le déclin cognitif. Ce phénomène a été associé à une activation des macrophages dérivés des monocytes, se dirigeant vers le cerveau [362]. Or, ces macrophages expriment localement de nombreuses molécules comme des récepteurs éboueurs (ou récepteurs *scavenger*) pour éliminer les cellules mortes, les protéines mal repliées ou agrégées, les cytokines anti-inflammatoires et les facteurs de croissance [362] - [363]. L'inhibition des points de contrôle immunitaire – et donc l'activation des macrophages – pourrait donc permettre de renforcer le système immunitaire et de mieux lutter contre les cellules agrégées observées dans la MA.

Les résultats de ces études animales montrent qu'une seule injection de l'anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 entraîne une série d'événements immunologiques qui commencent en dehors du cerveau et qui, en synergie avec les signaux inflammatoires provenant du cerveau malade, restaurent la communication immunologique entre le cerveau et le système immunitaire [364]. Il en résulte une modification du milieu immunologique dans le cerveau, qui aboutit à une réduction des déficits cognitifs et des manifestations de la pathologie [363].

Ce type d'anticorps doit maintenant être étudié chez l'Homme afin de valider sa potentielle efficacité sur la MA.

#### E. Immunothérapies ciblant la réduction du débit sanguin

Plus la recherche avance, et plus les chercheurs sont persuadés que la MA est une pathologie multifactorielle. Parmi les phénomènes qui participent au développement des lésions de la maladie, la dysfonction vasculaire cérébrale fait partie de ceux qui sont étudiés avec le plus grand intérêt. En effet, chez les patients atteints de MA, l'afflux de sang dans le cerveau est diminué de façon progressive à cause de l'obstruction des capillaires. Une baisse du débit sanguin cérébral d'environ 20% est suffisante pour occasionner des troubles cognitifs [365]. Si l'existence d'une réduction du débit sanguin cérébral chez les patients atteints de la MA est connue depuis des décennies, son origine et son rôle dans le développement de la maladie restaient peu compris jusqu'à présent.

Début 2019, des chercheurs ont montré sur des modèles de souris MA (5xFAD et APP/PS1) que des neutrophiles adhèrent sur les parois des capillaires du cortex cérébral jusqu'à bloquer localement le flux sanguin [366]. Contrairement à ce que les scientifiques pensaient jusqu'à présent, ce blocage est l'une des premières manifestations de la pathologie : il apparaît même avant la formation des plaques amyloïdes. Suite à cette découverte, les chercheurs ont administré à ces modèles murins un anticorps dirigé contre les neutrophiles, ce qui a permis une diminution du nombre de capillaires bloqués et donc, une augmentation immédiate du débit sanguin cérébral. Ces effets se sont accompagnés d'une amélioration rapide des performances dans les tâches de mémoire à court terme sur les deux modèles étudiés. Démonstré chez l'animal, ce mécanisme pourrait fournir une nouvelle piste immunothérapeutique afin d'améliorer la cognition chez les patients atteints de la MA.

#### **IV. Les limites actuelles de l'immunothérapie anti-MA**

Les résultats des essais cliniques de phase III des immunothérapies développées pour traiter la MA ont été décevants en comparaison au succès des tests sur les modèles expérimentaux. Bien que les mécanismes physiopathologiques de la MA ne soient pas encore totalement compris et que la pertinence des cibles testées en cliniques ne soit pas clairement établie, de nombreuses hypothèses ont été émises par les chercheurs pour expliquer l'échec des immunothérapies dans la MA. L'immunosénescence, le manque de spécificité des anticorps et d'engagement avec la cible la plus toxique ont déjà été évoqués plus haut (voir partie 2, section II. F.).

En plus d'un manque de connaissances précises sur la physiopathologie de la MA et le mécanisme d'action précis des immunothérapies, les études cliniques ont permis de mettre en évidence des limites qui constituent actuellement un frein au succès de ces thérapies. Des données précliniques inadéquates, un manque de précision des biomarqueurs d'efficacité, des critères d'inclusion pas assez sélectifs ou encore l'administration trop tardive de l'immunothérapie aux patients ont notamment été évoqués.

## A. Les limites liées aux immunothérapies

### 1. Le manque de passage de la BHE avec l'immunothérapie passive

#### a. Le manque de passage des anticorps dans le LCS du SNC

Un des obstacles majeurs dans le développement d'immunothérapies passives pour la MA est le faible pourcentage d'anticorps circulants qui pénètrent dans le SNC pour atteindre leur cible (0.1 à 0.5% la plupart du temps, jusqu'à 1.3% pour l'aducanumab). Cette faible pénétration s'explique notamment par l'étanchéité de la BHE. Cette barrière ne laisse en général passer que les molécules qui ont une faible masse moléculaire (< 500 daltons), alors que les anticorps sont des grosses molécules de 155 000 daltons. De nombreux experts attribuent donc l'échec des études cliniques à cette faible pénétration, bien que d'autres mécanismes d'action aient été proposés, comme l'évier périphérique.

Ces résultats ont conduit à augmenter les doses administrées aux patients dans les essais cliniques, dans l'espoir d'obtenir une pénétration suffisante d'anticorps dans le SNC pour entraîner un effet clinique. Cependant, cette option n'est pas optimale puisque des effets indésirables ont souvent été observés aux doses les plus élevées, comme les ARIAs, dont l'apparition serait dose-dépendante.

Il est donc nécessaire de développer rapidement des moyens d'améliorer le passage des biomolécules à travers la BHE, ainsi que de déterminer la dose maximale tolérée pour être certain que les doses les plus hautes ont bien été explorées.

#### b. Pistes pour améliorer le passage des immunothérapies dans le SNC

##### 1) Anticorps bispécifiques

Le développement d'anticorps thérapeutiques capables de mieux pénétrer la BHE par réingénierie serait possible, notamment par l'utilisation d'un anticorps bispécifique. Dans cette approche, deux types d'anticorps sont développés de manière indépendante.

Ici, le premier domaine de l'anticorps bispécifique est l'anticorps thérapeutique, qui seul ne franchit pas la BHE. Le second domaine de l'anticorps bispécifique est l'anticorps transporteur, qui seul n'a pas d'effet thérapeutique, mais traverse la BHE. Le domaine transporteur de l'anticorps bispécifique agit comme un cheval de Troie pour transporter l'anticorps thérapeutique dans le cerveau.

L'anticorps transporteur pourrait avoir plusieurs types de cibles sur la BHE :

- Des récepteurs exprimés sur la BHE qui assurent la transcytose entre le cerveau et la périphérie, comme les récepteurs de la transférine (TfR), les récepteurs à l'insuline [367], et les récepteurs LRP-1 [368].
- Des récepteurs orphelins présents sur la BHE (qui sont des récepteurs dont les ligands endogènes n'ont pas encore été identifiés) [369];
- Les transports induits par les molécules porteuses : ce sont des protéines transmembranaires qui forment des pores stéréospécifiques ou des portails au travers desquels des petites molécules nutritives et des vitamines traversent les membranes comme la BHE [352].

Des études ont montré que cibler les récepteurs de la BHE qui jouent un rôle dans le transport actif ou la transcytose des protéines du plasma vers le SNC peut augmenter la pénétration cérébrale jusqu'à 2 – 3% de la dose injectée [370]. Cette amélioration pourrait être suffisante pour que les anticorps actuellement inefficaces en clinique deviennent efficaces [371].

Roche a par exemple essayé de développer une version bispécifique du gantenerumab ciblant le TfR. Des études expérimentales sur des souris APPS2 ont révélé que la fonction effectrice de cet anticorps spécifique est cachée quand l'anticorps se lie au TfR, mais pleinement active lorsqu'il se lie à l'amyloïde, sa cible dans le SNC. Une fois que l'anticorps bispécifique est libéré dans le SNC parenchymal, il se lie au FcγR de la microglie pour permettre une clairance efficace de sa cible [372]. A l'heure actuelle, ces données expérimentales n'ont pas encore été validées chez l'Homme.

## 2) Sialylation des anticorps

Une étude conduite *in vitro* sur des modèles de cellules endothéliales microvasculaires du cerveau a montré que les AcM dépourvus d'acide sialique avaient un taux de pénétration de la BHE plus faible que les AcM porteurs d'acide sialique [373]. Ainsi, la sialylation des AcM pourrait être une piste pour réduire l'efflux de la molécule médicament IgG du cerveau, en association avec d'autres techniques et modifications biochimiques qui augmentent l'influx. La sialylation pourrait également conférer d'autres bénéfices cliniques aux patients atteints de MA, puisque les IgG sialylées sont connus pour induire des réponses immunes avec une inflammation minimale [374].

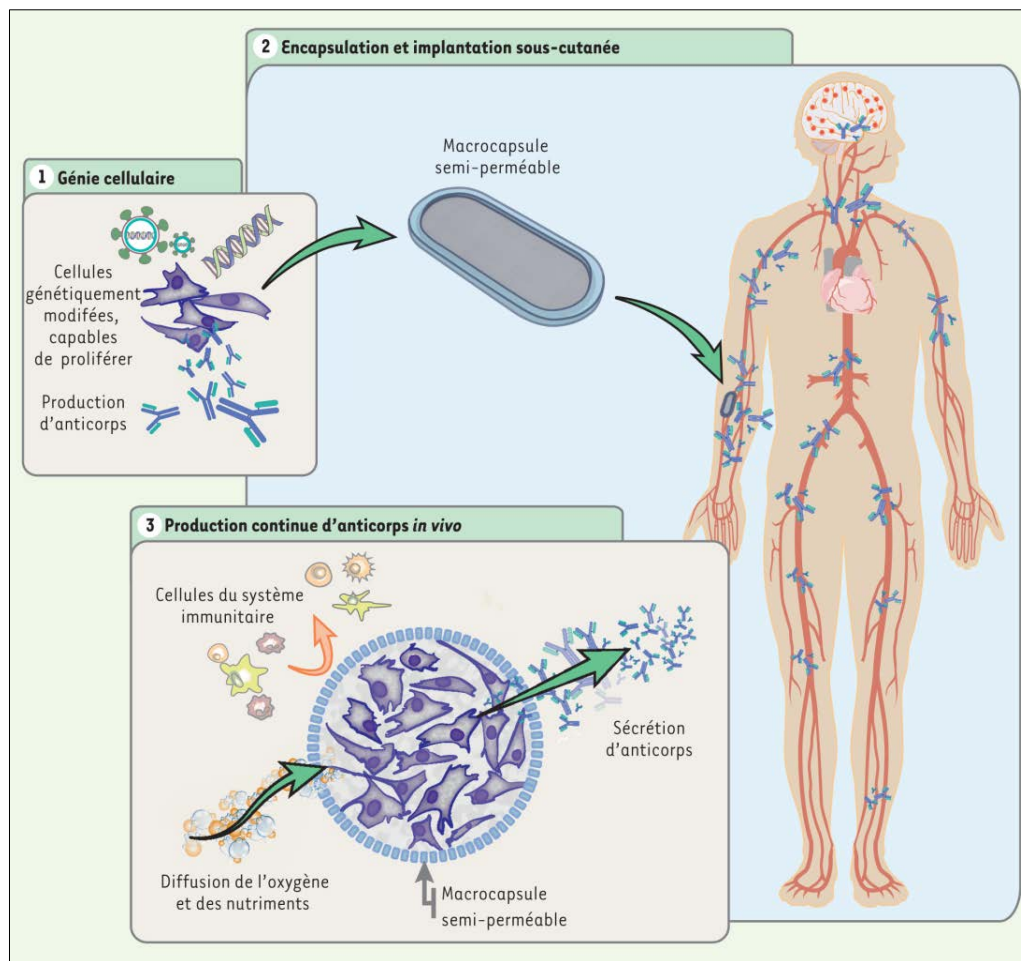
### 3) Ultrasons focalisés de basse intensité

Les ultrasons focalisés combinés à l'injection de microbulles sont capables de perméabiliser temporairement la BHE [375]. Plusieurs études chez la souris ont montré que cette ouverture transitoire de la barrière permet à des anticorps ou des fragments d'anticorps thérapeutiques d'entrer dans le cerveau, où ils améliorent la pathologie tau et amyloïde, *via* un mécanisme impliquant la microglie [376], [377]. Cette stratégie n'a pas encore été étudiée en clinique.

### 4) Technologie d'encapsulation cellulaire

L'utilisation de la technologie d'encapsulation cellulaire est un moyen d'administrer des anticorps thérapeutiques de manière continue par voie sous-cutanée. Elle permet aux anticorps produits en périphérie par le dispositif d'atteindre le tissu cérébral, en dépit de la présence de la BHE. Il s'agit également d'un bon moyen pour éviter les pics de doses pouvant entraîner des effets indésirables [378].

La technique d'encapsulation cellulaire est un dispositif implantable, composé d'une membrane de polymères semi-perméable, contenant des cellules issues d'une lignée génétiquement modifiée dans le but de produire une protéine thérapeutique comme un anticorps. La fonction de la membrane est de protéger les cellules implantées contre l'immunité cellulaire de l'hôte, ce qui permet d'utiliser pour tous les receveurs une lignée cellulaire unique, renouvelable et bien caractérisée, sans qu'aucun traitement immunosuppresseur ne soit nécessaire. Cette membrane est suffisamment perméable pour que les échanges d'oxygène et de nutriments garantissent la survie des cellules greffées tout en laissant diffuser passivement la protéine recombinante qu'elles produisent, par exemple ici un anticorps à usage thérapeutique. Le volume du dispositif définit sa contenance en cellules, ce qui permet d'évaluer la dose d'anticorps produite de manière chronique. Dans le cas où le traitement devrait être interrompu, le dispositif peut être explanté par une intervention chirurgicale bénigne.



**Figure 26 : Vue schématique de l'administration sous-cutanée d'anticorps par la technique d'encapsulation cellulaire**

© Lathuilière et coll., 2017 [379]

1. Une lignée cellulaire plateforme est modifiée génétiquement pour la sécrétion de l'anticorps d'intérêt. 2. Ces cellules modifiées sont introduites à l'intérieur d'un dispositif d'encapsulation composé d'une membrane semi-perméable. Ce dispositif est implanté dans le tissu sous-cutané. 3. La membrane semi-perméable isole les cellules génétiquement modifiées des cellules du système immunitaire de l'hôte. La membrane permet la diffusion passive d'oxygène et de nutriments vers l'intérieur du dispositif, alors que les anticorps recombinants produits par les cellules sont continuellement sécrétés par la capsule.

Des chercheurs ont appliqué cette méthode à la MA. Ils ont généré une lignée de myoblastes murins C2C12 génétiquement modifiés pour la production d'un anticorps de type IgG dirigé spécifiquement contre une forme agrégée du peptide A $\beta$  [380]. L'anticorps produit possède des caractéristiques très proches du gantenerumab. Ces cellules ont été intégrées au dispositif d'encapsulation décrit ci-dessus, puis implantées dans le tissu sous-cutané de deux types de souris transgéniques (5XFAD5, un modèle de pathologie amyloïde, et TauPS2APP, un modèle mixte de pathologies amyloïde et tau). Dans les deux modèles, l'implantation sous-cutanée de cellules encapsulées a pu être utilisée avec succès pour l'administration continue d'anticorps, détectés dans le plasma à des taux élevés et stables pendant près de 10 mois. Ces anticorps circulants sont capables d'atteindre le cerveau des souris traitées et de se lier aux

plaques amyloïdes. Les analyses des dépôts amyloïdes dans le cortex ont montré que le traitement est capable de diminuer drastiquement la formation de plaques amyloïdes, en particulier lorsque la capsule produisant les anticorps anti-A $\beta$  est implantée avant la formation des premiers dépôts. De plus, chez les souris TauPS2APP, la réduction de la pathologie amyloïde s'accompagne d'une diminution significative de la présence pathologique de formes hyper-phosphorylées de la protéine tau dans l'hippocampe. Ces effets pourraient être liés à l'augmentation du nombre de cellules microgliales autour des plaques amyloïdes. Cette observation laisse penser que l'anticorps lié aux plaques pourrait faciliter la phagocytose et la dégradation des dépôts amyloïdes par la microglie, ce que confirment des expériences conduites *in vitro* [381].

Ces résultats encourageants doivent être confirmés par des études cliniques.

## B. Les limites liées à la conception des essais précliniques et cliniques

### 1. Les modèles animaux utilisés dans les essais précliniques

#### a. Des modèles animaux transgéniques non prédictifs

Les tests sur des modèles animaux de MA sont une étape importante pour étudier la toxicité et la potentielle efficacité des traitements avant de les administrer à l'Homme.

Ces dernières années, un consensus grandissant a émergé dans la littérature concernant la recherche pour la MA : les modèles animaux transgéniques utilisés pour développer ces traitements ne seraient pas idéals. La plupart de ces modèles sont basés sur des mutations génétiques qui entraînent des anomalies du métabolisme amyloïde (mutations du gène humain de l'APP et/ou des présénilines). Or, ces mutations ne sont retrouvées que dans 2% des cas de MA (les formes familiales). La forme sporadique de la MA n'est donc pas suffisamment représentée par les modèles transgéniques amyloïdes disponibles. De plus, comme il s'agit de modèles amyloïdes, les autres aspects de la MA humaine ne sont généralement pas présents. La tauopathie associée à la pathologie amyloïde dans la MA n'apparaît pas dans ces modèles (à moins qu'ils expriment en plus une mutation sur le gène de tau). Ces modèles ne souffrent pas de mort cellulaire, et les changements inflammatoires sont limités. Ces animaux présentent des changements cognitifs mais ne développent pas une démence sévère et progressive, comme celle observée dans la MA [382].

La plupart des immunothérapies – et des thérapies en général – ont été efficaces en préclinique pour réduire les anomalies amyloïdes chez ces animaux, et elles ont souvent

conduit à une amélioration des performances cognitives mesurées par les tests, comme le Labyrinthe de Morris ou la Reconnaissance d'un Nouvel Objet [383]. En revanche, aucun de ces traitements ne s'est par la suite révélé efficace en clinique. Plusieurs chercheurs affirment que ces modèles de souris simulent en réalité la phase asymptomatique de la MA : l'administration de traitement à ces modèles permettrait donc de prévenir la MA et non de la guérir [384].

En conclusion, les modèles animaux utilisés simulent des aspects spécifiques de la MA, ils ne peuvent être utilisés comme des modèles de l'ensemble du spectre de la pathologie. Ces modèles ne fournissent pas de preuve du potentiel impact de la thérapie sur l'ensemble des caractéristiques de la MA humaine : ils ne peuvent donc pas prédire le succès d'une thérapie candidate chez l'humain [385].

#### b. Pistes pour améliorer la prédiction des modèles animaux

Par conséquent, des nouveaux modèles plus représentatifs de la MA sporadique et de l'ensemble des composantes physiopathologiques de la pathologie doivent être développés. Les scientifiques devront les utiliser en considérant les forces et les limites de chaque modèle [386].

L'un des modèles les plus intéressants pour la MA récemment introduits sont des modèles primates non-humains (les NHP, pour *Non Human Primate*). Les NHP possèdent une séquence de l'APP qui est totalement homologue à celle des humains [387], et ils développent des plaques et une tauopathie [387] - [389]. Afin d'accélérer le développement de la MA dans ces modèles, les chercheurs leur ont injecté des préparations contenant des fibrilles A $\beta$ . Ces injections ont entraîné une activation de la microglie, une perte neuronale et la phosphorylation des protéines tau [390] - [391]. Ce modèle est donc très prometteur pour la suite.

Une autre piste potentielle pour développer un modèle de MA puissant consiste à utiliser des cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) dérivant de sujets atteints d'une MA. Ces cellules pourraient induire l'accumulation d'oligomères A $\beta$ , le stress du réticulum endoplasmique, un stress oxydatif et l'hyperphosphorylation de la protéine tau [392] - [393]. Un système organoïde humain dérivé des iPSCs manifestant ces caractéristiques a ainsi été développé en 2015 sous le nom de « système de culture cellulaire neural humain 3D ». Une équipe de chercheurs a récemment créé un nouveau modèle chimérique dans lequel les iPSCs humaines sont étudiées dans un environnement plus naturel, c'est-à-dire après leur transplantation dans le cerveau des souris immunodéficientes transgéniques mutées au niveau



de l'APP [394]. Ces neurones humains sont parvenus à se différencier et à s'intégrer dans le cerveau de la souris, ont exprimé des formes épissées de la protéine tau 3R/4R, ont montré une phosphorylation anormale et des changements conformationnels de la protéine tau, et ont subi une neurodégénération. Il est à noter que la transplantation de ces iPSCs humaines a altéré l'expression des gènes : ils ont activé les gènes impliqués dans la myélination et désactivé ceux liés à la mémoire et à la cognition, à la transmission synaptique et à la projection neuronale. Ainsi, les modèles d'iPSCs humaines sont des modèles de MA attractifs en raison de leur origine humaine et de leur capacité à s'intégrer dans les modèles de souris, qui sont plus facilement utilisés que les modèles NHPs. Ce nouveau modèle permettra notamment d'humaniser le développement de la thérapie bien plus tôt et pourra possiblement simuler l'ensemble de la pathologie au cours des évaluations précliniques de l'efficacité et de la sécurité de la molécule [395].

Les chercheurs font également des efforts pour développer des modèles améliorés de rongeurs pour la MA. L'Octodon degus est par exemple un petit rongeur du Chili qui ne nécessite aucune manipulation génétique puisque sa séquence A $\beta$  diffère de l'humain par un seul acide aminé (H13R). Contrairement aux modèles amyloïdes de souris et de rats, cette séquence A $\beta$  forme naturellement des oligomères A $\beta$ , et ce rongeur développe également des plaques et des protéines tau phosphorylées avec l'âge. Des modèles de rats et de drosophiles sont également en cours d'étude [396] - [397].

## 2. Les critères d'inclusion des sujets dans les études cliniques sur la MA

### a. Critères d'inclusion pas assez sélectifs de la MA

Dans un monde idéal, la détection des biomarqueurs de la maladie devrait permettre de diagnostiquer avec certitude la MA afin de n'inclure que des sujets réellement touchés par la maladie. Le diagnostic formel de la MA ne peut pour l'instant être obtenu que par autopsie du cerveau *post-mortem*, en observant les lésions cérébrales de la maladie (plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires) dans des régions particulières du cerveau. Le recours à une biopsie cérébrale sur personne vivante pour diagnostiquer la MA serait contraire à l'éthique médicale : l'examen n'est pas sans risque et il s'avère peu utile car la biopsie peut passer à côté des lésions cérébrales.

Cependant, les moyens mis à disposition actuellement permettent d'établir un diagnostic non équivoque du vivant du patient. L'inclusion des sujets repose principalement sur des tests neuropsychologiques comme les scores MMSE ou CDR, sur les critères diagnostiques du

NINCDS/ADRDA, du DSM-IV ou du NIA-AA, et sur un diagnostic différentiel avec une démence vasculaire (Rosen Modified Hachinski Ischemic score  $\leq 4$ ). De plus en plus d'études demandent aux patients de présenter une IRM cérébrale évocatrice d'un diagnostic de MA (par exemple, un volume hippocampique atrophié).

En revanche, jusqu'à récemment, la plupart des sujets étaient inclus sans preuve connexe de la présence de dépôts A $\beta$  dans le cerveau au moment de l'inclusion. Ainsi, les investigateurs n'avaient pas la certitude absolue que tous les participants souffraient véritablement d'une MA. Les études des images amyloïdes des patients recrutés dans les essais cliniques ont montré que 50% des patients avec des troubles cognitifs légers et 25% des patients avec une démence légère se sont révélés A $\beta$ -négatifs, c'est-à-dire qu'aucun fardeau amyloïde n'a été détecté et les biomarqueurs de la MA n'ont pas été retrouvés. Peu d'effet des immunothérapies (voire aucun) ont été observés chez ces sujets non atteints de MA [398]. Ainsi, si ces sujets sont inclus dans les essais, il devient plus difficile d'établir une différence entre la molécule étudiée et le placebo. Une inclusion trop laxiste des sujets pourrait être une piste pour expliquer les échecs des immunothérapies en clinique.

#### b. Pistes pour améliorer les critères d'inclusion des sujets

Le diagnostic clinique de la MA est donc insuffisant pour inclure les sujets dans les essais. Il serait nécessaire que les patients fournissent systématiquement un PET-scan ou une analyse des concentrations en protéines amyloïdes et tau ou phospho-tau dans le LCS pour être inclus dans une étude de ce type [399], particulièrement pour les études longitudinales de cohortes et les essais randomisés contrôlés, comme le suggère le groupe de travail NIA-AA [52]. La plupart des essais cliniques récents testant des immunothérapies dans la MA ont inséré ces critères d'inclusion dans leur protocole. C'est par exemple le cas d'ENGAGE et EMERGE, les deux phases III testant l'aducanumab au stade précoce de la MA, ou encore de BLAZE, la phase II qui teste le crenezumab.

Cependant, bien que le NIA-AA encourage l'inclusion de ces biomarqueurs, il précise qu'il ne s'agit pas d'une recommandation officielle car l'accès aux biomarqueurs (selon la zone géographique) ainsi que la standardisation dans leur utilisation restent encore limités. Il est donc nécessaire de développer des méthodes de diagnostic plus accessibles, plus standardisées et plus fiables afin de pouvoir identifier correctement les sujets atteints de la MA.

Plus récemment, des nouveaux biomarqueurs ont été utilisés dans les essais cliniques, comme la neurogranine et les NF-L, dont la concentration augmente dans le LCS des patients atteints de MA. Ces biomarqueurs sont respectivement les témoins de pertes synaptiques et d'une atteinte axonale [400] - [401]. C'est notamment le cas dans l'essai de phase II du BAN2401 et l'essai de phase III du gantenerumab.

D'autres biomarqueurs sont actuellement en cours d'étude pour être validés avant utilisation :

- la PKR et la JNK3 (deux kinases pro-apoptotiques qui s'accumulent dans les neurones en dégénérescence au cours de la MA) [402] - [403].
- la synaptotagmine, une protéine synaptique dont les concentrations augmentent dans le LCS des patients atteints de MA. Dans le futur, l'utilisation des dosages dans le LCS de protéines synaptiques permettra de prédire de façon plus précoce les patients susceptibles d'avoir un déclin cognitif rapide et de moduler l'incorporation et le suivi de patients qui ont seulement des troubles cognitifs légers dans des essais cliniques et non une MA [404].
- YKL-40, qui est un marqueur de neuroinflammation et VILIP-1, qui est un reflet de la mort neuronale. Ces deux biomarqueurs ont des concentrations augmentées chez les patients atteints de MA et TCL par rapport aux sujets témoins [405].

Malgré le fait que ces biomarqueurs soient positifs chez des sujets cognitivement normaux 10 à 20 ans avant les premiers signes cliniques, la difficulté de réaliser des ponctions lombaires dans de larges populations et l'absence de traitements actuels pour freiner l'évolution des lésions incitent davantage à envisager des recherches sur les biomarqueurs sanguins. A l'heure actuelle, aucun marqueur sanguin n'est validé mais des études sont en cours. Une augmentation plasmatique en BACE-1 ou en protéines amyloïdes pourrait par exemple être des biomarqueurs potentiels, mais il est nécessaire de les valider [406]. Une combinaison de biomarqueurs pourrait être utilisée pour améliorer la fiabilité des tests. Ainsi, une étude sur un test combinant le dosage du ratio  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  dans le sang, associé à la détection de facteurs de risque comme l'âge et le gène APOE4, a été publiée en août 2019 [407]. Ce test a été capable de détecter la MA avec une fiabilité de 94%, et ce, 20 ans avant l'apparition des premiers symptômes.

Enfin, des études seraient également en cours sur un dépistage de la MA grâce à un examen de la rétine. En effet, une petite zone sans vaisseaux sanguins est présente au centre de la rétine de tous les êtres humains (c'est l'endroit qui est responsable de la vue la plus

précise), mais chez les patients atteints de MA préclinique, cette zone est plus large. Des précédentes études avaient déjà montré, en examinant les yeux de personnes décédées atteintes de la MA, des signes d'amincissement de la rétine et de dégradation du nerf optique, corrélés à l'accumulation de plaques amyloïdes dans le cerveau. Ces dernières pourraient être la cause de la baisse de vascularisation au centre de la rétine. La détection de cette zone serait réalisée *via* l'angio-OCT (ou OCTA, pour *Optical coherence tomographic angiography*) [408].

### 3. Les biomarqueurs pour évaluer les effets du candidat médicament sur la MA

Comme pour le diagnostic, il est essentiel de trouver des biomarqueurs pertinents reflétant la pathogénèse de la MA pour évaluer l'effet des candidats médicaments sur la maladie. Bien que les connaissances sur la neurobiologie de la MA progressent, elles sont encore incomplètes, et les biomarqueurs ne donnent qu'un aperçu limité de cette pathologie.

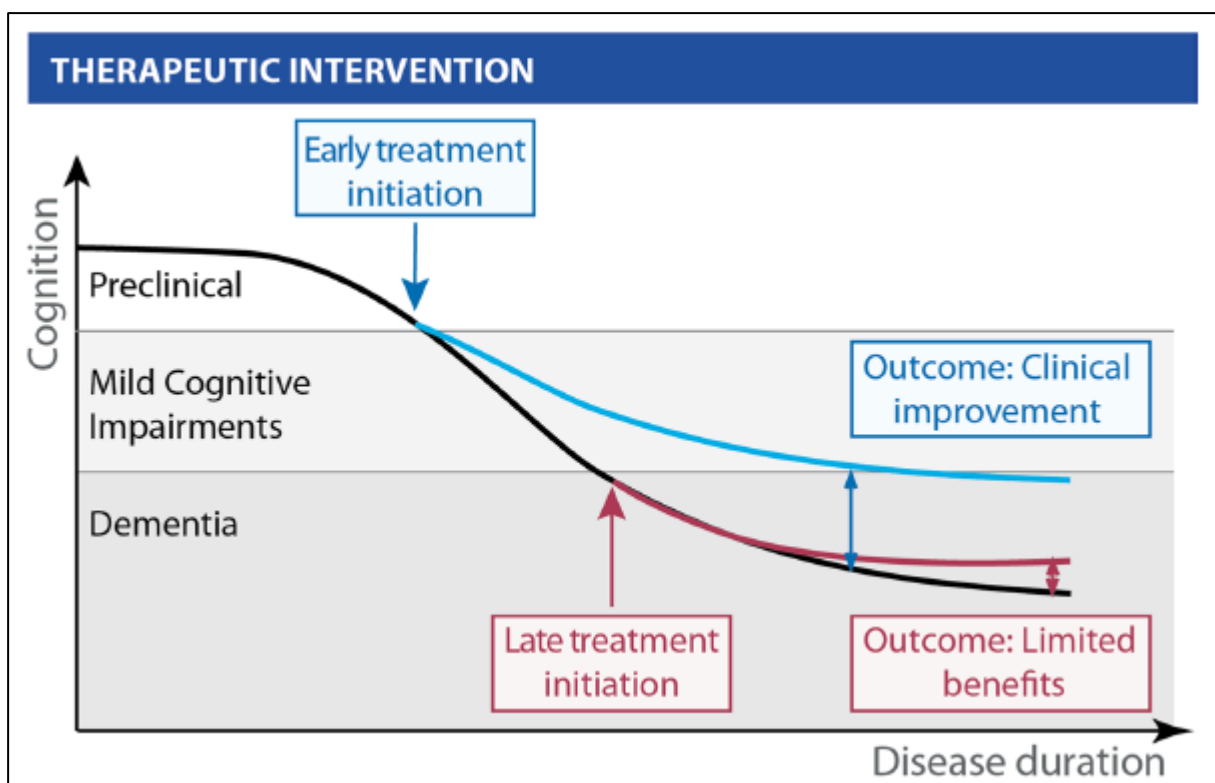
Les sponsors des essais devraient collecter les données des biomarqueurs de la protéine tau, du peptide amyloïde et de la neurodégénération, mais également d'autres biomarqueurs émergents et des biomarqueurs spécifiquement liés au mécanisme de la thérapie, afin de délimiter une vue compréhensive de l'impact du traitement. Les données précliniques, cliniques, et celles des biomarqueurs doivent être synthétisées ensemble pour soutenir le développement des immunothérapies. La FDA précise comment qualifier des biomarqueurs dans les essais des thérapies modifiant la pathologie [409]. Il faut retenir qu'il est nécessaire d'éviter de dépendre d'un seul biomarqueur clé et que de multiples biomarqueurs d'évaluation devraient être collectés.

#### C. Les limites liées à la pathologie : administration trop tardive des immunothérapies et essais préventifs

Pour expliquer le manque d'efficacité des immunothérapies, de nombreux chercheurs ont avancé l'hypothèse selon laquelle les traitements seraient administrés trop tard dans l'avancée de la maladie, notamment pour les thérapies anti-amyloïdes [410] - [411].

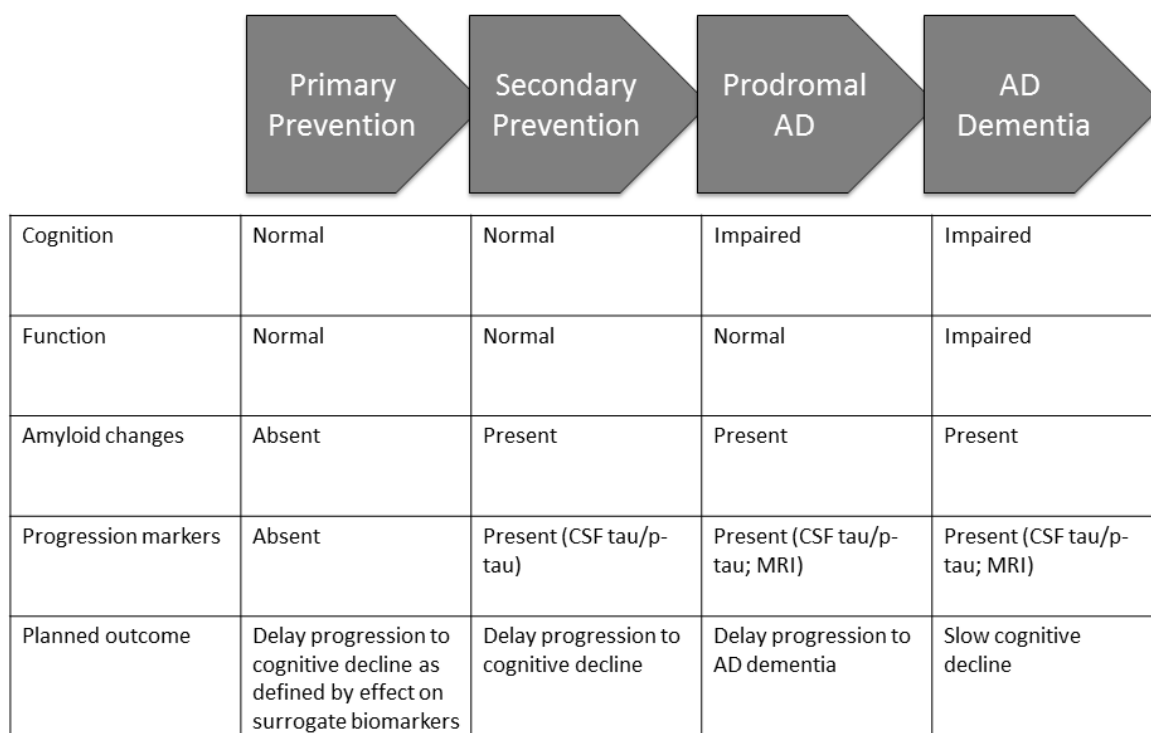
Le plus souvent, les patients inclus dans les études cliniques sont atteints du stade léger à modéré de la MA, un état où le fardeau amyloïde est déjà bien présent [412]. Or, il a été démontré que la concentration en A $\beta$ <sub>42</sub> dans le LCS diminue 25 ans avant l'apparition des symptômes cliniques, ce qui indique que les dépôts de protéines A $\beta$  ont lieu très tôt dans le cerveau. Ces derniers deviendraient d'ailleurs visibles au PET-scan 15 ans avant l'apparition

des symptômes cliniques [411]. Ainsi, lorsque les symptômes apparaissent, la formation des fibrilles A $\beta$  est déjà élevée, la pathologie tau est apparente et les pertes neuronales et synaptiques sont irréversibles [413]. Il devient donc difficile d'imaginer que l'élimination des plaques amyloïdes et des DNFs puissent rétablir la fonction cognitive une fois que des dommages neuronaux significatifs ont été causés. Cette hypothèse est notamment soutenue par l'étude des biomarqueurs dans des essais cliniques sur les anticorps monoclonaux comme le bapineuzumab, le solanezumab ou le gantenerumab : bien qu'une réduction du fardeau amyloïde ait été observée, elle n'a pas permis de ralentir la progression de la maladie [178], [414] - [416].



**Figure 27 : Efficacité sur la cognition en fonction du moment d'administration de la thérapie**

Une solution possible pour contrer l'inefficacité des immunothérapies anti-MA serait donc de commencer l'administration du traitement dès l'apparition de troubles cognitifs légers (stade prodromal) ou avant même leur apparition, soit lors des premières modifications biologiques cérébrales (prévention secondaire) – soit avant (prévention primaire), dans l'espoir de prévenir les événements en aval qui conduisent à la perte neuronale et aux troubles cognitifs. Par conséquent, la population cible idéale pour les immunothérapies regrouperait les patients atteints d'un stade plus précoce de la MA, c'est-à-dire le stade prodromal ou le stade pré-symptomatique.



**Figure 28 : Effets possibles des thérapies en fonction du moment de l'administration**  
 © Cummings et coll., 2017 [417]

Le coût et l'invasivité des procédures utilisées pour identifier ce type de patient rend le dépistage de masse impossible pour l'instant. Cependant, en travaillant avec des patients génétiquement prédisposés à la MA, les chercheurs espèrent découvrir des biomarqueurs qui conduiraient au développement de tests accessibles pour la forme sporadique de la MA.

A l'heure actuelle, quatre essais majeurs préventifs avec des immunothérapies se concentrent actuellement sur des cohortes de patients qui présentent peu ou aucun symptôme clinique de la MA : DIAN (*Dominantly Inherited Alzheimer Network*), API (*Alzheimer Prevention Initiative*), A4 (*Treatment of Asymptomatic Alzheimer*) et Génération S1. Les quatre essais ont tous pour but de tester l'hypothèse amyloïde et les équipes de ces essais collaborent activement ensemble pour être certaines que les critères d'évaluation de la cognition sont comparables et pertinents.

Un nouvel essai de prévention sur une immunothérapie va également débuter en 2020, notamment avec l'anticorps BAN2401. Il s'agit de l'étude A45, qui ciblera le stade pré-symptomatique de la MA. L'étude inclura des patients cognitivement normaux qui ont des concentrations en peptides A $\beta$  élevées dans le cerveau et qui sont à haut risque de développer une MA [418].

**Tableau 12: Essais préventifs des immunothérapies pour la MA**

Etude	Molécule	Phase	Nombre de patients	Population	Critères d'inclusion	Critère d'évaluation primaire	Période
<b>DIAN-TU</b> (NCT01760005)  Dominantly Inherited Alzheimer Network Trial: An Opportunity to Prevent Dementia. A Study of Potential Disease Modifying Treatments in Individuals at Risk for or With a Type of Early Onset Alzheimer's Disease Caused by a Genetic Mutation	Solanezumab	Phase II/III	490	Mutations PSEN-1, PSEN-2 et APP	Age : 18 à 80 ans, Individus qui savent qu'ils ont une mutation de gène causant la MA ou qui l'ignorent mais qui ont un membre atteint de MA-AD dans leur famille, Cognitivement normaux ou TCL ou légère démence, CDR : 0 – 1.	DIAN-TU cognitive composite score	2012 - 2019/2020
	Gantenerumab						
<b>API-ADAD</b> (NCT01998841)  A Study of Crenezumab Versus Placebo in Preclinical Presenilin1 (PSEN1) E280A Mutation Carriers to Evaluate Efficacy and Safety in the Treatment of Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease (AD), Including a Placebo-Treated Non-Carrier Cohort	Crenezumab	Phase II	252 (300 prévus)	Mutation PSEN-1 E280A	Age : 30 à 60 ans, Porteurs de la mutation PSEN-1 E280A, Volontaire pour subir un test génétique (APOE, PSEN-1 E280A, autre), MMSE ≥ 24 si les participants ont fait moins de 9 ans d'étude, MMSE ≥ 26 si les participants ont fait plus de 9 ans d'étude, Ne correspond pas aux critères de la démence ou de TLC liés à la MA définis par le NIAA-AA.	API ADAD Composite Cognitive Test Total Score	2013 - 2022
<b>A4</b> (NCT02008357)  Clinical Trial of Solanezumab for Older Individuals Who May be at Risk for Memory Loss	Solanezumab	Phase III	1150	Patients avec preuves de la pathologie amyloïde au PET scan	Age : 65 à 85 ans, MMSE : 25 – 30, CDR : 0, Logic Memory II score : 6 – 18, Charge amyloïde évocatrice d'une MA au PET-scan.	Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (PACC)	2013 - 2022

Etude	Molécule	Phase	Nombre de patients	Population	Critères d'inclusion	Critère d'évaluation primaire	Période
<p><b>API-APOE4 (Génération S1)</b> (NCT02565511)</p> <p>A Study of CAD106 and CNP520 Versus Placebo in Participants at Risk for the Onset of Clinical Symptoms of Alzheimer's Disease</p>	CAD106	Phase II/III	1340	Mutation APOE4	Age : 60 à 75 ans, Consentants pour recevoir une estimation du risque de développer des symptômes cliniques de la MA sur la base de leur génotype, MMSE $\geq$ 24, Absence de troubles cognitifs (mesurés par des tests de mémoire), Génotype APOE4 homozygote.	Alzheimer's Prevention Initiative Composite Cognitive (APCC) Test score  (Délai de diagnostic des TCL ou d'une démence dus à la MA)	2015 - 2024/2025

Source : *Clinicaltrials.gov*.



## 1. Essais sur la population MA-AD

Deux essais sont actuellement en cours sur la population touchée par la MA autosomique dominante (MA-AD), forme génétique représentant environ 1 à 2% de tous les cas de la pathologie. Les mutations des gènes de l'APP, des PSEN-1 ou PSEN-2 conduisent typiquement à des troubles de la mémoire et des troubles cognitifs majeurs, le plus souvent entre 30 et 60 ans. La progression vers la MA est inhérente chez ces sujets, ce qui permet avec certitude d'évaluer l'efficacité des stratégies préventives.

Même s'il existe des différences génétiques et biologiques entre la MA sporadique et la MA-AD, ces deux formes de MA ont des caractéristiques neuropathologiques et cliniques similaires. Bien que la forme sporadique soit associée à une réduction de la clairance  $A\beta_{42}$ , et la forme MA-AD à une augmentation de la production  $A\beta_{42}$ , les conséquences biochimiques sont similaires dans les deux cas, avec une accumulation cérébrale de peptides  $A\beta$  jouant un rôle précoce sur le développement de la MA. Cette physiopathologie commune démontre que les essais sur les populations MA-AD seront susceptibles de fournir des informations sur les traitements efficaces pour la forme sporadique, plus fréquente [419].

### a. DIAN-TU

L'Unité des essais cliniques du Réseau de la MA-AD (DIAN-TU en anglais) est un partenariat entre le public et le privé formé en 2010 pour faciliter les discussions entre l'industrie (DIAN-TU Pharma Consortium), les familles MA-AD, l'Association d'Alzheimer, l'Institut National de Vieillesse des Etats-Unis, les instances réglementaires incluant la FDA et l'EMA, et les chercheurs. Cette plateforme est spécialisée dans les traitements qui peuvent agir sur l'évolution de la maladie. Le but de cette plateforme est d'accélérer l'identification des molécules efficaces dans la prévention et le traitement de la MA-AD.

Fin 2012, cette plateforme a initié le premier essai de prévention du monde pour les familles à risque concernant la MA-AD. Il s'agit d'une étude de phase II/III multi-centres contrôlée par placebo, randomisée, en double aveugle. Elle teste deux molécules qui interviennent à différents stades de la MA : le solanezumab (un anticorps anti- $A\beta$  soluble) et le gantenerumab (un anticorps anti- $A\beta$  fibrillaire), toutes les quatre semaines durant 208 semaines. S'il est administré suffisamment tôt, le solanezumab pourrait par exemple stabiliser les monomères  $A\beta$ , ce qui empêcherait par la suite la formation d'oligomères  $A\beta$  neurotoxiques. Le gantenerumab pourrait quant à lui éliminer directement les fibrilles  $A\beta$  qui s'aggrègent.

Elle inclut actuellement 490 sujets entre 18 et 80 ans. Ces sujets sont soit cognitivement normaux, soit atteints de TCL ou d'une légère démence. L'étude DIAN-TU inclut des patients qui ont une mutation du gène PSEN-1, PSEN-2 ou APP.

Cet essai thérapeutique interventionnel évalue la sécurité, la tolérance et l'efficacité de ces deux molécules. Il déterminera si elles peuvent prévenir, retarder, voire inverser les changements provoqués par la MA dans le cerveau. Son but primaire est de déterminer si le solanezumab ou le gantenerumab sont capables d'empêcher le déclin cognitif chez des individus cognitivement normaux ou atteints de TCL (mesurés par le score DIAN-TU). Cet essai devrait se terminer en 2019/2020 [420].

#### b. Essais API-ADAD

L'essai API-ADAD a été initié fin 2013. Il a pour but de traiter des individus cognitivement normaux mais qui ont un risque génétique de développer la MA.

Conduit par l'Institut d'Alzheimer Banner, l'Université d'Antioquia et Genentech, cet essai de phase II randomisé contrôlé évalue l'intérêt de l'administration du crenezumab à une grande famille de sujets colombiens cognitivement normaux, âgés de 30 à 60 ans et porteurs d'une mutation MA-AD sur la préséniline-1 (PSEN-1 E280A). 300 sujets recevront soit le crenezumab, soit le placebo, toutes les deux ou quatre semaines durant 5 ans. Le crenezumab, qui est une IgG4, a été choisie par un panel international d'experts, comprenant notamment l'US National Institutes of Health, sur la base de son engagement important avec la cible, de sa sécurité et de sa tolérance.

Le but primaire de cet essai est de déterminer si le crenezumab est capable d'empêcher le déclin cognitif chez des individus cognitivement normaux. Cet essai devrait se terminer fin 2020 [421] - [422].

#### 2. Essais sur la population porteuse de la mutation ApoE4 : essai API-APOE4

Une autre population est également étudiée dans les essais de prévention : les sujets porteurs homozygotes de l'allèle ApoE4, qui est un facteur de risque de la MA sporadique. Seuls 2 à 3% de la population générale sont homozygotes pour ce gène.

En juillet 2014, Novartis s'est associé à l'Institut de Recherche Banner Alzheimer pour conduire un essai préventif secondaire au sein de l'API, sur 1340 sujets âgés de 60 à 75 ans, cognitivement normaux mais porteurs homozygotes de l'allèle ApoE  $\epsilon$ 4. Cette étude a été conçue pour être complémentaire du premier essai de prévention initié par l'API, l'API-ADAD.

Dans cette étude de phase II/III lancée en 2015, la moitié des participants est traitée avec le CAD106, l'autre moitié avec le placebo (injections à la semaine 1, 7, 13 puis toutes les 13 semaines) [423].

Le but primaire de cet essai est de déterminer si le CAD106 est capable d'empêcher le déclin cognitif. Cette étude a également pour but d'évaluer le moment du diagnostic de TCL ou de démence dûs à la MA. Un autre aspect de cet essai consiste à évaluer l'effet de la mutation APOE4 sur cette population, ce qui pourrait entraîner des conséquences potentielles émotionnelles, cognitives et éthiques [424].

Cette étude devrait se poursuivre jusqu'en 2024/2025, avec une période de traitement de 5 ans.

### 3. Essais sur la population atteinte d'une pathologie amyloïde : essai A4

L'A4 est le premier essai randomisé, contrôlé, qui se concentre sur des patients âgés à risque de développer une MA sporadique. Ce sont des sujets cognitivement normaux mais avec une charge amyloïde élevée au PET-scan : ils ont donc un risque de développer des troubles de la mémoire et un déclin cognitif lié à la MA [425].

Le but de cet essai est d'évaluer la capacité du solanezumab à retarder ou empêcher l'apparition de la MA sporadique dans cette population à risque.

Cette étude de phase III randomisée lancée en 2014 est configurée pour observer un changement de 30% dans le déclin cognitif. Cet essai devrait inclure 1000 sujets, qui recevront toutes les quatre semaines soit du solanezumab, soit un placebo, durant 240 semaines.

Son but primaire est de déterminer si le solanezumab est capable d'empêcher le déclin cognitif chez des individus cognitivement normaux avec une amyloïdose en cours de développement (*via* des tests cognitifs). Cet essai devrait se terminer en 2022.

### 4. Les attentes et les espoirs suscités par les essais préventifs

Si un traitement précoce est efficace pour prévenir la MA ou réduire son incidence et/ou sa survenue, alors les vaccins sont la classe de thérapie idéale pour être utilisée de manière prophylactique.

L'utilisation prophylactique d'un vaccin contre la MA administré à des sujets âgés de plus de 50 ans faciliterait également l'induction d'une grande réponse en anticorps, puisque le système immunitaire serait plus fonctionnel chez ces sujets, plus jeunes que ceux atteints de la MA.

En plus d'évaluer le potentiel des traitements qui agissent sur l'évolution de la MA chez des personnes qui n'ont pas encore développé les symptômes, ces études cliniques vont permettre de mieux comprendre la pathogénèse de la maladie, notamment grâce à des tests plus poussés sur l'hypothèse amyloïde. Ces études vont également permettre de définir des meilleures pratiques des essais cliniques pour la MA car ils ont été conçus pour :

- Développer de nouveaux critères d'évaluation cognitifs,
- Evaluer la corrélation entre les biomarqueurs des effets et le bénéfice clinique, c'est-à-dire le caractère prédictif de ces marqueurs (= associés aux effets du traitement) et leur caractère « pronostique » (= s'ils sont capables de prédire la progression de la MA),
- Permettre d'établir la voie d'approbation réglementaire nécessaire pour les traitements de la MA préclinique,
- Etablir des recommandations pour une surveillance sécurisée du développement des ARIAs chez les patients traités par une thérapie anti-amyloïde,
- Déterminer le moment des interventions pour obtenir le bénéfice maximal de la prévention,
- Fournir les registres des essais de prévention comme ressources partagées,
- Etablir des données et des échantillons pour avancer dans le domaine de la recherche [426].

## Conclusion

---

Les immunothérapies offrent de nombreux avantages en comparaison aux thérapies plus classiques. Elles sont bien tolérées par les patients et peuvent donc être utilisées sur le long terme, ce qui constitue un avantage non négligeable dans une pathologie chronique comme la MA.

Les immunothérapies actives sont capables de fournir une réponse immune naturelle et durable, nécessitant par conséquent peu d'injections, ce qui la rend moins coûteuse que d'autres traitements et facilite l'observance. Cependant, l'immunosénescence est un obstacle potentiel puisque la MA touche principalement les sujets âgés. De plus, il existe une variabilité inter-patients de la réponse immune et les vaccins thérapeutiques peuvent parfois déclencher des réactions auto-immunes.

L'immunothérapie passive, et notamment les anticorps monoclonaux, permettent de contourner ces inconvénients. L'administration directe des anticorps permet un contrôle plus direct sur l'étendue de la réponse immune déclenchée : en effet, de par leurs propriétés pharmacologiques, ils ont un profil pharmacocinétique et une demi-vie prévisibles. De plus, ils sont généralement dosés mensuellement, ce qui permet aux médecins d'adapter le régime d'administration à chaque individu. Les anticorps monoclonaux permettent également de cibler avec plus de précision les conformations ou les espèces choisies. Ils peuvent être dirigés contre un seul épitope ou plusieurs, ce qui permet de cibler plusieurs espèces pathologiques de la MA.

A l'heure actuelle, il est encore trop tôt pour savoir si les efforts investis dans le développement des immunothérapies dans la MA paieront et pour déterminer si cette stratégie constitue une alternative viable pour cette pathologie évolutive. Les immunothérapies qui ciblent le peptide A $\beta$  sont les molécules les plus avancées dans le développement clinique pour le traitement de la MA. La plupart des candidats testés ont échoué en phase II ou III devant un manque d'efficacité évident. Ces échecs pourraient notamment être liés à un manque de spécificité pour l'espèce la plus toxique du peptide A $\beta$  (l'oligomère). Parmi les anticorps monoclonaux anti-A $\beta$  qui ont montré des résultats encourageants, le gantenerumab et le BAN2401 (qui ciblent respectivement les fibrilles et les protofibrilles A $\beta$ ) sont les seuls encore en développement dans le traitement de la MA (stade prodromal à léger). En effet, le BAN2401 a montré des premiers résultats encourageants en phase IIb (réduction des biomarqueurs de la MA associée à une amélioration cognitive significative d'après l'échelle ADAS-Cog). Cependant, bien que le gantenerumab ait montré une réduction significative des

biomarqueurs de la MA, aucun bénéfice clinique significatif n'a encore été observé en phase II/III. Trois autres anticorps monoclonaux sont encore en développement dans la MA légère à modérée mais les résultats ne sont pas encore disponibles (SAR228810 et MEDI1814, en phase I ; et LY3002813, en phase II). Concernant l'immunothérapie active anti-A $\beta$ , seuls quatre vaccins thérapeutiques sont encore en développement dans le traitement de la MA (stade léger à modéré) : l'ACI-24 et le Lu AF20513, en phase I ; et l'UB-411 et l'ABvac40 en phase II. Les résultats ne sont pas encore publiés.

Devant la déception suscitée par les immunothérapies anti-A $\beta$ , les chercheurs ont commencé à explorer d'autres cibles. L'immunothérapie anti-tau est étudiée depuis une dizaine d'années mais aucune molécule n'a encore atteint la phase III. L'utilisation de plusieurs thérapies en combinaison pour viser simultanément plusieurs cibles de la MA est une stratégie qui commence également à être évoquée. Ainsi, une thérapie anti-amyloïde pourrait prochainement être combinée à une thérapie anti-tau.

D'autres cibles commencent à émerger en parallèle de ces deux marqueurs principaux de la MA. C'est notamment le cas de la neuroinflammation chronique, qui semble jouer un rôle central dans la physiopathologie de la pathologie, mais aucune donnée clinique n'est encore disponible. Les points de contrôle immunitaire et la réduction du débit sanguin cérébral font également partie des nouvelles cibles étudiées. Elles sont actuellement au stade pré-clinique.

Malgré l'échec des immunothérapies en clinique, les molécules permettant une élimination immune des protéines pathologiques restent celles qui reçoivent le plus d'attention de la part de la communauté scientifique et des compagnies pharmaceutiques. En effet, les nombreux essais cliniques conduits dans la MA ont malgré tout permis d'acquérir des connaissances sur le mécanisme de la maladie (et notamment les anomalies immunes qui surviennent dans la pathologie), et les molécules développées peuvent encore être améliorées. Il est par exemple nécessaire de continuer à améliorer la prévention de certains effets indésirables typiques des immunothérapies comme les ARIAs afin de pouvoir utiliser des doses optimales sans risque. Une amélioration de la pénétration de la BHE et de la spécificité des immunothérapies pour les cibles les plus pertinentes sont également nécessaires.

Certaines limites ne proviennent pas des molécules en développement directement, mais des protocoles et de la conception des études cliniques destinées à évaluer leurs effets. Les modèles précliniques permettant de valider le potentiel de la molécule avant la première administration à l'Homme doivent être améliorés pour permettre une meilleure prédiction de l'efficacité de la molécule. Une amélioration du diagnostic de la MA est également

préconisé afin de n'inclure dans l'étude que des sujets réellement atteints de la pathologie, ce qui évitera de fausser les résultats des essais cliniques. De plus, il est nécessaire de trouver davantage de biomarqueurs pertinents afin d'évaluer avec précision et justesse les effets des candidats médicaments sur l'ensemble des composantes de cette pathologie neurodégénérative complexe. Enfin, le moment d'administration de l'immunothérapie pourrait avoir fortement contribué à l'échec des immunothérapies : une administration trop tardive dans l'avancée de la maladie pourrait ne plus être efficace. Des essais cliniques de prévention testant les immunothérapies au stade prodromal de la MA ou avant même le développement de la maladie (chez les personnes à risque de développer la MA) sont actuellement en cours et permettront de renforcer nos connaissances sur la pathologie.

## Références

---

- [1] « OMS | Démence », *WHO*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/dementia/fr/>. [Consulté le: 09-août-2019].
- [2] GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group, « Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 », *Lancet Neurol.*, vol. 16, n° 11, p. 877-897, 2017.
- [3] « La maladie d'Alzheimer en chiffres », *France Alzheimer*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/maladie-dalzheimer-vos-questions-nos-reponses/maladie-dalzheimer-chiffres/>. [Consulté le: 06-juill-2019].
- [4] C.-C. Liu, T. Kanekiyo, H. Xu, et G. Bu, « Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 9, n° 2, p. 106-118, févr. 2013.
- [5] C. Qiu, « Preventing Alzheimer's Disease by Targeting Vascular Risk Factors: Hope and Gap », *J. Alzheimers Dis.*, vol. 32, n° 3, p. 721-731, janv. 2012.
- [6] J.-C. Lambert, « Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease », *Nat Genet.*, p. 45(12): 1452-1458., déc. 2013.
- [7] C. Duyckaerts, M. A. Colle, B. Delatour, et J. J. Hauw, « [Alzheimer's disease: lesions and their progression] », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 155 Suppl 4, p. S17-27, 1999.
- [8] Haute Autorité de Santé, « Recommandation de bonne pratique : Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge », déc-2011. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation\\_maladie\\_d\\_alzheimer\\_et\\_maladies\\_apparentees\\_diagnostic\\_et\\_prsie\\_en\\_c\\_harge.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_c_harge.pdf). [Consulté le: 08-août-2019].
- [9] Haute Autorité de Santé, « Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale », oct-2016. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale). [Consulté le: 24-juill-2019].
- [10] M. Sela et M. R. Hilleman, « Therapeutic vaccines: Realities of today and hopes for tomorrow », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, n° Suppl 2, p. 14559, oct. 2004.
- [11] Cercle de réflexion Immuno-Oncologie, « Les défis de l'immunothérapie en oncologie », 2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.atoutcancer.org/assets/livreblanc-v11-1-pages-par-pages.pdf>. [Consulté le: 08-août-2019].
- [12] F. Gros, S. Fournel, S. Liégeois, D. Richard, et P. Soulas-Sprauel, *Atlas d'immunologie: De la détection du danger à l'immunothérapie*. Dunod, 2018.
- [13] Y. Jamilloux et T. Henry, « Les inflammasomes - Plantes-formes de l'immunité innée », *médecine/sciences*, vol. 29, n° 11, p. 975-984, nov. 2013.
- [14] Abdul, *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*, Elsevier Masson., vol. 5ème édition. 2016.
- [15] LEEM, « Anticorps, vaccins, immunothérapies allergéniques », Fev-2011. [En ligne]. Disponible sur:



<https://www.leem.org/sites/default/files/ATELIER%20IMMUNO%20DOSSIER.pdf>. [Consulté le: 08-août-2019].

- [16] L. Berthelot, « Organisation de la réponse immunitaire dans le système nerveux central – Organization of the immune response within the central nervous system », *Lett. Neurol.*, vol. XII, n° n°8, p. 7, oct. 2008.
- [17] Crio Immunothérapie, « Comprendre l'immunothérapie ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.crio-immunotherapie.com/comprendre\\_immuno.pdf](http://www.crio-immunotherapie.com/comprendre_immuno.pdf). [Consulté le: 24-juill-2019].
- [18] S. S. Deo, K. J. Mistry, A. M. Kakade, et P. V. Niphadkar, « Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma », *Lung India Off. Organ Indian Chest Soc.*, vol. 27, n° 2, p. 66-71, 2010.
- [19] A. Louveau, T. H. Harris, et J. Kipnis, « Revisiting the concept of CNS immune privilege », *Trends Immunol.*, vol. 36, n° 10, p. 569-577, oct. 2015.
- [20] N. J. Abbott, « Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability », *Cell. Mol. Neurobiol.*, vol. 20, n° 2, p. 131-147, avr. 2000.
- [21] H. F. Cserr, C. J. Harling-Berg, et P. M. Knopf, « Drainage of brain extracellular fluid into blood and deep cervical lymph and its immunological significance », *Brain Pathol. Zurich Switz.*, vol. 2, n° 4, p. 269-276, oct. 1992.
- [22] M. Boulton, D. Armstrong, M. Flessner, J. Hay, J. P. Szalai, et M. Johnston, « Raised intracranial pressure increases CSF drainage through arachnoid villi and extracranial lymphatics », *Am. J. Physiol.*, vol. 275, n° 3, p. R889-896, 1998.
- [23] F. Aloisi, F. Ria, et L. Adorini, « Regulation of T-cell responses by CNS antigen-presenting cells: different roles for microglia and astrocytes », *Immunol. Today*, vol. 21, n° 3, p. 141-147, mars 2000.
- [24] R. A. Corriveau, G. S. Huh, et C. J. Shatz, « Regulation of class I MHC gene expression in the developing and mature CNS by neural activity », *Neuron*, vol. 21, n° 3, p. 505-520, sept. 1998.
- [25] H. Neumann, J. Boucraut, C. Hahnel, T. Misgeld, et H. Wekerle, « Neuronal control of MHC class II inducibility in rat astrocytes and microglia », *Eur. J. Neurosci.*, vol. 8, n° 12, p. 2582-2590, déc. 1996.
- [26] H. F. Cserr et P. M. Knopf, « Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view », *Immunol. Today*, vol. 13, n° 12, p. 507-512, déc. 1992.
- [27] M. J. Carson, C. R. Reilly, J. G. Sutcliffe, et D. Lo, « Disproportionate Recruitment of CD8+ T Cells into the Central Nervous System by Professional Antigen-Presenting Cells », *Am. J. Pathol.*, vol. 154, n° 2, p. 481-494, févr. 1999.
- [28] H. G. Fischer, U. Bonifas, et G. Reichmann, « Phenotype and functions of brain dendritic cells emerging during chronic infection of mice with *Toxoplasma gondii* », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 164, n° 9, p. 4826-4834, mai 2000.
- [29] S. Azodi et S. Jacobson, « Cytokine Therapies in Neurological Disease », *Neurotherapeutics*, vol. 13, n° 3, p. 555-561, juill. 2016.
- [30] T. Vial et J. Descotes, « Immune-mediated side-effects of cytokines in humans », *Toxicology*, vol. 105, n° 1, p. 31-57, déc. 1995.

- [31] J. L. Gulley, « Therapeutic vaccines », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 9, n° 1, p. 219-221, janv. 2013.
- [32] C.-A. Siegrist et R. Aspinall, « B-cell responses to vaccination at the extremes of age », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 9, n° 3, p. 185-194, mars 2009.
- [33] D. J. Marciani, « Vaccine adjuvants: role and mechanisms of action in vaccine immunogenicity », *Drug Discov. Today*, vol. 8, n° 20, p. 934-943, oct. 2003.
- [34] « S. Vermout, “Choix d’un adjuvant lors d’essais de vaccination” ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/255625083\\_Choix\\_d'un\\_adjuvant\\_lors\\_d'essais\\_de\\_vaccination](https://www.researchgate.net/publication/255625083_Choix_d'un_adjuvant_lors_d'essais_de_vaccination). [Consulté le: 06-juill-2019].
- [35] S. van Aalst, I. S. Ludwig, P. J. S. van Kooten, R. van der Zee, W. van Eden, et F. Broere, « Dynamics of APC recruitment at the site of injection following injection of vaccine adjuvants », *Vaccine*, vol. 35, n° 12, p. 1622-1629, 14 2017.
- [36] S. Awate, L. A. Babiuk, et G. Mutwiri, « Mechanisms of action of adjuvants », *Front. Immunol.*, vol. 4, p. 114, 2013.
- [37] R. Marty-Roix *et al.*, « Identification of QS-21 as an Inflammasome-activating Molecular Component of Saponin Adjuvants », *J. Biol. Chem.*, vol. 291, n° 3, p. 1123-1136, janv. 2016.
- [38] J. C. Deng, T. A. Moore, M. W. Newstead, X. Zeng, A. M. Krieg, et T. J. Standiford, « CpG Oligodeoxynucleotides Stimulate Protective Innate Immunity against Pulmonary Klebsiella Infection », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 173, n° 8, p. 5148-5155, oct. 2004.
- [39] A. Baz Morelli, D. Becher, S. Koernig, A. Silva, D. Drane, et E. Maraskovsky, « ISCOMATRIX: a novel adjuvant for use in prophylactic and therapeutic vaccines against infectious diseases », *J. Med. Microbiol.*, vol. 61, n° 7, p. 935-943, 2012.
- [40] C. R. Alving, « Liposomes as carriers of antigens and adjuvants », *J. Immunol. Methods*, vol. 140, n° 1, p. 1-13, juin 1991.
- [41] R. Nisini, N. Poerio, S. Mariotti, F. De Santis, et M. Fraziano, « The Multirole of Liposomes in Therapy and Prevention of Infectious Diseases », *Front. Immunol.*, vol. 9, 2018.
- [42] D. Spazierer *et al.*, « T helper 2 biased de novo immune response to Keyhole Limpet Hemocyanin in humans », *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 39, n° 7, p. 999-1008, juill. 2009.
- [43] M. E. Pichichero, « Protein carriers of conjugate vaccines: characteristics, development, and clinical trials », *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 9, n° 12, p. 2505-2523, déc. 2013.
- [44] O. V. Britanova *et al.*, « Age-related decrease in TCR repertoire diversity measured with deep and normalized sequence profiling », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 192, n° 6, p. 2689-2698, mars 2014.
- [45] Z. Shirbaghaee et A. Bolhassani, « Different applications of virus-like particles in biology and medicine: Vaccination and delivery systems », *Biopolymers*, vol. 105, n° 3, p. 113-132, mars 2016.
- [46] O. Trédan et L. Reslan, « Les anticorps conjugués en oncologie », *MISE AU POINT*, p. 5.
- [47] R. E. Kontermann et U. Brinkmann, « Bispecific antibodies », *Drug Discov. Today*, vol. 20, n° 7, p. 838-847, juill. 2015.

- [48] C. Caux, « Immunothérapie : les checkpoints », *Rev. Mal. Respir. Actual.*, vol. 8, n° 5, p. 387-398, sept. 2016.
- [49] « Clinical guidelines for immunoglobulin use (second edition update) », *GOV.UK*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/clinical-guidelines-for-immunoglobulin-use-second-edition-update>. [Consulté le: 04-août-2019].
- [50] C. H. June *et al.*, « Engineered T cells for cancer therapy », *Cancer Immunol. Immunother. CII*, vol. 63, n° 9, p. 969-975, sept. 2014.
- [51] D. S. Knopman *et al.*, « Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology », *Neurology*, vol. 56, n° 9, p. 1143-1153, mai 2001.
- [52] C. R. Jack *et al.*, « NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 14, n° 4, p. 535-562, avr. 2018.
- [53] M. F. Folstein, S. E. Folstein, et P. R. McHugh, « "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician », *J. Psychiatr. Res.*, vol. 12, n° 3, p. 189-198, nov. 1975.
- [54] M. S. Mendiondo, J. W. Ashford, R. J. Kryscio, et F. A. Schmitt, « Modelling mini mental state examination changes in Alzheimer's disease », *Stat. Med.*, vol. 19, n° 11-12, p. 1607-1616, juin 2000.
- [55] C. Beer *et al.*, « Factors associated with self and informant ratings of the quality of life of people with dementia living in care facilities: a cross sectional study », *PLoS One*, vol. 5, n° 12, p. e15621, déc. 2010.
- [56] C. M. Clark *et al.*, « Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease: a clinical perspective of data from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease », *Arch. Neurol.*, vol. 56, n° 7, p. 857-862, juill. 1999.
- [57] L. Pantoni et D. Inzitari, « Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: a review », *Ital. J. Neurol. Sci.*, vol. 14, n° 7, p. 539-546, oct. 1993.
- [58] E. G. Kehoe, J. P. McNulty, P. G. Mullins, et A. L. W. Bokde, « Advances in MRI biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease », *Biomark. Med.*, vol. 8, n° 9, p. 1151-1169, 2014.
- [59] C. J. Carswell *et al.*, « Clinical utility of amyloid PET imaging with (18)F-florbetapir: a retrospective study of 100 patients », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 89, n° 3, p. 294-299, 2018.
- [60] D. S. Schraen, « Les biomarqueurs t-Tau, p-Tau et Aβ1-42 dans le Liquide Céphalospinal : de nouveaux critères pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer », p. 3.
- [61] E. A. J. Willemse *et al.*, « Neurogranin as Cerebrospinal Fluid Biomarker for Alzheimer Disease: An Assay Comparison Study », *Clin. Chem.*, vol. 64, n° 6, p. 927-937, juin 2018.
- [62] Y.-S. Lin, W.-J. Lee, S.-J. Wang, et J.-L. Fuh, « Levels of plasma neurofilament light chain and cognitive function in patients with Alzheimer or Parkinson disease », *Sci. Rep.*, vol. 8, n° 1, p. 17368, nov. 2018.
- [63] J. L. Hoskin, M. N. Sabbagh, Y. Al-Hasan, et B. Decourt, « Tau immunotherapies for Alzheimer's disease », *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 28, n° 6, p. 545-554, juin 2019.

- [64] W. G. Rosen, R. C. Mohs, et K. L. Davis, « A new rating scale for Alzheimer's disease », *Am. J. Psychiatry*, vol. 141, n° 11, p. 1356-1364, nov. 1984.
- [65] J. Harrison, S. L. Minassian, L. Jenkins, R. S. Black, M. Koller, et M. Grundman, « A neuropsychological test battery for use in Alzheimer disease clinical trials », *Arch. Neurol.*, vol. 64, n° 9, p. 1323-1329, sept. 2007.
- [66] A. Karin *et al.*, « Psychometric evaluation of ADAS-Cog and NTB for measuring drug response », *Acta Neurol. Scand.*, vol. 129, n° 2, p. 114-122, févr. 2014.
- [67] S. Katz, « Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 31, n° 12, p. 721-727, déc. 1983.
- [68] M. P. Lawton et E. M. Brody, « Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living », *The Gerontologist*, vol. 9, n° 3\_Part\_1, p. 179-186, oct. 1969.
- [69] D. Galasko, F. Schmitt, R. Thomas, S. Jin, D. Bennett, et Alzheimer's Disease Cooperative Study, « Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease », *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS*, vol. 11, n° 4, p. 446-453, juill. 2005.
- [70] I. Gélinas, L. Gauthier, M. McIntyre, et S. Gauthier, « Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia », *Am. J. Occup. Ther. Off. Publ. Am. Occup. Ther. Assoc.*, vol. 53, n° 5, p. 471-481, oct. 1999.
- [71] Y. Stern *et al.*, « Assessing patient dependence in Alzheimer's disease », *J. Gerontol.*, vol. 49, n° 5, p. M216-222, sept. 1994.
- [72] R. I. Pfeffer, T. T. Kurosaki, C. H. Harrah, J. M. Chance, et S. Filos, « Measurement of functional activities in older adults in the community », *J. Gerontol.*, vol. 37, n° 3, p. 323-329, mai 1982.
- [73] N. Hounsome, M. Orrell, et R. T. Edwards, « EQ-5D as a quality of life measure in people with dementia and their carers: evidence and key issues », *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.*, vol. 14, n° 2, p. 390-399, avr. 2011.
- [74] J. L. Cummings, M. Mega, K. Gray, S. Rosenberg-Thompson, D. A. Carusi, et J. Gornbein, « The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia », *Neurology*, vol. 44, n° 12, p. 2308-2314, déc. 1994.
- [75] C. P. Hughes, L. Berg, W. L. Danziger, L. A. Coben, et R. L. Martin, « A new clinical scale for the staging of dementia », *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.*, vol. 140, p. 566-572, juin 1982.
- [76] S. Auer et B. Reisberg, « The GDS/FAST staging system », *Int. Psychogeriatr.*, vol. 9 Suppl 1, p. 167-171, 1997.
- [77] L. S. Schneider *et al.*, « Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. The Alzheimer's Disease Cooperative Study », *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, vol. 11 Suppl 2, p. S22-32, 1997.
- [78] J. Wang *et al.*, « ADCOMS: a composite clinical outcome for prodromal Alzheimer's disease trials », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 87, n° 9, p. 993-999, 2016.
- [79] R. G. Logsdon, L. E. Gibbons, S. M. McCurry, et L. Teri, « Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment », *Psychosom. Med.*, vol. 64, n° 3, p. 510-519, juin 2002.

- [80] P. Seubert *et al.*, « Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids », *Nature*, vol. 359, n° 6393, p. 325-327, sept. 1992.
- [81] P. Eikelenboom et R. Veerhuis, « The role of complement and activated microglia in the pathogenesis of Alzheimer's disease », *Neurobiol. Aging*, vol. 17, n° 5, p. 673-680, oct. 1996.
- [82] P. L. McGeer, T. Kawamata, D. G. Walker, H. Akiyama, I. Tooyama, et E. G. McGeer, « Microglia in degenerative neurological disease », *Glia*, vol. 7, n° 1, p. 84-92, janv. 1993.
- [83] R. H. Takahashi, E. E. Nam, M. Edgar, et G. K. Gouras, « Alzheimer beta-amyloid peptides: normal and abnormal localization », *Histol. Histopathol.*, vol. 17, n° 1, p. 239-246, 2002.
- [84] D. J. Selkoe, « Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy », *Physiol. Rev.*, vol. 81, n° 2, p. 741-766, avr. 2001.
- [85] « Les plaques amyloïdes — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre ». [En ligne]. Disponible sur: <http://aces.ens-lyon.fr/aces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/alzheimer/la-maladie-dalzheimer-a-lechelle-cellulaire-et-moleculaire/les-palques>. [Consulté le: 08-août-2019].
- [86] F. S. Esch *et al.*, « Cleavage of amyloid beta peptide during constitutive processing of its precursor », *Science*, vol. 248, n° 4959, p. 1122-1124, juin 1990.
- [87] Y. Zhang, R. Thompson, H. Zhang, et H. Xu, « APP processing in Alzheimer's disease », *Mol. Brain*, vol. 4, p. 3, janv. 2011.
- [88] « Métabolisme du précurseur du peptide amyloïde et présénilines | médecine/sciences ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2002/06/medsci2002186-7p717/medsci2002186-7p717.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2002/06/medsci2002186-7p717/medsci2002186-7p717.html). [Consulté le: 06-juill-2019].
- [89] W. Kim et M. H. Hecht, « Generic hydrophobic residues are sufficient to promote aggregation of the Alzheimer's A $\beta$ 42 peptide », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 103, n° 43, p. 15824-15829, oct. 2006.
- [90] N. C. Alonzo, B. T. Hyman, G. W. Rebeck, et S. M. Greenberg, « Progression of cerebral amyloid angiopathy: accumulation of amyloid-beta40 in affected vessels », *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 57, n° 4, p. 353-359, avr. 1998.
- [91] F. Checler, « Processing of the beta-amyloid precursor protein and its regulation in Alzheimer's disease », *J. Neurochem.*, vol. 65, n° 4, p. 1431-1444, oct. 1995.
- [92] D. Hannequin *et al.*, « Génétique de la maladie d'Alzheimer », *Rev. Médecine Interne*, vol. 17, n° 7, p. 545-550, juill. 1996.
- [93] H. M. Schipper, « Apolipoprotein E: Implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment », *Neurobiol. Aging*, vol. 32, n° 5, p. 778-790, mai 2011.
- [94] K. Garai, P. B. Verghese, B. Baban, D. M. Holtzman, et C. Frieden, « The Binding of Apolipoprotein E to Oligomers and Fibrils of Amyloid- $\beta$  Alters the Kinetics of Amyloid Aggregation », *Biochemistry*, vol. 53, n° 40, p. 6323-6331, oct. 2014.
- [95] H. Xiong *et al.*, « Cholesterol retention in Alzheimer's brain is responsible for high beta- and gamma-secretase activities and A $\beta$  production », *Neurobiol. Dis.*, vol. 29, n° 3, p. 422-437, mars 2008.

- [96] P. W. Schofield *et al.*, « Alzheimer's disease after remote head injury: an incidence study. », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 62, n° 2, p. 119-124, févr. 1997.
- [97] D. I. Graham, K. Horsburgh, J. A. Nicoll, et G. M. Teasdale, « Apolipoprotein E and the response of the brain to injury », *Acta Neurochir. Suppl.*, vol. 73, p. 89-92, 1999.
- [98] J. M. Tarasoff-Conway *et al.*, « Clearance systems in the brain—implications for Alzheimer disease », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 11, n° 8, p. 457-470, août 2015.
- [99] M. Ries et M. Sastre, « Mechanisms of A $\beta$  Clearance and Degradation by Glial Cells », *Front. Aging Neurosci.*, vol. 8, juill. 2016.
- [100] K. Yasojima, E. G. McGeer, et P. L. McGeer, « Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and neprilysin in Alzheimer disease and normal brain », *Brain Res.*, vol. 919, n° 1, p. 115-121, nov. 2001.
- [101] W. Q. Qiu et M. F. Folstein, « Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis », *Neurobiol. Aging*, vol. 27, n° 2, p. 190-198, févr. 2006.
- [102] M. Shibata *et al.*, « Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier », *J. Clin. Invest.*, vol. 106, n° 12, p. 1489-1499, déc. 2000.
- [103] Z. Zhao *et al.*, « Central role for PICALM in amyloid- $\beta$  blood-brain barrier transcytosis and clearance », *Nat. Neurosci.*, vol. 18, n° 7, p. 978-987, juill. 2015.
- [104] J. J. Iliff *et al.*, « A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid  $\beta$  », *Sci. Transl. Med.*, vol. 4, n° 147, p. 147ra111, août 2012.
- [105] L. S. Perlmutter, E. Barrón, D. Saperia, et H. C. Chui, « Association between vascular basement membrane components and the lesions of Alzheimer's disease », *J. Neurosci. Res.*, vol. 30, n° 4, p. 673-681, déc. 1991.
- [106] B. W. Patterson *et al.*, « Age and amyloid effects on human central nervous system amyloid-beta kinetics », *Ann. Neurol.*, vol. 78, n° 3, p. 439-453, sept. 2015.
- [107] L. Govaerts, J. Schoenen, et D. Bouhy, « PATHOGÉNIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : les mécanismes moléculaires et cellulaires », *Rev Med Liege*, p. 8.
- [108] J. A. Hardy et G. A. Higgins, « Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis », *Science*, vol. 256, n° 5054, p. 184-185, avr. 1992.
- [109] H. Lin, R. Bhatia, et R. Lal, « Amyloid beta protein forms ion channels: implications for Alzheimer's disease pathophysiology », *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 15, n° 13, p. 2433-2444, nov. 2001.
- [110] M. T. Heneka *et al.*, « Neuroinflammation in Alzheimer's disease », *Lancet Neurol.*, vol. 14, n° 4, p. 388-405, avr. 2015.
- [111] A. Tramutola, C. Lanzillotta, M. Perluigi, et D. A. Butterfield, « Oxidative stress, protein modification and Alzheimer disease », *Brain Res. Bull.*, vol. 133, p. 88-96, juill. 2017.
- [112] W. J. Streit, R. E. Mrak, et W. S. T. Griffin, « Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective », *J. Neuroinflammation*, vol. 1, p. 14, juill. 2004.

- [113] C. R. Jack *et al.*, « Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers », *Lancet Neurol.*, vol. 12, n° 2, p. 207-216, févr. 2013.
- [114] W. J. Jansen *et al.*, « Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis », *JAMA*, vol. 313, n° 19, p. 1924-1938, mai 2015.
- [115] Y. Madav, S. Wairkar, et B. Prabhakar, « Recent therapeutic strategies targeting beta amyloid and tauopathies in Alzheimer's disease », *Brain Res. Bull.*, vol. 146, p. 171-184, mars 2019.
- [116] A. Mullard, « BACE inhibitor bust in Alzheimer trial », *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 16, p. 155-155, mars 2017.
- [117] R. S. Doody *et al.*, « A Phase 3 Trial of Semagacestat for Treatment of Alzheimer's Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, n° 4, p. 341-350, juill. 2013.
- [118] F. Panza, M. Lozupone, D. Seripa, et B. P. Imbimbo, « Amyloid- $\beta$  immunotherapy for alzheimer disease: Is it now a long shot? », *Ann. Neurol.*, vol. 85, n° 3, p. 303-315, mars 2019.
- [119] C. Mavoungou et K. Schindowski, « Immunotherapy with Anti-A $\beta$  Monoclonal Antibodies in Alzheimer's Disease: A Critical Review on the Molecules in the Pipelines with Regulatory Considerations », in *Frontiers in Clinical Drug Research - Alzheimer Disorders*, 2013, p. 3-85.
- [120] R. Deane *et al.*, « RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain », *Nat. Med.*, vol. 9, n° 7, p. 907-913, juill. 2003.
- [121] R. B. DeMattos, K. R. Bales, D. J. Cummins, J.-C. Dodart, S. M. Paul, et D. M. Holtzman, « Peripheral anti-A $\beta$  antibody alters CNS and plasma A $\beta$  clearance and decreases brain A $\beta$  burden in a mouse model of Alzheimer's disease », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, n° 15, p. 8850-8855, juill. 2001.
- [122] E. M. Sigurdsson *et al.*, « An attenuated immune response is sufficient to enhance cognition in an Alzheimer's disease mouse model immunized with amyloid-beta derivatives », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 24, n° 28, p. 6277-6282, juill. 2004.
- [123] V. Vasilevko, F. Xu, M. L. Previti, W. E. V. Nostrand, et D. H. Cribbs, « Experimental Investigation of Antibody-Mediated Clearance Mechanisms of Amyloid- $\beta$  in CNS of Tg-SwDI Transgenic Mice », *J. Neurosci.*, vol. 27, n° 49, p. 13376-13383, déc. 2007.
- [124] S. J. Henderson *et al.*, « Sustained peripheral depletion of amyloid- $\beta$  with a novel form of neprilysin does not affect central levels of amyloid- $\beta$  », *Brain*, vol. 137, n° 2, p. 553-564, févr. 2014.
- [125] D. Schenk *et al.*, « Immunization with amyloid- $\beta$  attenuates Alzheimer disease-like pathology in the PDAPP mouse », *Nature*, vol. 400, n° 6740, p. 173-177, juill. 1999.
- [126] H. L. Weiner *et al.*, « Nasal administration of amyloid-beta peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease », *Ann. Neurol.*, vol. 48, n° 4, p. 567-579, oct. 2000.
- [127] C. A. Lemere *et al.*, « Nasal A beta treatment induces anti-A beta antibody production and decreases cerebral amyloid burden in PD-APP mice », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 920, p. 328-331, 2000.
- [128] C. Janus *et al.*, « A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease », *Nature*, vol. 408, n° 6815, p. 979-982, déc. 2000.

- [129] D. Morgan *et al.*, « A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease », *Nature*, vol. 408, n° 6815, p. 982-985, déc. 2000.
- [130] F. Bard *et al.*, « Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease », *Nat. Med.*, vol. 6, n° 8, p. 916-919, août 2000.
- [131] B. Winblad, A. Graf, M.-E. Riviere, N. Andreasen, et J. M. Ryan, « Active immunotherapy options for Alzheimer's disease », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 6, n° 1, p. 7, 2014.
- [132] D. Morgan, « Immunotherapy for Alzheimer's disease », *J. Intern. Med.*, vol. 269, n° 1, p. 54-63, janv. 2011.
- [133] D. Schenk, « Amyloid- $\beta$  immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 3, n° 10, p. 824, oct. 2002.
- [134] A. J. Bayer *et al.*, « Evaluation of the safety and immunogenicity of synthetic Abeta42 (AN1792) in patients with AD », *Neurology*, vol. 64, n° 1, p. 94-101, janv. 2005.
- [135] J.-M. Orgogozo *et al.*, « Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization », *Neurology*, vol. 61, n° 1, p. 46-54, juill. 2003.
- [136] S. Gilman *et al.*, « Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial », *Neurology*, vol. 64, n° 9, p. 1553-1562, mai 2005.
- [137] M. Pride, P. Seubert, M. Grundman, M. Hagen, J. Eldridge, et R. S. Black, « Progress in the active immunotherapeutic approach to Alzheimer's disease: clinical investigations into AN1792-associated meningoencephalitis », *Neurodegener. Dis.*, vol. 5, n° 3-4, p. 194-196, 2008.
- [138] J. A. R. Nicoll, D. Wilkinson, C. Holmes, P. Steart, H. Markham, et R. O. Weller, « Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report », *Nat. Med.*, vol. 9, n° 4, p. 448-452, avr. 2003.
- [139] S. R. Robinson, G. M. Bishop, H.-G. Lee, et G. Münch, « Lessons from the AN 1792 Alzheimer vaccine: lest we forget », *Neurobiol. Aging*, vol. 25, n° 5, p. 609-615, juin 2004.
- [140] T. Tabira, « Alzheimer's disease vaccines: promises and pitfalls », 2011.
- [141] E. Masliah *et al.*, « Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease », *Neurology*, vol. 64, n° 1, p. 129-131, janv. 2005.
- [142] A. Serrano-Pozo *et al.*, « Beneficial effect of human anti-amyloid-beta active immunization on neurite morphology and tau pathology », *Brain J. Neurol.*, vol. 133, n° Pt 5, p. 1312-1327, mai 2010.
- [143] D. Boche *et al.*, « Reduction of aggregated Tau in neuronal processes but not in the cell bodies after Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 120, n° 1, p. 13-20, juill. 2010.
- [144] R. B. DeMattos *et al.*, « A Plaque-Specific Antibody Clears Existing  $\beta$ -amyloid Plaques in Alzheimer's Disease Mice », *Neuron*, vol. 76, n° 5, p. 908-920, déc. 2012.
- [145] A. Monsonogo *et al.*, « Increased T cell reactivity to amyloid  $\beta$  protein in older humans and patients with Alzheimer disease », *J. Clin. Invest.*, vol. 112, n° 3, p. 415-422, août 2003.



- [146] S. Mandrekar et G. E. Landreth, « Microglia and Inflammation in Alzheimer's Disease », *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, vol. 9, n° 2, p. 156-167, avr. 2010.
- [147] B. Vellas *et al.*, « Long-term follow-up of patients immunized with AN1792: reduced functional decline in antibody responders », *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 6, n° 2, p. 144-151, avr. 2009.
- [148] M. J. Savage *et al.*, « A novel multivalent Abeta peptide vaccine with preclinical evidence of a central immune response that generates antisera recognizing a wide range of Abeta peptide species », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 6, n° 4, p. S142, juill. 2010.
- [149] A. Muhs *et al.*, « Liposomal vaccines with conformation-specific amyloid peptide antigens define immune response and efficacy in APP transgenic mice », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 104, n° 23, p. 9810-9815, juin 2007.
- [150] H. Davtayan *et al.*, « Immunogenicity, efficacy, safety, and mechanism of action of epitope vaccine (Lu AF20513) for Alzheimer's disease: prelude to a clinical trial », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 33, n° 11, p. 4923-4934, mars 2013.
- [151] H. Arai, H. Suzuki, et T. Yoshiyama, « Vanutide cridificar and the QS-21 adjuvant in Japanese subjects with mild to moderate Alzheimer's disease: results from two phase 2 studies », *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 12, n° 3, p. 242-254, 2015.
- [152] A. Schneeberger, M. Mandler, O. Otawa, W. Zauner, F. Mattner, et W. Schmidt, « Development of AFFITOPE vaccines for Alzheimer's disease (AD)--from concept to clinical testing », *J. Nutr. Health Aging*, vol. 13, n° 3, p. 264-267, mars 2009.
- [153] C. Y. Wang *et al.*, « UB-311, a novel UBITH® amyloid  $\beta$  peptide vaccine for mild Alzheimer's disease », *Alzheimers Dement. N. Y. N.*, vol. 3, n° 2, p. 262-272, juin 2017.
- [154] R. Vandenberghe *et al.*, « Active A $\beta$  immunotherapy CAD106 in Alzheimer's disease: A phase 2b study », *Alzheimers Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 3, n° 1, p. 10-22, déc. 2016.
- [155] A.-M. Lacosta *et al.*, « Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-A $\beta$ 40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 10, n° 1, p. 12, 29 2018.
- [156] F. Pasquier *et al.*, « Two Phase 2 Multiple Ascending-Dose Studies of Vanutide Cridificar (ACC-001) and QS-21 Adjuvant in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 51, n° 4, p. 1131-1143, 2016.
- [157] C. H. van Dyck *et al.*, « Vanutide Cridificar (ACC-001) and QS-21 Adjuvant in Individuals with Early Alzheimer's Disease: Amyloid Imaging Positron Emission Tomography and Safety Results from a Phase 2 Study », *J. Prev. Alzheimers Dis.*, vol. 3, n° 2, p. 75-84, 2016.
- [158] M. Hull *et al.*, « Long-Term Extensions of Randomized Vaccination Trials of ACC-001 and QS-21 in Mild to Moderate Alzheimer's Disease », *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 14, n° 7, p. 696-708, 2017.
- [159] M. R. Farlow *et al.*, « Long-term treatment with active A $\beta$  immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 7, n° 1, p. 23, 2015.
- [160] « What is the difference between ARIA-E and ARIA-H imaging abnormalities in MRI? - Quora ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.quora.com/What-is-the-difference-between-ARIA-E-and-ARIA-H-imaging-abnormalities-in-MRI>. [Consulté le: 06-juill-2019].

- [161] R. A. Sperling *et al.*, « Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 7, n° 4, p. 367-385, juill. 2011.
- [162] T. T. Seppälä, A. M. Koivisto, P. Hartikainen, S. Helisalmi, H. Soininen, et S.-K. Herukka, « Longitudinal changes of CSF biomarkers in Alzheimer's disease », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 25, n° 4, p. 583-594, 2011.
- [163] B. Winblad *et al.*, « Safety, tolerability, and antibody response of active A $\beta$  immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study », *Lancet Neurol.*, vol. 11, n° 7, p. 597-604, juill. 2012.
- [164] J. Wang, D. W. Dickson, J. Q. Trojanowski, et V. M. Lee, « The levels of soluble versus insoluble brain Abeta distinguish Alzheimer's disease from normal and pathologic aging », *Exp. Neurol.*, vol. 158, n° 2, p. 328-337, août 1999.
- [165] J. Näslund *et al.*, « Relative abundance of Alzheimer A beta amyloid peptide variants in Alzheimer disease and normal aging. », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 91, n° 18, p. 8378-8382, août 1994.
- [166] I. Kuperstein *et al.*, « Neurotoxicity of Alzheimer's disease A $\beta$  peptides is induced by small changes in the A $\beta$ 42 to A $\beta$ 40 ratio », *EMBO J.*, vol. 29, n° 19, p. 3408-3420, oct. 2010.
- [167] C. D'Arrigo, M. Tabaton, et A. Perico, « N-terminal truncated pyroglutamyl beta amyloid peptide Abeta<sub>3-42</sub> shows a faster aggregation kinetics than the full-length Abeta<sub>1-42</sub> », *Biopolymers*, vol. 91, n° 10, p. 861-873, oct. 2009.
- [168] D. Schlenzig *et al.*, « N-Terminal pyroglutamate formation of A $\beta$ 38 and A $\beta$ 40 enforces oligomer formation and potency to disrupt hippocampal long-term potentiation », *J. Neurochem.*, vol. 121, n° 5, p. 774-784, juin 2012.
- [169] M. Delnomdedieu *et al.*, « First-In-Human safety and long-term exposure data for AAB-003 (PF-05236812) and biomarkers after intravenous infusions of escalating doses in patients with mild to moderate Alzheimer's disease », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 8, n° 1, p. 12, mars 2016.
- [170] N. Andreasen *et al.*, « First administration of the Fc-attenuated anti- $\beta$  amyloid antibody GSK933776 to patients with mild Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study », *PLoS One*, vol. 10, n° 3, p. e0098153, 2015.
- [171] L. Pradier *et al.*, « SAR228810: an antibody for protofibrillar amyloid  $\beta$  peptide designed to reduce the risk of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 10, n° 1, p. 117, 28 2018.
- [172] « MEDI1814, a high-affinity antibody directed to the c-terminus of A $\beta$ <sub>x-42</sub>, abrogates synaptic plasticity disruption caused by synthetic or ad brain-derived a $\beta$  soluble assemblies in vivo - Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260\(17\)32084-8/fulltext](https://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260(17)32084-8/fulltext). [Consulté le: 31-juill-2019].
- [173] A. M. Hake *et al.*, « Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects of single doses of LY2599666, an antigen binding fragment (Fab) of a monoclonal antibody that targets soluble monomer A $\beta$  linked to a poly(ethylene glycol) molecule », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 13, n° 7, p. P250, juill. 2017.
- [174] J. W. Landen *et al.*, « Safety and pharmacology of a single intravenous dose of ponezumab in subjects with mild-to-moderate Alzheimer disease: a phase I, randomized, placebo-controlled,

- double-blind, dose-escalation study », *Clin. Neuropharmacol.*, vol. 36, n° 1, p. 14-23, févr. 2013.
- [175] « Safety, pharmacokinetics (PK), and Florbetapir F-18 positron emission tomography (PET) after multiple dose administration of LY3002813, a  $\beta$ -amyloid plaque-specific antibody, in Alzheimer's disease (AD) ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260\(16\)30967-0/fulltext](https://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260(16)30967-0/fulltext). [Consulté le: 31-juill-2019].
- [176] R. S. Black *et al.*, « A single ascending dose study of bapineuzumab in patients with Alzheimer disease », *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, vol. 24, n° 2, p. 198-203, juin 2010.
- [177] E. R. Siemers *et al.*, « Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 12, n° 2, p. 110-120, févr. 2016.
- [178] M. Ultsch *et al.*, « Structure of Crenezumab Complex with A $\beta$  Shows Loss of  $\beta$ -Hairpin », *Sci. Rep.*, vol. 6, p. 39374, 20 2016.
- [179] J. Sevigny *et al.*, « The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease », *Nature*, vol. 537, n° 7618, p. 50-56, 01 2016.
- [180] B. Bohrmann *et al.*, « Gantenerumab: a novel human anti-A $\beta$  antibody demonstrates sustained cerebral amyloid- $\beta$  binding and elicits cell-mediated removal of human amyloid- $\beta$  », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 28, n° 1, p. 49-69, 2012.
- [181] S. Tucker *et al.*, « The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- $\beta$  protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 43, n° 2, p. 575-588, 2015.
- [182] V. Logovinsky *et al.*, « Safety and tolerability of BAN2401--a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A $\beta$  antibody », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 8, n° 1, p. 14, avr. 2016.
- [183] J. Ferrero *et al.*, « First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease », *Alzheimers Dement. N. Y. N.*, vol. 2, n° 3, p. 169-176, sept. 2016.
- [184] J. W. Landen *et al.*, « Ponezumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease: Randomized phase II PET-PIB study », *Alzheimers Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 3, n° 3, p. 393-401, juin 2017.
- [185] J. W. Landen *et al.*, « Multiple-dose ponezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease: Safety and efficacy », *Alzheimers Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 3, n° 3, p. 339-347, sept. 2017.
- [186] J. L. Cummings *et al.*, « ABBY: A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease », *Neurology*, vol. 90, n° 21, p. e1889-e1897, 22 2018.
- [187] S. Salloway *et al.*, « Amyloid positron emission tomography and cerebrospinal fluid results from a crenezumab anti-amyloid-beta antibody double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study in mild-to-moderate Alzheimer's disease (BLAZE) », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 10, n° 1, p. 96, 19 2018.
- [188] S. Salloway *et al.*, « Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, n° 4, p. 322-333, janv. 2014.

- [189] R. Vandenberghe *et al.*, « Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 8, n° 1, p. 18, mai 2016.
- [190] S. Ostrowitzki *et al.*, « A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 9, n° 1, p. 95, déc. 2017.
- [191] R. S. Doody *et al.*, « Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, n° 4, p. 311-321, janv. 2014.
- [192] L. S. Honig *et al.*, « Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, n° 4, p. 321-330, janv. 2018.
- [193] R. Sperling *et al.*, « Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis », *Lancet Neurol.*, vol. 11, n° 3, p. 241-249, mars 2012.
- [194] J. E. Pankiewicz et M. J. Sadowski, « APOE genotype and Alzheimer's immunotherapy », *Oncotarget*, vol. 8, n° 25, p. 39941-39942, juin 2017.
- [195] J. P. Fuller, J. B. Stavenhagen, et J. L. Teeling, « New roles for Fc receptors in neurodegeneration-the impact on Immunotherapy for Alzheimer's Disease », *Front. Neurosci.*, vol. 8, août 2014.
- [196] C. Carlson *et al.*, « Prevalence of asymptomatic vasogenic edema in pretreatment Alzheimer's disease study cohorts from phase 3 trials of semagacestat and solanezumab », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 7, n° 4, p. 396-401, juill. 2011.
- [197] D. L. Miller *et al.*, « Peptide compositions of the cerebrovascular and senile plaque core amyloid deposits of Alzheimer's disease », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 301, n° 1, p. 41-52, févr. 1993.
- [198] S. Schilling, J.-U. Rahfeld, I. Lues, et C. A. Lemere, « Passive A $\beta$  Immunotherapy: Current Achievements and Future Perspectives », *Mol. J. Synth. Chem. Nat. Prod. Chem.*, vol. 23, n° 5, mai 2018.
- [199] G. Vidarsson, G. Dekkers, et T. Rispens, « IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions », *Front. Immunol.*, vol. 5, p. 520, 2014.
- [200] Y. Tamura *et al.*, « The F(ab)'<sub>2</sub> fragment of an A $\beta$ -specific monoclonal antibody reduces A $\beta$  deposits in the brain », *Neurobiol. Dis.*, vol. 20, n° 2, p. 541-549, nov. 2005.
- [201] B. J. Bacskai *et al.*, « Non-Fc-mediated mechanisms are involved in clearance of amyloid-beta in vivo by immunotherapy », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 22, n° 18, p. 7873-7878, sept. 2002.
- [202] S. L. La Porte *et al.*, « Structural Basis of C-terminal  $\beta$ -Amyloid Peptide Binding by the Antibody Ponezumab for the Treatment of Alzheimer's Disease », *J. Mol. Biol.*, vol. 421, n° 4, p. 525-536, août 2012.
- [203] S. A. Gravina *et al.*, « Amyloid beta protein (A $\beta$ ) in Alzheimer's disease brain. Biochemical and immunocytochemical analysis with antibodies specific for forms ending at A $\beta$  40 or A $\beta$  42(43) », *J. Biol. Chem.*, vol. 270, n° 13, p. 7013-7016, mars 1995.
- [204] D. M. Barten *et al.*, « Dynamics of  $\beta$ -Amyloid Reductions in Brain, Cerebrospinal Fluid, and Plasma of  $\beta$ -Amyloid Precursor Protein Transgenic Mice Treated with a  $\gamma$ -Secretase Inhibitor », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 312, n° 2, p. 635-643, févr. 2005.

- [205] J. A. Sloane *et al.*, «Lack of correlation between plaque burden and cognition in the aged monkey », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 94, n° 5, p. 471-478, nov. 1997.
- [206] D. Erten-Lyons *et al.*, « Factors associated with resistance to dementia despite high Alzheimer disease pathology », *Neurology*, vol. 72, n° 4, p. 354-360, janv. 2009.
- [207] K. Nishitsuji *et al.*, « The E693Δ Mutation in Amyloid Precursor Protein Increases Intracellular Accumulation of Amyloid β Oligomers and Causes Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis in Cultured Cells », *Am. J. Pathol.*, vol. 174, n° 3, p. 957-969, mars 2009.
- [208] M. Inayathullah et D. B. Teplow, « Structural dynamics of the ΔE22 (Osaka) familial Alzheimer's disease-linked amyloid β-protein », *Amyloid Int. J. Exp. Clin. Investig. Off. J. Int. Soc. Amyloidosis*, vol. 18, n° 3, p. 98-107, sept. 2011.
- [209] T. Tomiyama *et al.*, « A mouse model of amyloid beta oligomers: their contribution to synaptic alteration, abnormal tau phosphorylation, glial activation, and neuronal loss in vivo », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 30, n° 14, p. 4845-4856, avr. 2010.
- [210] S. Gandy *et al.*, « Days-to-criterion as an indicator of toxicity associated with human Alzheimer amyloid-β oligomers », *Ann. Neurol.*, vol. 68, n° 2, p. 220-230, août 2010.
- [211] I. Klyubin *et al.*, « Amyloid beta protein immunotherapy neutralizes Abeta oligomers that disrupt synaptic plasticity in vivo », *Nat. Med.*, vol. 11, n° 5, p. 556-561, mai 2005.
- [212] A. Zameer, S. Kasturirangan, S. Emadi, S. V. Nimmagadda, et M. R. Sierks, « Anti-oligomeric Abeta single-chain variable domain antibody blocks Abeta-induced toxicity against human neuroblastoma cells », *J. Mol. Biol.*, vol. 384, n° 4, p. 917-928, déc. 2008.
- [213] C. Xiao *et al.*, « Brain transit and ameliorative effects of intranasally delivered anti-amyloid-β oligomer antibody in 5XFAD mice », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 35, n° 4, p. 777-788, 2013.
- [214] A. Sebollela *et al.*, « A human scFv antibody that targets and neutralizes high molecular weight pathogenic amyloid-β oligomers », *J. Neurochem.*, vol. 142, n° 6, p. 934-947, sept. 2017.
- [215] D. G. Georganopoulou *et al.*, « Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, n° 7, p. 2273-2276, févr. 2005.
- [216] B. Mroczko, M. Groblewska, A. Litman-Zawadzka, J. Kornhuber, et P. Lewczuk, « Amyloid β oligomers (AβOs) in Alzheimer's disease », *J. Neural Transm.*, vol. 125, n° 2, p. 177-191, févr. 2018.
- [217] W. L. Klein, G. A. Krafft, et C. E. Finch, « Targeting small Abeta oligomers: the solution to an Alzheimer's disease conundrum? », *Trends Neurosci.*, vol. 24, n° 4, p. 219-224, avr. 2001.
- [218] P. N. Lacor *et al.*, « Abeta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 27, n° 4, p. 796-807, janv. 2007.
- [219] S. T. Ferreira et W. L. Klein, « The Aβ oligomer hypothesis for synapse failure and memory loss in Alzheimer's disease », *Neurobiol. Learn. Mem.*, vol. 96, n° 4, p. 529-543, nov. 2011.
- [220] W. F. Goure, G. A. Krafft, J. Jerecic, et F. Hefti, « Targeting the proper amyloid-beta neuronal toxins: a path forward for Alzheimer's disease immunotherapeutics », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 6, n° 4, p. 42, 2014.

- [221] F. Panza *et al.*, « Are antibodies directed against amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) oligomers the last call for the A $\beta$  hypothesis of Alzheimer's disease? », *Immunotherapy*, vol. 11, n<sup>o</sup> 1, p. 3-6, 2019.
- [222] E. S. Musiek et D. M. Holtzman, « Three Dimensions of the Amyloid Hypothesis: Time, Space, and "Wingmen" », *Nat. Neurosci.*, vol. 18, n<sup>o</sup> 6, p. 800-806, juin 2015.
- [223] « Biogen/Eisai Halt Phase 3 Aducanumab Trials | ALZFORUM ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.alzforum.org/news/research-news/biogeneisai-halt-phase-3-aducanumab-trials>. [Consulté le: 06-août-2019].
- [224] M. J. Savage *et al.*, « A sensitive a $\beta$  oligomer assay discriminates Alzheimer's and aged control cerebrospinal fluid », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 34, n<sup>o</sup> 8, p. 2884-2897, févr. 2014.
- [225] Y. Li *et al.*, « Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease », *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 35, n<sup>o</sup> 12, p. 2169-2181, déc. 2008.
- [226] G. Chételat, « Alzheimer disease: A $\beta$ -independent processes-rethinking preclinical AD », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 9, n<sup>o</sup> 3, p. 123-124, mars 2013.
- [227] P. Friedhoff, M. von Bergen, E. M. Mandelkow, et E. Mandelkow, « Structure of tau protein and assembly into paired helical filaments », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1502, n<sup>o</sup> 1, p. 122-132, juill. 2000.
- [228] L. Buee *et al.*, *Tau story: from frontotemporal dementia to other tauopathies*, vol. 196. 2002.
- [229] N. Sergeant, A. Delacourte, et L. Buée, « Tau protein as a differential biomarker of tauopathies », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.*, vol. 1739, n<sup>o</sup> 2, p. 179-197, janv. 2005.
- [230] V. M.-Y. Lee, M. Goedert, et J. Q. Trojanowski, « Neurodegenerative Tauopathies », *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 24, n<sup>o</sup> 1, p. 1121-1159, 2001.
- [231] M. E. Murray *et al.*, « Clinicopathologic and 11C-Pittsburgh compound B implications of Thal amyloid phase across the Alzheimer's disease spectrum », *Brain*, vol. 138, n<sup>o</sup> 5, p. 1370-1381, mai 2015.
- [232] A. Delacourte, « The natural and molecular history of Alzheimer's disease », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 9, n<sup>o</sup> 3 Suppl, p. 187-194, 2006.
- [233] P. Giannakopoulos *et al.*, « Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease », *Neurology*, vol. 60, n<sup>o</sup> 9, p. 1495-1500, mai 2003.
- [234] H. Braak et E. Braak, « Neuropathological staging of Alzheimer-related changes », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 82, n<sup>o</sup> 4, p. 239-259, 1991.
- [235] J. E. Gerson, D. L. Castillo-Carranza, et R. Kaye, « Advances in Therapeutics for Neurodegenerative Tauopathies: Moving toward the Specific Targeting of the Most Toxic Tau Species », *ACS Chem. Neurosci.*, vol. 5, n<sup>o</sup> 9, p. 752-769, sept. 2014.
- [236] S. Maeda *et al.*, « Granular tau oligomers as intermediates of tau filaments », *Biochemistry*, vol. 46, n<sup>o</sup> 12, p. 3856-3861, mars 2007.
- [237] C. A. Lasagna-Reeves *et al.*, « Identification of oligomers at early stages of tau aggregation in Alzheimer's disease », *FASEB J.*, vol. 26, n<sup>o</sup> 5, p. 1946-1959, mai 2012.

- [238] K. Iqbal, F. Liu, C.-X. Gong, et I. Grundke-Iqbal, « Tau in Alzheimer Disease and Related Tauopathies », *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 7, n° 8, p. 656-664, déc. 2010.
- [239] H. Kadavath, M. Jaremko, Ł. Jaremko, J. Biernat, E. Mandelkow, et M. Zweckstetter, « Folding of the Tau Protein on Microtubules », *Angew. Chem. Int. Ed Engl.*, vol. 54, n° 35, p. 10347-10351, août 2015.
- [240] E. Prezel *et al.*, « Tau can switch microtubule network organizations: from random networks to dynamic and stable bundles », *Mol. Biol. Cell*, vol. 29, n° 2, p. 154-165, 15 2018.
- [241] B. L. Goode, D. G. Drubin, et G. Barnes, « Functional cooperation between the microtubule and actin cytoskeletons », *Curr. Opin. Cell Biol.*, vol. 12, n° 1, p. 63-71, févr. 2000.
- [242] « La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre ». [En ligne]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/alzheimer/la-maladie-dalzheimer-a-lechelle-cellulaire-et-moleculaire/mise-en-evidence-de-l2019implication-de-la-proteine-tau-hyperphosphorylee-dans-la-degenerescence-neurofibrillaire-de-type-alzheimer>. [Consulté le: 08-août-2019].
- [243] C. H. Reynolds, J. C. Betts, W. P. Blackstock, A. R. Nebreda, et B. H. Anderton, « Phosphorylation sites on tau identified by nanoelectrospray mass spectrometry: differences in vitro between the mitogen-activated protein kinases ERK2, c-Jun N-terminal kinase and P38, and glycogen synthase kinase-3beta », *J. Neurochem.*, vol. 74, n° 4, p. 1587-1595, avr. 2000.
- [244] K. Iqbal, C.-X. Gong, et F. Liu, « Hyperphosphorylation-induced tau oligomers », *Front. Neurol.*, vol. 4, p. 112, 2013.
- [245] N. Sahara, S. Maeda, et A. Takashima, « Tau oligomerization: a role for tau aggregation intermediates linked to neurodegeneration », *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 5, n° 6, p. 591-598, déc. 2008.
- [246] A. Takashima, « Tauopathies and tau oligomers », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 37, n° 3, p. 565-568, 2013.
- [247] I. Zimova *et al.*, « Human Truncated Tau Induces Mature Neurofibrillary Pathology in a Mouse Model of Human Tauopathy », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 54, n° 2, p. 831-843, 06 2016.
- [248] C. S. Arnold, G. V. Johnson, R. N. Cole, D. L. Dong, M. Lee, et G. W. Hart, « The microtubule-associated protein tau is extensively modified with O-linked N-acetylglucosamine », *J. Biol. Chem.*, vol. 271, n° 46, p. 28741-28744, nov. 1996.
- [249] P. Nacharaju, L. Ko, et S. H. Yen, « Characterization of in vitro glycation sites of tau », *J. Neurochem.*, vol. 69, n° 4, p. 1709-1719, oct. 1997.
- [250] L. Petrucelli *et al.*, « CHIP and Hsp70 regulate tau ubiquitination, degradation and aggregation », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 13, n° 7, p. 703-714, avr. 2004.
- [251] L. Buée, T. Bussièrre, V. Buée-Scherrer, A. Delacourte, et P. R. Hof, « Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders », *Brain Res. Rev.*, vol. 33, n° 1, p. 95-130, août 2000.
- [252] C. A. Lasagna-Reeves, D. L. Castillo-Carranza, U. Sengupta, A. L. Clos, G. R. Jackson, et R. Kaye, « Tau oligomers impair memory and induce synaptic and mitochondrial dysfunction in wild-type mice », *Mol. Neurodegener.*, vol. 6, p. 39, juin 2011.

- [253] Z. Berger *et al.*, « Accumulation of pathological tau species and memory loss in a conditional model of tauopathy », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 27, n° 14, p. 3650-3662, avr. 2007.
- [254] A. de Calignon *et al.*, « Propagation of tau pathology in a model of early Alzheimer's disease », *Neuron*, vol. 73, n° 4, p. 685-697, févr. 2012.
- [255] L. Liu *et al.*, « Trans-synaptic spread of tau pathology in vivo », *PloS One*, vol. 7, n° 2, p. e31302, 2012.
- [256] A. Mudher *et al.*, « What is the evidence that tau pathology spreads through prion-like propagation? », *Acta Neuropathol. Commun.*, vol. 5, déc. 2017.
- [257] M. Medina et J. Avila, « The role of extracellular Tau in the spreading of neurofibrillary pathology », *Front. Cell. Neurosci.*, vol. 8, avr. 2014.
- [258] M. Medina, « An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, n° 4, avr. 2018.
- [259] A. L. Boxer *et al.*, « Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial », *Lancet Neurol.*, vol. 13, n° 7, p. 676-685, juill. 2014.
- [260] P. Novak, E. Kontseikova, N. Zilka, et M. Novak, « Ten Years of Tau-Targeted Immunotherapy: The Path Walked and the Roads Ahead », *Front. Neurosci.*, vol. 12, 2018.
- [261] E. Kontseikova, N. Zilka, B. Kovacech, R. Skrabana, et M. Novak, « Identification of structural determinants on tau protein essential for its pathological function: novel therapeutic target for tau immunotherapy in Alzheimer's disease », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 6, n° 4, p. 45, août 2014.
- [262] A. A. Asuni, A. Boutajangout, D. Quartermain, et E. M. Sigurdsson, « Immunotherapy targeting pathological tau conformers in a tangle mouse model reduces brain pathology with associated functional improvements », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 27, n° 34, p. 9115-9129, août 2007.
- [263] D. Tampellini *et al.*, « Internalized antibodies to the Abeta domain of APP reduce neuronal Abeta and protect against synaptic alterations », *J. Biol. Chem.*, vol. 282, n° 26, p. 18895-18906, juin 2007.
- [264] D. B. Shamir, N. Rosenqvist, S. Rasool, J. T. Pedersen, et E. M. Sigurdsson, « Internalization of tau antibody and pathological tau protein detected with a flow cytometry multiplexing approach », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 12, n° 10, p. 1098-1107, oct. 2016.
- [265] E. E. Congdon, J. Gu, H. B. R. Sait, et E. M. Sigurdsson, « Antibody Uptake into Neurons Occurs Primarily via Clathrin-dependent Fcγ Receptor Endocytosis and Is a Prerequisite for Acute Tau Protein Clearance », *J. Biol. Chem.*, vol. 288, n° 49, p. 35452-35465, déc. 2013.
- [266] S. Bournazos, D. J. DiLillo, et J. V. Ravetch, « The role of Fc-FcγR interactions in IgG-mediated microbial neutralization », *J. Exp. Med.*, vol. 212, n° 9, p. 1361-1369, août 2015.
- [267] L. D. Evans *et al.*, « Extracellular Monomeric and Aggregated Tau Efficiently Enter Human Neurons through Overlapping but Distinct Pathways », *Cell Rep.*, vol. 22, n° 13, p. 3612-3624, 27 2018.



- [268] K. Yanamandra *et al.*, « Anti-tau antibody administration increases plasma tau in transgenic mice and patients with tauopathy », *Sci. Transl. Med.*, vol. 9, n° 386, p. eaal2029, avr. 2017.
- [269] D. L. Castillo-Carranza *et al.*, « Passive immunization with Tau oligomer monoclonal antibody reverses tauopathy phenotypes without affecting hyperphosphorylated neurofibrillary tangles », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 34, n° 12, p. 4260-4272, mars 2014.
- [270] A. Boutajangout, D. Quartermain, et E. M. Sigurdsson, « Immunotherapy targeting pathological tau prevents cognitive decline in a new tangle mouse model », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 30, n° 49, p. 16559-16566, déc. 2010.
- [271] S. Sankaranarayanan *et al.*, « Passive immunization with phospho-tau antibodies reduces tau pathology and functional deficits in two distinct mouse tauopathy models », *PLoS One*, vol. 10, n° 5, p. e0125614, 2015.
- [272] C. Theunis *et al.*, « Efficacy and Safety of A Liposome-Based Vaccine against Protein Tau, Assessed in Tau.P301L Mice That Model Tauopathy », *PLoS ONE*, vol. 8, n° 8, août 2013.
- [273] M. Pihlgren *et al.*, « Efficacy of ACI-35, a liposomal anti-phospho tau vaccine in two different mouse models of Alzheimer's disease », *Alzheimers Dement.*, vol. 12, p. P260-P261, juill. 2016.
- [274] P. Novak *et al.*, « Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial », *Lancet Neurol.*, vol. 16, n° 2, p. 123-134, févr. 2017.
- [275] P. Novak *et al.*, « FUNDAMANT: an interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 10, n° 1, p. 108, oct. 2018.
- [276] P. Novak *et al.*, « AADvac1, an Active Immunotherapy for Alzheimer's Disease and Non Alzheimer Tauopathies: An Overview of Preclinical and Clinical Development », *J. Prev. Alzheimers Dis.*, vol. 6, n° 1, p. 63-69, 2019.
- [277] A. Lathuilière *et al.*, « Motifs in the tau protein that control binding to microtubules and aggregation determine pathological effects », *Sci. Rep.*, vol. 7, oct. 2017.
- [278] M. D. Mukrasch *et al.*, « The "jaws" of the tau-microtubule interaction », *J. Biol. Chem.*, vol. 282, n° 16, p. 12230-12239, avr. 2007.
- [279] G. Lee, R. L. Neve, et K. S. Kosik, « The microtubule binding domain of tau protein », *Neuron*, vol. 2, n° 6, p. 1615-1624, juin 1989.
- [280] E. Kontsekova, N. Zilka, B. Kovacech, P. Novak, et M. Novak, « First-in-man tau vaccine targeting structural determinants essential for pathological tau-tau interaction reduces tau oligomerisation and neurofibrillary degeneration in an Alzheimer's disease model », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 6, n° 4, p. 44, 2014.
- [281] T. West *et al.*, « Preclinical and Clinical Development of ABBV-8E12, a Humanized Anti-Tau Antibody, for Treatment of Alzheimer's Disease and Other Tauopathies », *J. Prev. Alzheimers Dis.*, vol. 4, n° 4, p. 236-241, 2017.
- [282] I. A. Qureshi, G. Tirucherai, M. K. Ahlijanian, G. Kolaitis, C. Bechtold, et M. Grundman, « A randomized, single ascending dose study of intravenous BIIB092 in healthy participants », *Alzheimers Dement. N. Y. N.*, vol. 4, p. 746-755, 2018.

- [283] R. Doody, « Developing Disease-Modifying Treatments in Alzheimer's Disease - A Perspective from Roche and Genentech », *J. Prev. Alzheimers Dis.*, vol. 4, n° 4, p. 264-272, 2017.
- [284] R. Alam *et al.*, « Preclinical characterization of an antibody [LY3303560] targeting aggregated tau », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 13, n° 7, p. P592-P593, juill. 2017.
- [285] E. M. Sigurdsson, « Tau Immunotherapies for Alzheimer's Disease and Related Tauopathies: Progress and Potential Pitfalls. », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 64, n° Suppl 1, p. S555-S565, 2018.
- [286] F. Panza *et al.*, « Tau-Centric Targets and Drugs in Clinical Development for the Treatment of Alzheimer's Disease », *BioMed Res. Int.*, vol. 2016, p. 3245935, 2016.
- [287] « Pan-tau antibody BIIB076 exhibits promising safety and biomarker profile in cynomolgus monkey toxicity study - Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260\(17\)32138-6/abstract](https://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260(17)32138-6/abstract). [Consulté le: 02-août-2019].
- [288] M. Derisbourg *et al.*, « Role of the Tau N-terminal region in microtubule stabilization revealed by new endogenous truncated forms », *Sci. Rep.*, vol. 5, p. 9659, mai 2015.
- [289] B. Combs, C. Hamel, et N. M. Kanaan, « Pathological conformations involving the amino terminus of tau occur early in Alzheimer's disease and are differentially detected by monoclonal antibodies », *Neurobiol. Dis.*, vol. 94, p. 18-31, oct. 2016.
- [290] G. Amadoro *et al.*, « A NH2 tau fragment targets neuronal mitochondria at AD synapses: possible implications for neurodegeneration », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 21, n° 2, p. 445-470, 2010.
- [291] G. Amadoro *et al.*, « AD-linked, toxic NH2 human tau affects the quality control of mitochondria in neurons », *Neurobiol. Dis.*, vol. 62, p. 489-507, févr. 2014.
- [292] J. Bright *et al.*, « Human secreted tau increases amyloid-beta production », *Neurobiol. Aging*, vol. 36, n° 2, p. 693-709, févr. 2015.
- [293] « To Block Tau's Proteopathic Spread, Antibody Must Attack its Mid-Region | ALZFORUM ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/block-taus-proteopathic-spread-antibody-must-attack-its-mid-region>. [Consulté le: 02-août-2019].
- [294] K. Kobayashi *et al.*, « Association of phosphorylation site of tau protein with neuronal apoptosis in Alzheimer's disease », *J. Neurol. Sci.*, vol. 208, n° 1, p. 17-24, avr. 2003.
- [295] C. d'Abramo, C. M. Acker, H. T. Jimenez, et P. Davies, « Tau passive immunotherapy in mutant P301L mice: antibody affinity versus specificity », *PLoS One*, vol. 8, n° 4, p. e62402, 2013.
- [296] K. C. Walls, R. R. Ager, V. Vasilevko, D. Cheng, R. Medeiros, et F. M. LaFerla, « p-Tau immunotherapy reduces soluble and insoluble tau in aged 3xTg-AD mice », *Neurosci. Lett.*, vol. 575, p. 96-100, juill. 2014.
- [297] A. Boutajangout, J. Ingadottir, P. Davies, et E. M. Singurdsson, « Passive immunization targeting pathological phospho-tau protein in a mouse model reduces functional decline and clears tau aggregates from the brain », *J. Neurochem.*, vol. 118, n° 4, p. 658-667, août 2011.

- [298] J.-P. Courade *et al.*, « Epitope determines efficacy of therapeutic anti-Tau antibodies in a functional assay with human Alzheimer Tau », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 136, n° 5, p. 729-745, 2018.
- [299] L. M. Smith, M. P. Coffey, A. C. Klaver, et D. A. Loeffler, « Intravenous immunoglobulin products contain specific antibodies to recombinant human tau protein », *Int. Immunopharmacol.*, vol. 16, n° 4, p. 424-428, août 2013.
- [300] P. Szabo, N. Relkin, et M. E. Weksler, « Natural human antibodies to amyloid beta peptide », *Autoimmun. Rev.*, vol. 7, n° 6, p. 415-420, juin 2008.
- [301] A. C. Klaver, J. M. Finke, J. Digambaranath, M. Balasubramaniam, et D. A. Loeffler, « Antibody concentrations to Abeta1-42 monomer and soluble oligomers in untreated and antibody-antigen-dissociated intravenous immunoglobulin preparations », *Int. Immunopharmacol.*, vol. 10, n° 1, p. 115-119, janv. 2010.
- [302] J. Moreth, C. Mavoungou, et K. Schindowski, « Passive anti-amyloid immunotherapy in Alzheimer's disease: What are the most promising targets? », *Immun. Ageing A*, vol. 10, p. 18, mai 2013.
- [303] S. Cattepoel *et al.*, « Intravenous Immunoglobulin Binds Beta Amyloid and Modifies Its Aggregation, Neurotoxicity and Microglial Phagocytosis In Vitro », *PLoS ONE*, vol. 8, n° 5, mai 2013.
- [304] T. Taniguchi *et al.*, « Effects of different anti-tau antibodies on tau fibrillogenesis: RTA-1 and RTA-2 counteract tau aggregation », *FEBS Lett.*, vol. 579, n° 6, p. 1399-1404, févr. 2005.
- [305] B. Solomon, « Intravenous immunoglobulin and Alzheimer's disease immunotherapy », *Curr. Opin. Mol. Ther.*, vol. 9, n° 1, p. 79-85, févr. 2007.
- [306] K. Balakrishnan, L.-C. Andrei-Selmer, T. Selmer, M. Bacher, et R. Dodel, « Comparison of intravenous immunoglobulins for naturally occurring autoantibodies against amyloid-beta », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 20, n° 1, p. 135-143, 2010.
- [307] N. R. Relkin *et al.*, « A phase 3 trial of IV immunoglobulin for Alzheimer disease », *Neurology*, vol. 88, n° 18, p. 1768-1775, mai 2017.
- [308] J. Liu et L.-N. Wang, « Intravenous immunoglobulins for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: A systematic review with meta-analysis », *Expert Rev. Neurother.*, vol. 19, n° 6, p. 475-480, juin 2019.
- [309] J. W. Kinney, S. M. Bemiller, A. S. Murtishaw, A. M. Leisgang, A. M. Salazar, et B. T. Lamb, « Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease », *Alzheimers Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 4, p. 575-590, sept. 2018.
- [310] J. Lagarde, M. Sarazin, et M. Bottlaender, « In vivo PET imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease », *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996*, vol. 125, n° 5, p. 847-867, mai 2018.
- [311] D. H. Cribbs *et al.*, « Extensive innate immune gene activation accompanies brain aging, increasing vulnerability to cognitive decline and neurodegeneration: a microarray study », *J. Neuroinflammation*, vol. 9, p. 179, juill. 2012.
- [312] D. Knezevic et R. Mizrahi, « Molecular imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment », *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 80, n° Pt B, p. 123-131, janv. 2018.

- [313] B. Janssen *et al.*, « Imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease, multiple sclerosis and stroke: Recent developments in positron emission tomography », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1862, n° 3, p. 425-441, 2016.
- [314] J. Rogers, J. Luber-Narod, S. D. Styren, et W. H. Civin, « Expression of immune system-associated antigens by cells of the human central nervous system: relationship to the pathology of Alzheimer's disease », *Neurobiol. Aging*, vol. 9, n° 4, p. 339-349, août 1988.
- [315] W. S. Griffin *et al.*, « Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 86, n° 19, p. 7611-7615, oct. 1989.
- [316] P. L. McGeer et E. G. McGeer, « NSAIDs and Alzheimer disease: epidemiological, animal model and clinical studies », *Neurobiol. Aging*, vol. 28, n° 5, p. 639-647, mai 2007.
- [317] M. Miguel-Álvarez *et al.*, « Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a treatment for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of treatment effect », *Drugs Aging*, vol. 32, n° 2, p. 139-147, févr. 2015.
- [318] M. Simons *et al.*, « Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial », *Ann. Neurol.*, vol. 52, n° 3, p. 346-350, sept. 2002.
- [319] D. L. Sparks *et al.*, « Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results », *Arch. Neurol.*, vol. 62, n° 5, p. 753-757, mai 2005.
- [320] H. H. Feldman *et al.*, « Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe », *Neurology*, vol. 74, n° 12, p. 956-964, mars 2010.
- [321] AD2000 Collaborative Group *et al.*, « Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial », *Lancet Neurol.*, vol. 7, n° 1, p. 41-49, janv. 2008.
- [322] I. E. Jansen *et al.*, « Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk », *Nat. Genet.*, vol. 51, n° 3, p. 404-413, 2019.
- [323] A. Grieciuc *et al.*, « TREM2 Acts Downstream of CD33 in Modulating Microglial Pathology in Alzheimer's Disease », *Neuron*, juill. 2019.
- [324] P. Grammas, « Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease », *J. Neuroinflammation*, vol. 8, p. 26, mars 2011.
- [325] J. M. Rubio-Perez et J. M. Morillas-Ruiz, « A Review: Inflammatory Process in Alzheimer's Disease, Role of Cytokines », *Sci. World J.*, vol. 2012, avr. 2012.
- [326] M. A. Meraz-Ríos, D. Toral-Rios, D. Franco-Bocanegra, J. Villeda-Hernández, et V. Campos-Peña, « Inflammatory process in Alzheimer's Disease », *Front. Integr. Neurosci.*, vol. 7, p. 59, 2013.
- [327] G. Cappellano *et al.*, « Immunity and inflammation in neurodegenerative diseases », *Am. J. Neurodegener. Dis.*, vol. 2, n° 2, p. 89-107, juin 2013.
- [328] T. Wyss-Coray *et al.*, « Prominent neurodegeneration and increased plaque formation in complement-inhibited Alzheimer's mice », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 99, n° 16, p. 10837-10842, août 2002.

- [329] C. Nolte, T. Möller, T. Walter, et H. Kettenmann, « Complement 5a controls motility of murine microglial cells in vitro via activation of an inhibitory G-protein and the rearrangement of the actin cytoskeleton », *Neuroscience*, vol. 73, n° 4, p. 1091-1107, août 1996.
- [330] D. Davalos *et al.*, « ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo », *Nat. Neurosci.*, vol. 8, n° 6, p. 752-758, juin 2005.
- [331] P. L. McGeer, S. Itagaki, B. E. Boyes, et E. G. McGeer, « Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains », *Neurology*, vol. 38, n° 8, p. 1285-1291, août 1988.
- [332] P. Eikelenboom et F. C. Stam, « Immunoglobulins and complement factors in senile plaques. An immunoperoxidase study », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 57, n° 2-3, p. 239-242, 1982.
- [333] E. M. Blalock *et al.*, « Harnessing the power of gene microarrays for the study of brain aging and Alzheimer's disease: statistical reliability and functional correlation », *Ageing Res. Rev.*, vol. 4, n° 4, p. 481-512, nov. 2005.
- [334] A. Y. Lai et J. McLaurin, « Clearance of amyloid- $\beta$  peptides by microglia and macrophages: the issue of what, when and where », *Future Neurol.*, vol. 7, n° 2, p. 165-176, mars 2012.
- [335] S. E. Hickman, E. K. Allison, et J. El Khoury, « Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice », *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, vol. 28, n° 33, p. 8354-8360, août 2008.
- [336] J. G. Sheng, X. Q. Zhou, R. E. Mrazek, et W. S. T. Griffin, « Progressive Neuronal Injury Associated with Amyloid Plaque Formation in Alzheimer Disease », *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 57, n° 7, p. 714-717, juill. 1998.
- [337] L. Meda *et al.*, « Activation of microglial cells by beta-amyloid protein and interferon-gamma », *Nature*, vol. 374, n° 6523, p. 647-650, avr. 1995.
- [338] A. Michelucci, T. Heurtaux, L. Grandbarbe, E. Morga, et P. Heuschling, « Characterization of the microglial phenotype under specific pro-inflammatory and anti-inflammatory conditions: Effects of oligomeric and fibrillar amyloid-beta », *J. Neuroimmunol.*, vol. 210, n° 1-2, p. 3-12, mai 2009.
- [339] G. Krabbe *et al.*, « Functional impairment of microglia coincides with Beta-amyloid deposition in mice with Alzheimer-like pathology », *PLoS One*, vol. 8, n° 4, p. e60921, 2013.
- [340] R. A. Quintanilla, D. I. Orellana, C. González-Billault, et R. B. Maccioni, « Interleukin-6 induces Alzheimer-type phosphorylation of tau protein by deregulating the cdk5/p35 pathway », *Exp. Cell Res.*, vol. 295, n° 1, p. 245-257, avr. 2004.
- [341] S. H. Baik, S. Kang, S. M. Son, et I. Mook-Jung, « Microglia contributes to plaque growth by cell death due to uptake of amyloid  $\beta$  in the brain of Alzheimer's disease mouse model », *Glia*, vol. 64, n° 12, p. 2274-2290, 2016.
- [342] T. R. Jay *et al.*, « TREM2 deficiency eliminates TREM2+ inflammatory macrophages and ameliorates pathology in Alzheimer's disease mouse models », *J. Exp. Med.*, vol. 212, n° 3, p. 287-295, mars 2015.
- [343] V. H. Perry, J. A. R. Nicoll, et C. Holmes, « Microglia in neurodegenerative disease », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 6, n° 4, p. 193-201, avr. 2010.

- [344] C. Holmes *et al.*, « Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease », *Neurology*, vol. 73, n° 10, p. 768-774, sept. 2009.
- [345] E. Zotova, J. A. Nicoll, R. Kalaria, C. Holmes, et D. Boche, « Inflammation in Alzheimer's disease: relevance to pathogenesis and therapy », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 2, n° 1, p. 1, janv. 2010.
- [346] F. L. Heppner, R. M. Ransohoff, et B. Becher, « Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 16, n° 6, p. 358-372, juin 2015.
- [347] V. H. Perry et C. Holmes, « Microglial priming in neurodegenerative disease », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 10, n° 4, p. 217-224, avr. 2014.
- [348] C. Holmes, C. Cunningham, E. Zotova, D. Culliford, et V. H. Perry, « Proinflammatory cytokines, sickness behavior, and Alzheimer disease », *Neurology*, vol. 77, n° 3, p. 212-218, juill. 2011.
- [349] J.-Q. Shi *et al.*, « Cognitive improvement with intrathecal administration of infliximab in a woman with Alzheimer's disease », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 59, n° 6, p. 1142-1144, juin 2011.
- [350] J. Butchart *et al.*, « Etanercept in Alzheimer disease », *Neurology*, vol. 84, n° 21, p. 2161-2168, mai 2015.
- [351] J. A. Lansita, K. M. Mease, H. Qiu, T. Yednock, S. Sankaranarayanan, et S. Kramer, « Nonclinical Development of ANX005: A Humanized Anti-C1q Antibody for Treatment of Autoimmune and Neurodegenerative Diseases », *Int. J. Toxicol.*, vol. 36, n° 6, p. 449-462, déc. 2017.
- [352] W. M. Pardridge, « Blood-brain barrier endogenous transporters as therapeutic targets: a new model for small molecule CNS drug discovery », *Expert Opin. Ther. Targets*, vol. 19, n° 8, p. 1059-1072, 2015.
- [353] M. E. Benoit, M. X. Hernandez, M. L. Dinh, F. Benavente, O. Vasquez, et A. J. Tenner, « C1q-induced LRP1B and GPR6 proteins expressed early in Alzheimer disease mouse models, are essential for the C1q-mediated protection against amyloid- $\beta$  neurotoxicity », *J. Biol. Chem.*, vol. 288, n° 1, p. 654-665, janv. 2013.
- [354] M. Sárvári *et al.*, « Inhibition of C1q-beta-amyloid binding protects hippocampal cells against complement mediated toxicity », *J. Neuroimmunol.*, vol. 137, n° 1-2, p. 12-18, avr. 2003.
- [355] H. Zheng, B. Cheng, Y. Li, X. Li, X. Chen, et Y.-W. Zhang, « TREM2 in Alzheimer's Disease: Microglial Survival and Energy Metabolism », *Front. Aging Neurosci.*, vol. 10, p. 395, 2018.
- [356] « Antibodies Against Microglial Receptors TREM2 and CD33 Head to Trials | ALZFORUM ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/antibodies-against-microglial-receptors-trem2-and-cd33-head-trials>. [Consulté le: 05-août-2019].
- [357] S. Alves *et al.*, « Interleukin-2 improves amyloid pathology, synaptic failure and memory in Alzheimer's disease mice », *Brain J. Neurol.*, vol. 140, n° 3, p. 826-842, 01 2017.
- [358] I. Gotsman, N. Grabie, R. Dacosta, G. Sukhova, A. Sharpe, et A. H. Lichtman, « Proatherogenic immune responses are regulated by the PD-1/PD-L pathway in mice », *J. Clin. Invest.*, vol. 117, n° 10, p. 2974-2982, oct. 2007.

- [359] C. L. Pittet, J. Newcombe, J. P. Antel, et N. Arbour, « The majority of infiltrating CD8 T lymphocytes in multiple sclerosis lesions is insensitive to enhanced PD-L1 levels on CNS cells », *Glia*, vol. 59, n° 5, p. 841-856, mai 2011.
- [360] L. Carter *et al.*, « PD-1:PD-L inhibitory pathway affects both CD4(+) and CD8(+) T cells and is overcome by IL-2 », *Eur. J. Immunol.*, vol. 32, n° 3, p. 634-643, 2002.
- [361] B. T. Fife *et al.*, « Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal », *Nat. Immunol.*, vol. 10, n° 11, p. 1185-1192, nov. 2009.
- [362] K. Baruch *et al.*, « PD-1 immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease », *Nat. Med.*, vol. 22, n° 2, p. 135-137, févr. 2016.
- [363] N. Rosenzweig *et al.*, « PD-1/PD-L1 checkpoint blockade harnesses monocyte-derived macrophages to combat cognitive impairment in a tauopathy mouse model », *Nat. Commun.*, vol. 10, n° 1, p. 465, 28 2019.
- [364] A. Deczkowska et M. Schwartz, « Targeting neuro-immune communication in neurodegeneration: Challenges and opportunities », *J. Exp. Med.*, vol. 215, n° 11, p. 2702-2704, nov. 2018.
- [365] W. Dai, O. L. Lopez, O. T. Carmichael, J. T. Becker, L. H. Kuller, et H. M. Gach, « Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging », *Radiology*, vol. 250, n° 3, p. 856-866, mars 2009.
- [366] J. C. C. Hernández *et al.*, « Neutrophil adhesion in brain capillaries reduces cortical blood flow and impairs memory function in Alzheimer's disease mouse models », *Nat. Neurosci.*, vol. 22, n° 3, p. 413, mars 2019.
- [367] K. R. Duffy, W. M. Pardridge, et R. G. Rosenfeld, « Human blood-brain barrier insulin-like growth factor receptor », *Metabolism.*, vol. 37, n° 2, p. 136-140, févr. 1988.
- [368] Y. Uchida *et al.*, « Quantitative targeted absolute proteomics of human blood-brain barrier transporters and receptors », *J. Neurochem.*, vol. 117, n° 2, p. 333-345, avr. 2011.
- [369] A. Muruganandam, J. Tanha, S. Narang, et D. Stanimirovic, « Selection of phage-displayed llama single-domain antibodies that transmigrate across human blood-brain barrier endothelium », *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 16, n° 2, p. 240-242, févr. 2002.
- [370] W. A. Banks, B. Terrell, S. A. Farr, S. M. Robinson, N. Nonaka, et J. E. Morley, « Passage of amyloid beta protein antibody across the blood-brain barrier in a mouse model of Alzheimer's disease », *Peptides*, vol. 23, n° 12, p. 2223-2226, déc. 2002.
- [371] B. Spencer et E. Masliah, « Immunotherapy for Alzheimer's disease: past, present and future », *Front. Aging Neurosci.*, vol. 6, juin 2014.
- [372] J. Niewoehner *et al.*, « Increased brain penetration and potency of a therapeutic antibody using a monovalent molecular shuttle », *Neuron*, vol. 81, n° 1, p. 49-60, janv. 2014.
- [373] J. M. Finke, K. R. Ayres, R. P. Brisbin, H. A. Hill, E. E. Wing, et W. A. Banks, « Antibody blood-brain barrier efflux is modulated by glycan modification », *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.*, vol. 1861, n° 9, p. 2228-2239, sept. 2017.

- [374] T. Li, D. J. DiLillo, S. Bournazos, J. P. Giddens, J. V. Ravetch, et L.-X. Wang, « Modulating IgG effector function by Fc glycan engineering », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 114, n° 13, p. 3485-3490, 28 2017.
- [375] S. Sirsi et M. Borden, « Microbubble Compositions, Properties and Biomedical Applications », *Bubble Sci. Eng. Technol.*, vol. 1, n° 1-2, p. 3-17, nov. 2009.
- [376] V. Krishna, F. Sammartino, et A. Rezai, « A Review of the Current Therapies, Challenges, and Future Directions of Transcranial Focused Ultrasound Technology: Advances in Diagnosis and Treatment », *JAMA Neurol.*, vol. 75, n° 2, p. 246-254, févr. 2018.
- [377] G. Leinenga et J. Götz, « Safety and Efficacy of Scanning Ultrasound Treatment of Aged APP23 Mice », *Front. Neurosci.*, vol. 12, p. 55, 2018.
- [378] A. Lathuilière, N. Mach, et B. L. Schneider, « Encapsulated cellular implants for recombinant protein delivery and therapeutic modulation of the immune system », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 16, n° 5, p. 10578-10600, mai 2015.
- [379] A. Lathuilière et B. L. Schneider, « Un implant bioactif pour prévenir la maladie d'Alzheimer », *médecine/sciences*, vol. 33, n° 1, p. 81-84, janv. 2017.
- [380] A. Lathuilière, S. Cosson, M. P. Lutolf, B. L. Schneider, et P. Aebischer, « A high-capacity cell macroencapsulation system supporting the long-term survival of genetically engineered allogeneic cells », *Biomaterials*, vol. 35, n° 2, p. 779-791, janv. 2014.
- [381] A. Lathuilière *et al.*, « A subcutaneous cellular implant for passive immunization against amyloid- $\beta$  reduces brain amyloid and tau pathologies », *Brain J. Neurol.*, vol. 139, n° Pt 5, p. 1587-1604, 2016.
- [382] E. Giacobini et G. Gold, « Alzheimer disease therapy--moving from amyloid- $\beta$  to tau », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 9, n° 12, p. 677-686, déc. 2013.
- [383] F. M. LaFerla et K. N. Green, « Animal models of Alzheimer disease », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 2, n° 11, nov. 2012.
- [384] K. R. Zahs et K. H. Ashe, « “Too much good news” - are Alzheimer mouse models trying to tell us how to prevent, not cure, Alzheimer's disease? », *Trends Neurosci.*, vol. 33, n° 8, p. 381-389, août 2010.
- [385] J. J. Sabbagh, J. W. Kinney, et J. L. Cummings, « Animal systems in the development of treatments for Alzheimer's disease: challenges, methods, and implications », *Neurobiol. Aging*, vol. 34, n° 1, p. 169-183, janv. 2013.
- [386] H. Sasaguri *et al.*, « APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies », *EMBO J.*, vol. 36, n° 17, p. 2473-2487, sept. 2017.
- [387] M. B. Podlisny, D. R. Tolan, et D. J. Selkoe, « Homology of the amyloid beta protein precursor in monkey and human supports a primate model for beta amyloidosis in Alzheimer's disease », *Am. J. Pathol.*, vol. 138, n° 6, p. 1423-1435, juin 1991.
- [388] N. Oikawa, N. Kimura, et K. Yanagisawa, « Alzheimer-type tau pathology in advanced aged nonhuman primate brains harboring substantial amyloid deposition », *Brain Res.*, vol. 1315, p. 137-149, févr. 2010.
- [389] S. Oddo *et al.*, « Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction », *Neuron*, vol. 39, n° 3, p. 409-421, juill. 2003.



- [390] E. Leung, L. Guo, J. Bu, M. Maloof, J. El Khoury, et C. Geula, « Microglia activation mediates fibrillar amyloid- $\beta$  toxicity in the aged primate cortex », *Neurobiol. Aging*, vol. 32, n° 3, p. 387-397, mars 2011.
- [391] C. Geula, C. K. Wu, D. Saroff, A. Lorenzo, M. Yuan, et B. A. Yankner, « Aging renders the brain vulnerable to amyloid beta-protein neurotoxicity », *Nat. Med.*, vol. 4, n° 7, p. 827-831, juill. 1998.
- [392] T. Kondo *et al.*, « Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A $\beta$  and differential drug responsiveness », *Cell Stem Cell*, vol. 12, n° 4, p. 487-496, avr. 2013.
- [393] A. Ochalek *et al.*, « Neurons derived from sporadic Alzheimer's disease iPSCs reveal elevated TAU hyperphosphorylation, increased amyloid levels, and GSK3B activation », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 9, n° 1, p. 90, déc. 2017.
- [394] I. Espuny-Camacho *et al.*, « Hallmarks of Alzheimer's Disease in Stem-Cell-Derived Human Neurons Transplanted into Mouse Brain », *Neuron*, vol. 93, n° 5, p. 1066-1081.e8, mars 2017.
- [395] S. H. Choi *et al.*, « A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease », *Nature*, vol. 515, n° 7526, p. 274-278, nov. 2014.
- [396] E. Tarragon *et al.*, « Octodon degus: a model for the cognitive impairment associated with Alzheimer's disease », *CNS Neurosci. Ther.*, vol. 19, n° 9, p. 643-648, sept. 2013.
- [397] R. Castro-Fuentes et R. Socas-Pérez, « Octodon Degus: A Strong Attractor for Alzheimer Research », *Basic Clin. Neurosci.*, vol. 4, n° 1, p. 91-96, 2013.
- [398] S. M. Landau *et al.*, « Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline », *Ann. Neurol.*, vol. 72, n° 4, p. 578-586, oct. 2012.
- [399] B. Dubois *et al.*, « Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria », *Lancet Neurol.*, vol. 13, n° 6, p. 614-629, juin 2014.
- [400] A. De Vos *et al.*, « C-terminal neurogranin is increased in cerebrospinal fluid but unchanged in plasma in Alzheimer's disease », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 11, n° 12, p. 1461-1469, déc. 2015.
- [401] B. Olsson *et al.*, « CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis », *Lancet Neurol.*, vol. 15, n° 7, p. 673-684, juin 2016.
- [402] J. Dumurgier *et al.*, « Cerebrospinal fluid PKR level predicts cognitive decline in Alzheimer's disease », *PloS One*, vol. 8, n° 1, p. e53587, 2013.
- [403] S. Gourmaud *et al.*, « Increased levels of cerebrospinal fluid JNK3 associated with amyloid pathology: links to cognitive decline », *J. Psychiatry Neurosci. JPN*, vol. 40, n° 3, p. 151-161, mai 2015.
- [404] A. Brinkmalm *et al.*, « SNAP-25 is a promising novel cerebrospinal fluid biomarker for synapse degeneration in Alzheimer's disease », *Mol. Neurodegener.*, vol. 9, p. 53, nov. 2014.
- [405] M. I. Kester *et al.*, « Cerebrospinal fluid VILIP-1 and YKL-40, candidate biomarkers to diagnose, predict and monitor Alzheimer's disease in a memory clinic cohort », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 7, n° 1, p. 59, sept. 2015.

- [406] Y. Shen *et al.*, « Increased Plasma Beta-Secretase 1 May Predict Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in Individuals With Mild Cognitive Impairment », *Biol. Psychiatry*, vol. 83, n° 5, p. 447-455, 01 2018.
- [407] S. E. Schindler *et al.*, « High-precision plasma  $\beta$ -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis », *Neurology*, août 2019.
- [408] J. A. van de Kreeke *et al.*, « Optical coherence tomography angiography in preclinical Alzheimer's disease », *Br. J. Ophthalmol.*, mai 2019.
- [409] C. for D. E. and Research, « Alzheimer's Disease: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry », *U.S. Food and Drug Administration*, 25-mars-2019. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/alzheimers-disease-developing-drugs-treatment-guidance-industry>. [Consulté le: 05-août-2019].
- [410] E. McDade et R. J. Bateman, « Stop Alzheimer's before it starts », *Nature*, vol. 547, n° 7662, p. 153-155, 12 2017.
- [411] R. J. Bateman *et al.*, « Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, n° 9, p. 795-804, août 2012.
- [412] L. Lannfelt *et al.*, « Perspectives on future Alzheimer therapies: amyloid- $\beta$  protofibrils - a new target for immunotherapy with BAN2401 in Alzheimer's disease », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 6, n° 2, p. 16, 2014.
- [413] J. Hardy et D. J. Selkoe, « The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics », *Science*, vol. 297, n° 5580, p. 353-356, juill. 2002.
- [414] C. H. van Dyck, « Anti-Amyloid- $\beta$  Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise », *Biol. Psychiatry*, vol. 83, n° 4, p. 311-319, 15 2018.
- [415] J. O. Rinne *et al.*, « 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study », *Lancet Neurol.*, vol. 9, n° 4, p. 363-372, avr. 2010.
- [416] S. Ostrowitzki *et al.*, « Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab », *Arch. Neurol.*, vol. 69, n° 2, p. 198-207, févr. 2012.
- [417] J. Cummings et N. Fox, « Defining Disease Modifying Therapy for Alzheimer's Disease », *J. Prev. Alzheimers Dis.*, vol. 4, n° 2, p. 109-115, 2017.
- [418] « Alzheimer's Clinical Trials Consortium Selects Elenbecestat and BAN2401 for Upcoming Clinical Studies on Prevention of Alzheimer's Disease - May 13, 2019 ». [En ligne]. Disponible sur: <http://eisai.mediaroom.com/2019-05-13-Alzheimers-Clinical-Trials-Consortium-Selects-Elenbecestat-and-BAN2401-for-Upcoming-Clinical-Studies-on-Prevention-of-Alzheimers-Disease>. [Consulté le: 05-août-2019].
- [419] R. J. Bateman *et al.*, « Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 3, n° 1, p. 1, janv. 2011.
- [420] R. J. Bateman *et al.*, « The DIAN-TU Next Generation Alzheimer's prevention trial: adaptive design and disease progression model », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, vol. 13, n° 1, p. 8-19, janv. 2017.
- [421] P. N. Tariot *et al.*, « The Alzheimer's Prevention Initiative Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease Trial: A study of crenezumab versus placebo in preclinical PSEN1 E280A mutation

carriers to evaluate efficacy and safety in the treatment of autosomal-dominant Alzheimer's disease, including a placebo-treated noncarrier cohort », *Alzheimers Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 4, p. 150-160, mars 2018.

- [422] E. M. Reiman *et al.*, « Alzheimer's Prevention Initiative: a plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments », *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 26 Suppl 3, p. 321-329, 2011.
- [423] C. Lopez Lopez *et al.*, « The Alzheimer's Prevention Initiative Generation Program: Study design of two randomized controlled trials for individuals at risk for clinical onset of Alzheimer's disease », *Alzheimers Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 5, p. 216-227, juin 2019.
- [424] R. C. Green *et al.*, « Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, n° 3, p. 245-254, juill. 2009.
- [425] R. A. Sperling *et al.*, « The A4 study: stopping AD before symptoms begin? », *Sci. Transl. Med.*, vol. 6, n° 228, p. 228fs13, mars 2014.
- [426] D. C. Hsu et G. A. Marshall, « Primary and Secondary Prevention Trials in Alzheimer Disease: Looking Back, Moving Forward », *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 14, n° 4, p. 426-440, 2017.

## **Annexes**

---

## **Annexe 1**

---

### **Les stades de la maladie d'Alzheimer**

## Les stades de la maladie d'Alzheimer

Les différents stades de la maladie d'Alzheimer sont divisés de différentes façons par différents chercheurs. On distingue souvent trois stades de démence :

- déclin cognitif léger,
- déclin modéré,
- déclin sévère.

De nombreux médecins préfèrent utiliser un découpage plus granulaire : l'échelle de détérioration globale (GDS pour *Global Deterioration Scale*) ou échelle de Reisberg. Elle définit sept stades de déclin des capacités du patient atteint de la maladie d'Alzheimer.

L'échelle de Reisberg permet aux professionnels de santé de déterminer plus précisément le traitement et la prise en charge les plus adaptés pour le malade d'Alzheimer et ses aidants familiaux.

Diagnostic	Stade	Symptômes
Pas de démence	<b>Stade 1 : Pas de déclin cognitif</b>	À ce stade, la personne n'éprouve pas de difficultés dans la vie quotidienne. <b>Elle ne présente aucun symptôme de la maladie d'Alzheimer</b> : ni pertes de mémoire, ni changements de comportement caractéristiques de la maladie.
Pas de démence	<b>Stade 2 : Déclin cognitif très léger</b>	Ce stade décrit les pertes de mémoire normales associées avec le vieillissement : <ul style="list-style-type: none"> <li>- oublier des noms,</li> <li>- ne plus se souvenir où l'on a laissé ses clés.</li> </ul> <p>Les aidants familiaux ne remarquent généralement pas ces très légers déficits cognitifs.</p> <p><b>Ce stade s'inscrit dans l'échelle de Reisberg, même s'il ne s'agit pas encore de la maladie d'Alzheimer.</b> Ces symptômes précèdent néanmoins souvent un déclin cognitif plus important.</p>

Diagnostic	Stade	Symptômes
Pas de démence	<p align="center"><b>Stade 3 : Déclin cognitif léger</b></p>	<p>Lorsque les pertes de mémoire et les troubles cognitifs deviennent plus fréquents et commencent à être remarqués par les aidants, la personne atteint ce qu'on appelle le stade du « déficit cognitif léger ».</p> <p>Les symptômes souvent observés sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pertes de mémoire plus fréquentes,</li> <li>- légère difficulté à se concentrer,</li> <li>- baisse de performance,</li> <li>- difficulté à trouver les bons mots,</li> <li>- répétitions verbales,</li> <li>- tendance à s'égarer plus souvent.</li> </ul> <p><b>Il s'agit d'une phase intermédiaire entre l'oubli bénin et la maladie d'Alzheimer.</b></p> <p>Ce stade dure en moyenne <b>sept ans</b> jusqu'à l'apparition de la démence.</p>
Stade léger	<p align="center"><b>Stade 4 : Déclin cognitif modéré</b></p>	<p>À ce point, la personne présente clairement des signes de déficit mental et cognitif, indiquant <b>un début de démence ou de maladie d'Alzheimer.</b></p> <p>Les symptômes mentionnés au stade 3 se renforcent :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- déclin de la mémoire des événements récents,</li> <li>- difficultés à se concentrer,</li> <li>- difficultés à conduire ou à se rendre seul quelque part,</li> <li>- difficultés à gérer ses finances,</li> <li>- difficultés à accomplir précisément des tâches complexes.</li> </ul> <p>Les aidants doivent faire attention aux signes d'alerte suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- déni de ces symptômes de la maladie d'Alzheimer,</li> <li>- retrait social,</li> <li>- manque de réactivité,</li> <li>- humeur maussade...</li> </ul> <p>À ce stade, le médecin peut détecter des problèmes cognitifs lors de l'examen du patient.</p> <p>Durée moyenne : <b>deux ans.</b></p>

Diagnostic	Stade	Symptômes
Stade modéré	<b>Stade 5 : Déclin cognitif relativement grave</b>	<p><b>À partir de ce stade de la maladie d'Alzheimer, le patient risque de ne plus être capable de s'acquitter normalement des tâches du quotidien.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- il a ainsi besoin d'aide pour se laver, s'habiller, préparer les repas,</li> <li>- les problèmes de mémoire sont de plus en plus sérieux et touchent des aspects importants de la vie : le patient peut oublier son adresse, son numéro de téléphone, le jour ou l'endroit où il se trouve.</li> </ul> <p>Durée moyenne : <b>un an et demi.</b></p>
Stade modéré	<b>Stade 6 : Déclin cognitif grave</b>	<p>Ce stade se caractérise par un <b>besoin d'aide accru du patient atteint de la maladie d'Alzheimer</b>, même pour effectuer des tâches simples du quotidien : s'habiller, manger, utiliser les toilettes et assurer son hygiène corporelle.</p> <p>Autres symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- troubles du sommeil,</li> <li>- incontinence,</li> <li>- plus grande difficulté à parler,</li> <li>- difficulté à compter jusqu'à 10 ou à finir une tâche,</li> <li>- changements de la personnalité : paranoïa, hallucinations, compulsions, anxiété, agitation...</li> <li>- oubli des noms des proches et très mauvaise mémoire des événements récents,</li> <li>- difficultés à reconnaître des proches.</li> </ul> <p>Durée moyenne : <b>deux ans et demi.</b></p>
Stade avancé	<b>Stade 7 : Déclin cognitif très grave</b>	<p><b>À ce stade, le patient n'est pratiquement plus capable de parler ou de communiquer.</b></p> <p>Il a besoin d'aide pour presque toutes les activités du quotidien.</p> <p>Il perd souvent ses capacités psychomotrices, par exemple la marche.</p> <p>Durée moyenne : <b>deux ans et demi.</b></p>

*Source : Reisberg et al., « The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia ». Am J Psychiatry. 1982 Sep;139(9):1136-9.*



## **Annexe 2**

---

### **Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer d'après le NINCDS-ADRDA**

# Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer d'après le NINCDS-ADRDA

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :
  - syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
  - déficit d'au moins deux fonctions cognitives
  - altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
  - absence de trouble de conscience
  - survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
  - en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs
2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :
  - la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
  - la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
  - une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
  - le résultat aux examens standards suivants :
    - normalité du liquide céphalo-rachidien
    - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
    - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive
3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :
  - période de plateaux au cours de l'évolution
  - présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
  - crises comitiales aux stades tardifs
  - scanner cérébral normal pour l'âge
4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :
  - début brutal
  - déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
  - crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie
5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :
  - peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
  - peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
  - et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.
6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :
  - les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
  - et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

## **Annexe 3**

---

### **Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer d'après le DSM-IV**

## Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer d'après le DSM-IV

- A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :
1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;
  2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
    - a. aphasie (perturbation du langage)
    - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
    - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
    - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).
- B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.
- C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.
- D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :
1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
  2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
  3. à des affections induites par une substance.
- E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.
- F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

**Sans perturbation du comportement** : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

**Avec perturbation du comportement** : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

**À début précoce** : si le début se situe à 65 ans ou avant.

**À début tardif** : si le début se situe après 65 ans.

## **Annexe 4**

---

### **Echelle MMSE**



# Mini mental state examination

## MMSE version consensuelle du GRECO

Le MMSE est un outil d'évaluation global des fonctions cognitives, conçu pour un dépistage rapide des déficits cognitifs.

Il ne peut être utilisé comme seul test diagnostique d'une maladie d'Alzheimer.

Selon les recommandations de l'ANAES (2000), tous âges et tous niveaux socio-culturels confondus, le seuil le plus discriminant est 24.

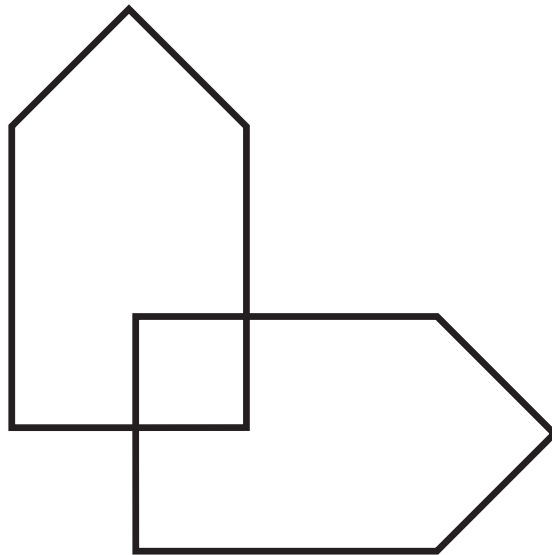
L'âge et le niveau socio-culturel du patient doivent être pris en considération, de même que l'état affectif et le niveau de vigilance, pour l'interprétation des résultats.

- Folstein MF, Folstein SE, McHugh P. R. "Mini mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr Res 1975 ; 12 : 189-198.
- ANAES. Recommandations pratiques pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer. 2000.
- Derouesné C. et al. Le Mini-mental state examination (MMSE) : un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Press Méd 1999 ; 40 : 922-935.





**FERMEZ LES YEUX**



MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)



## CONSIGNES DE PASSATION ET DE COTATION DU MMSE

Ces consignes de passation et de cotation ont été élaborées de manière consensuelle en 1998 par le GRECO (Groupe de Recherche et d'Évaluation des fonctions Cognitives).

Il est essentiel d'examiner le sujet dans le calme et de lui donner un temps suffisant pour les réponses. Il ne faut pas hésiter à renforcer positivement les bonnes réponses et à minimiser les erreurs.

### ORIENTATION

(Questions 1 à 10)

#### Orientation dans le temps

Pour ces items, seules les réponses exactes sont prises en compte. Cependant, lors de changements de saison ou de mois, permettre au sujet de corriger une réponse erronée en lui demandant : "Êtes-vous sûr ?". Si le sujet donne 2 réponses (lundi ou mardi), lui demander de choisir et ne tenir compte que de la réponse définitive.

Cotation : chaque réponse juste vaut un point.

#### Orientation dans l'espace

Pour tous ces items, n'accepter que la réponse exacte.

Chaque réponse juste vaut un point. Accorder un délai maximum de 10 secondes.

### APPRENTISSAGE

(Questions 11 à 13)

Donner les 3 mots groupés, 1 par seconde, face au malade, en articulant bien. Accorder 20 secondes pour la réponse.

Compter 1 point par mot répété correctement au premier essai.

Si le sujet ne répète pas les 3 mots au premier essai, les redonner jusqu'à ce qu'ils soient répétés correctement dans la limite de 6 essais.

En effet, l'épreuve de rappel ne peut être analysée que si les 3 mots ont été enregistrés.

### ATTENTION ET CALCUL

(Questions 14 à 18)

Il est permis d'aider le patient en lui présentant la première soustraction.

"100 - 7 combien cela fait-il ?" et ensuite : "Continuez."

On arrête après 5 soustractions et on compte 1 point par soustraction exacte c'est-à-dire lorsque le pas de 7 est respecté quelle que soit la réponse précédente ; ex : 100, 92, 85 le point n'est pas accordé pour la première soustraction mais il l'est pour la seconde. Si le sujet demande, en cours de tâche, "combien faut-il retirer ?" il n'est pas admis de répéter la consigne ("continuez comme avant"). S'il paraît, néanmoins, indispensable de redonner la consigne, il faut repartir de la consigne initiale ("comptez à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois"). Lorsque le sujet ne peut ou ne veut effectuer les cinq soustractions, il est nécessaire, pour maintenir le principe d'une tâche interférente, de lui demander d'épeler le mot MONDE à l'envers ("Pouvez-vous épeler le mot MONDE à l'envers en commençant par la dernière lettre ?") (toutefois, lorsque le patient a des difficultés manifestes dans le compte à rebours, il est préférable de lui demander d'épeler le mot MONDE à l'endroit avant de lui demander de l'épeler à l'envers pour le remettre en confiance). Dans cette épreuve, le nombre de lettres placées successivement dans un ordre correct est compté (exemple : EDMON = 2).

Le GRECO recommande de systématiquement faire passer cette épreuve, même si le compte à rebours est correct.

Dans tous les cas, le résultat n'est pas pris en compte pour le score total.

### RAPPEL

(Questions 19 à 21)

Accorder 10 secondes pour répondre. Compter 1 point par mot correctement restitué.

### LANGAGE

(Questions 22 à 29)

### PRAXIES

(Question 30)

Il faut montrer un crayon et non un stylo ou un stylo à bille. Aucune réponse autre que crayon n'est admise (1 point).

Le sujet ne doit pas prendre les objets en main.

#### Répétition

La phrase doit être prononcée lentement, à haute voix, face au malade. Si le patient dit ne pas avoir entendu, ne pas répéter la phrase (si l'examineur a un doute, il peut être admis de vérifier en répétant la phrase à la fin du test).

Ne compter 1 point que si la répétition est absolument correcte.

#### Compréhension orale

Compter 1 point par item correctement exécuté.

Si le sujet s'arrête et demande ce qu'il doit faire, il ne faut pas répéter la consigne, mais dire "faites ce que je vous ai dit de faire".

#### Compréhension du langage écrit

Compter 1 point si l'ordre est exécuté.

Le point n'est accordé que si le sujet ferme les yeux. Il n'est pas accordé s'il se contente de lire la phrase.

#### Dessin et langage écrit

Dessin : compter 1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur 2 côtés différents.

On peut autoriser plusieurs essais et accorder un temps d'une minute.

Phrase : donner 1 point si la phrase comprend au minimum un sujet et un verbe, sans tenir compte des erreurs d'orthographe ou de syntaxe.

## **Annexe 5**

---

### **Score d'ischémie de Hachinski**

## Score d'ischémie de Hachinski

SCORE D'ISCHÉMIE		Malade
V.C. Hachinski et J. Marshall		Nom Prénom
Critères	Score	Inscrire le chiffre du score, si vrai
• Début brusque	2	
• Aggravation par paliers	1	
• Évolution fluctuante	2	
• Confusion nocturne	1	
•• Conservation relative de la personnalité	1	
•• Dépression	1	
• Plaintes somatiques	1	
•• Labilité émotionnelle	1	
• Antécédents d'hypertension	1	
• Antécédents d'accident vasculaire cérébral	2	
•• Signes d'athérosclérose	1	
• Symptômes neurologiques focaux	2	
•• Signes neurologiques focaux à l'examen	2	
• = Fondé sur les données de l'annanèse. •• = Fondé sur l'examen neuro.		<b>Total</b>

Reporter le total sur l'échelle ci-dessous.

0—1—2—3—4	—5—6—7 —8—9—10—11—12—13—14—15—16—17	
Démence de type Alzheimer	Démence mixte	Démence par multi infarctus

*Source : Dr Lucien Mias, Long séjour - CH Mazamet d'après Maladie d'Alzheimer, IPSEN, 1985*

## **Annexe 6**

---

### **Echelle iADL**

## IADL: INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING (Echelle de LAWTON)

### Evaluation du niveau de dépendance dans les activités instrumentales de la vie quotidienne

#### 1. Aptitude à utiliser le téléphone

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
1. Se sert normalement du téléphone	1	
2. Compose quelques numéros très connus	1	
3. Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1	
4. N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0	
5. Incapable d'utiliser le téléphone	0	

#### 2. Courses

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
1. Fait les courses	1	
2. Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats)	0	
3. Doit être accompagné pour faire ses courses	0	
4. Complètement incapable de faire ses courses	0	

#### 3. Préparation des aliments

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
0. Non applicable, n'a jamais préparé de repas		
1. Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1	
2. Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0	
3. Réchauffe ou sert des repas qui sont préparés, ou prépare de façon inadéquate les repas	0	
4. Il est nécessaire de lui préparer les repas et de les lui servir	0	

#### 4. Entretien ménager

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
0. Non applicable, n'a jamais eu d'activités ménagères		
1. Entretien sa maison seul ou avec une aide occasionnelle	1	
2. Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que faire les lits, laver la vaisselle	1	
3. Effectue quelques tâches quotidiennes, mais ne peut maintenir un état de propreté normal	1	
4. A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien ménager	1	
5. Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	0	

#### 5. Blanchisserie

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
0. Non applicable, n'a jamais effectué de blanchisserie		
1. Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1	
2. Lave des petits articles (chaussettes, bas)	1	
3. Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0	

#### 6. Moyens de transport

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
1. Utilise les moyens de transports de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1	
2. Organise ses déplacements en taxi ou n'utilise aucun moyen de transport public	1	
3. Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un	1	
4. Déplacement limité en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0	

#### 7. Responsabilité à l'égard de son traitement

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
1. Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1	
2. Est responsable de la prise de ses médicaments si les doses ont été préparées à l'avance	0	
3. Est incapable de prendre seul ses médicaments même si ceux-ci ont été préparés à l'avance	0	

#### 8. Aptitude à manipuler l'argent

<i>Si 0, noter depuis quand</i>		Commentaires
0. Non applicable, n'a jamais manipulé d'argent		
1. Gère ses finances de façon autonome	1	
2. Se débrouille pour les achats quotidiens, mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque et les achats importants	1	
3. Incapable de manipuler l'argent	0	

<b>Total score IADL</b>	...../ 8
<b>Nombre items non applicables</b>	...../ 8

# SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## Résumé

---

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause de démence la plus fréquente. Cette maladie neurodégénérative engendre des troubles cognitifs dont l'évolution mène à une perte d'autonomie progressive et à une altération de la qualité de vie. Elle est caractérisée par deux lésions principales : les plaques amyloïdes, composées de peptides A $\beta$ , et les dégénérescences neurofibrillaires, composées de protéines tau. Encore incurable à l'heure actuelle, les traitements proposés sur le marché ne sont que symptomatiques. Il est donc urgent de développer de nouvelles thérapies capables d'empêcher la progression de la MA.

Depuis une vingtaine d'années, la recherche dans le domaine de la MA se concentre sur un nouveau type de traitement qui s'impose aujourd'hui comme l'une des approches les plus prometteuses : les immunothérapies. Les immunothérapies dirigées contre le peptide A $\beta$  sont les plus avancées dans le développement. La plupart ont échoué en phase II ou III devant un manque d'efficacité évident. Ces échecs pourraient être liés à un manque de spécificité pour l'espèce la plus toxique du peptide A $\beta$  (l'oligomère). Suite à cette déception, d'autres cibles ont émergé comme la protéine tau, la neuroinflammation ou encore les points de contrôle immunitaire, mais les données restent encore limitées.

La cible n'est pas la seule cause potentielle de l'échec des immunothérapies dans la MA. La faible pénétration des anticorps dans le cerveau, le manque de prédiction des modèles animaux, une inclusion trop laxiste des sujets dans les études, le manque de biomarqueurs pertinents ou encore une administration à un stade trop tardif pourraient être à l'origine de ces échecs. Il convient de renforcer nos connaissances sur les mécanismes physiopathologiques de la maladie pour optimiser les protocoles d'étude clinique et évaluer avec pertinence les effets des molécules candidates sur les sujets atteints de MA.

### **Proposition de mots-clés :**

Maladie d'Alzheimer, démence, immunothérapie, vaccination thérapeutique, anticorps monoclonaux, thérapie anti-amyloïde, thérapie anti-tau, neuroinflammation