

# Diagnostic précoce d'Alzheimer : quels biomarqueurs ?



**Plusieurs traitements semblent proches du marché dans la maladie d'Alzheimer, mais ils nécessiteront de diagnostiquer les patients le plus tôt possible. Pour parvenir à une détection précoce et abordable, plusieurs sociétés cherchent le ou les biomarqueurs sanguins idéaux. Le Noratest d'Alzohis est le premier à arriver ; les concurrents, eux, se pressent aux portes de la commercialisation.**



## Références

1. Another Alzheimer's treatment trial has failed. What's next? - Advisory Board, février 2020.
2. Pillet Le et al., *Transl Psychiatry*. 2020; 10: 213.
3. Feng L et al., *BMC Neurol*. 2018 Jan 9; 18(1): 4.
4. Biozza L., *PLoS One*. 2012; 7(1): e29789.

Entre 150 et 300 traitements expérimentaux ont déjà été testés contre la maladie d'Alzheimer<sup>1</sup>. Sans succès. Mais le paysage est en train de changer. L'Américain Biogen semble le plus avancé avec son anticorps monoclonal, l'aducanumab. D'ici le mois de juin, le laboratoire recevra l'avis de

janun011-istock

l'autorité de régulation américaine, la FDA, sur une éventuelle autorisation de mise sur le marché contre la maladie d'Alzheimer. Parmi les autres acteurs, sa compatriote Eli Lilly, le Suisse AC Immune, le Chinois GreenValley Pharmaceutical, ou encore le Français AB Science ont obtenu des résultats satisfaisants en phase 2 ou 3. La probabilité est forte pour qu'au moins un de ces médicaments soit commercialisé dans les années à venir.

Ces potentiels traitements ne visent néanmoins pas à guérir ou inverser le cours de la dégénérescence, mais seulement à la freiner. Les patients devront donc être traités le plus tôt possible pour éviter que les séquelles sur le cerveau ne deviennent irréversibles. Réussir à établir un diagnostic précoce est primordial, et de nombreux acteurs cherchent à mettre au point un test simple, efficace, et abordable. Pour réunir ces trois qualités, les biomarqueurs sanguins semblent incontournables. Fin 2020, lors des dernières Journées de l'innovation en biologie (JIB), la société Alzohis a lancé le Noratest, le premier outil permettant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer à partir d'une prise de sang. Ce test repose sur la concentration en catécholamines, des neurotransmetteurs produits au niveau du tronc cérébral.

## Les obstacles à un diagnostic efficace

Aujourd'hui, le diagnostic repose en partie sur des tests de fonctions cognitives, comme le *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Mais les troubles de la mémoire ne sont pas forcément reliés à la maladie d'Alzheimer, qui se caractérise par deux types de dégénérescence : l'agrégation de protéines tau et l'apparition de plaques amyloïdes  $\beta$ -42. D'ailleurs, seule la biopsie *post mortem* permet d'obtenir un diagnostic fiable à 100 % de la pathologie. Du vivant du patient, deux

tests font tout de même référence pour mesurer la quantité d'amyloïdes  $\beta$ -42 dans le cerveau: l'analyse du liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire, un acte invasif et difficile à généraliser, et le PET-scan (tomographie à émission de positons), un appareil peu disponible et très coûteux. Mais ces méthodes sont insuffisamment précises, car le peptide  $\beta$ -amyloïde à lui seul ne permet pas de diagnostiquer Alzheimer. En effet, la moitié des personnes âgées de 90 ans ou plus présentent ces plaques sans développer pour autant de démence. Le médecin généraliste peut prescrire le Noratest depuis décembre 2020, en fonction du score MMSE du patient. « Nous avons pu mettre en évidence une corrélation entre la concentration de noradrénaline et le score MMSE des patients atteints d'Alzheimer. Or, cette corrélation n'était pas visible chez ceux qui n'étaient pas touchés par la maladie<sup>2</sup> », explique Alessandra Gallo, responsable des affaires médicales d'Alzohis. « Ce test peut rassurer la personne dont les troubles cognitifs peuvent simplement être dus au vieillissement ». Le Noratest se base, outre la concentration de noradrénaline, sur le score MMSE, l'âge et le sexe du patient. Un algorithme détermine ensuite un résultat en fonction de ces paramètres. « Nos modèles ont été entraînés sur des données de l'hôpital Lariboisière à Paris. Nous menons en parallèle d'autres études pour enrichir notre base de données, et améliorer l'efficacité du diagnostic qui en découle. En comparaison avec les examens qui existent déjà, notre test permet de toucher une plus large population, avec des résultats rapides et abordables », ajoute Alessandra Gallo.

La société travaille également sur une potentielle analyse multiparamétrique, qui permettrait d'améliorer l'efficacité du diagnostic. « Nous cherchons d'autres biomarqueurs spécifiques, afin de discriminer certaines pathologies cognitives qui peuvent encore être confondues avec la maladie d'Alzheimer », témoigne la responsable des affaires médicales.

Alzohis s'est associé avec Inovie, premier groupe libéral de biologistes médicaux en France, pour distribuer son outil.

Les échantillons seront envoyés sur le plateau technique de Labosud Provence (filiale d'Inovie) dédié spécifiquement au dosage des catécholamines plasmatiques. « Notre ambition est de nouer des partenariats avec d'autres réseaux de laboratoires biologiques cette année, en France dans un premier temps, puis dans le reste de l'Europe. Pour les États-Unis, nous attendons d'avoir des résultats basés sur des données incluant des Américains pour entraîner notre algorithme, car il peut exister des variations entre les populations », explique Alessandra Gallo.

Le Noratest sera commercialisé à 250 €, et ne fait pas encore l'objet d'une prise en charge par la Sécurité sociale. « Nous avons entamé le processus pour aboutir à un remboursement. Cela mettra plusieurs années. En parallèle, nous travaillons avec des mutuelles, avec qui la finalité devrait être plus rapide ».

### La concurrence dans les starting-blocks

Beaucoup de biomarqueurs font aujourd'hui l'objet de recherches. « À l'avenir, il est possible d'imaginer un ensemble de biomarqueurs, qui, combinés, pourraient affiner les résultats du diagnostic », détaille Alessandra Gallo.

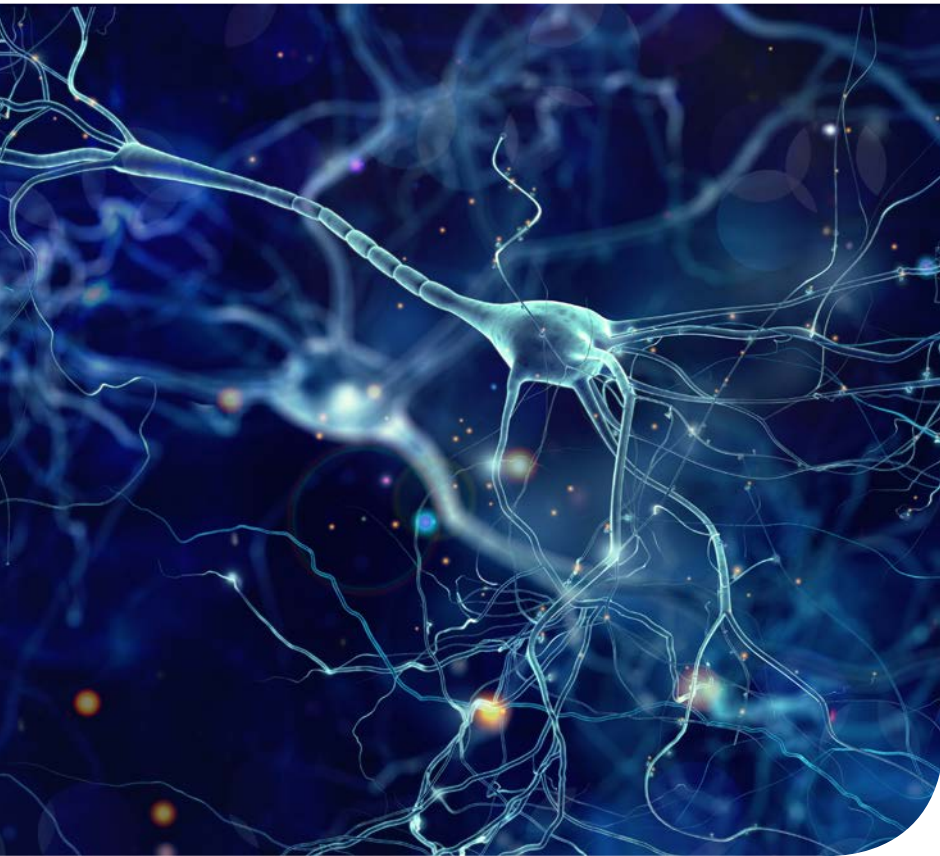
En France, Amoneta Diagnostics compte suivre l'exemple d'Alzohis, et faire son entrée sur le marché cette année, avec deux tests sanguins distincts. Le premier utiliserait en guise de biomarqueurs les micro-ARN. Le second s'appuie sur les ARN longs non-codants (lncRNA)<sup>3</sup>. « Les connaissances sur ces derniers sont limitées puisque, par rapport aux gènes codants, ils ont été peu étudiés », décrypte Hüseyin Firat, directeur général d'Amoneta Diagnostics. Fondée en 2014, la société a identifié plusieurs panels de ces ARN. « L'objectif est de pouvoir détecter la forme précoce de la maladie d'Alzheimer et de différencier celle-ci des autres formes de démence », détaille Hüseyin Firat.

De l'autre côté des Alpes, la société milanaise Diadem développe AlzoSure, un test qui se focalise sur l'isoforme d'une protéine, la p53,



À l'avenir, il est possible d'imaginer un ensemble de biomarqueurs, qui, combinés, pourraient affiner les résultats du diagnostic.

**Alessandra Gallo,**  
RESPONSABLE DES AFFAIRES  
MÉDICALES D'ALZOHIS



whitehouse-istock



L'objectif est de pouvoir détecter la forme précoce de la maladie d'Alzheimer et de différencier celle-ci des autres formes de démence.

**Hüseyin Firat,**  
DIRECTEUR GÉNÉRAL  
D'AMONETA DIAGNOSTICS

un facteur de transcription impliqué habituellement dans le cancer. Daniela Uberti, cofondatrice et conseillère scientifique de la société, a mis en évidence en 2012 que cette conformation altérée de p53 se retrouvait en grande quantité dans les tissus de patients atteints d'Alzheimer<sup>4</sup>. La société cible pour sa part les patients présentant une déficience cognitive légère (*Mild Cognitive Impairment*, MCI). Elle prévoit, elle aussi, un lancement commercial dans le courant de l'année à venir.

### Viser la phase silencieuse de la maladie

Est-ce possible d'aller plus loin ? Établir un diagnostic avant même les premiers symptômes ? « La maladie d'Alzheimer débute dix ou vingt ans avant l'apparition des premiers signes extérieurs. C'est envisageable, même si cela reste pour le moment de la science-fiction », pour Alessandra Gallo. En France, une autre société y croit. Fondée en 2018, AgenT a identifié 25 biomarqueurs sanguins, divers protéines et métabolites qui vont sonder des voies biologiques complémentaires. « La signature

de la maladie évolue dans le temps entre la phase silencieuse, les premiers signes de déclin, et la démence. Ces 25 marqueurs vont détecter le degré de progression de la maladie, en particulier à un stade où aucun trouble cognitif n'est mesurable ! », explique Jérôme Braudeau, cofondateur et CEO d'AGEN T.

La société se distingue notamment par l'origine de ces biomarqueurs, qui ne sont pas produits par le cerveau, mais par les organes périphériques. « En vieillissant, notre cerveau va produire de plus en plus d'amyloïdes  $\beta$ -42. Plus que sa concentration brute, c'est surtout la sensibilité à la toxicité de ce peptide, propre à chacun, qui aboutira au développement de la maladie. Cibler les marqueurs périphériques va permettre de prendre en compte cette sensibilité de manière plus précise et plus précoce », détaille Jérôme Braudeau.

AGEN T peaufine la mise en place de sa méthodologie analytique, qui devrait être opérationnelle d'ici six à dix mois. « Les laboratoires de biologie s'occuperont du prélèvement et de l'analyse, et nous de l'interprétation. Tous nos biomarqueurs sont détectables via la spectrométrie de masse. Nous sommes déjà en contact avec certains laboratoires de ville », confie le cofondateur.

À l'instar d'Alzohis, AgenT lance une étude clinique avec des échantillons d'origine géographique plus variée, afin de réaliser des études plus représentatives. Après avoir travaillé avec l'hôpital Lariboisière et l'hôpital de Sant Pau à Barcelone, la start-up a noué des partenariats avec l'université de Stanford (États-Unis) et l'université de Florey (Australie). « Les résultats de nos dernières études sont attendus courant 2022, et nous pourrions demander le marquage CE et FDA dans la foulée », ajoute Jérôme Braudeau, qui juge que les premiers médicaments seront sur le marché dans moins de cinq ans.

D'ici là, il faudra que des méthodes de diagnostic précises soient déployées à large échelle sur le territoire, et qu'elles soient surtout capables de détecter *a minima* les patients prédémementiels.

**Benjamin Robert**