



Articles publiés
sous la direction de

GABRIEL GOLD

Médecin-chef

Service de gériatrie
Département de
réadaptation et
gériatrie
HUG, Thônex/Genève

CHRISTOPHE BÜLA

Médecin-chef

Service de gériatrie
et réadaptation
gériatrique
Département de
médecine
CHUV, Lausanne

Un nouveau traitement pour la maladie d'Alzheimer? Espoirs et controverses

Pr GABRIEL GOLD et CHRISTOPHE BÜLA

En 1906, Alois Alzheimer décrit le premier cas connu de la maladie qui finira par porter son nom. Dans le cerveau d'Auguste D., il note la présence de lésions neurofibrillaires et de plaques amyloïdes. Du fait du vieillissement démographique, cette maladie, rare en 1906, est devenue un problème de santé majeur du XXI^e siècle avec une incidence mondiale estimée à un nouveau cas toutes les 3 secondes. En conséquence, des efforts considérables ont été déployés pour développer un traitement susceptible de ralentir ou empêcher l'évolution de la maladie dont l'étiologie reste encore inconnue. Les stratégies explorées sont multiples mais beaucoup se sont centrées sur les lésions rencontrées dans le cerveau et, tout particulièrement, sur la déposition amyloïde.

L'aducanumab est un anticorps développé contre les agrégats d'amyloïde. En 2016, l'étude PRIME de phase Ib rapporte des résultats encourageants: l'administration d'aducanumab s'accompagne d'une diminution de l'amyloïde et, pour la plus forte dose, d'un ralentissement du déclin cognitif.¹ En mars 2019, les deux études de phase 3 (EMERGE et ENGAGE) font l'objet d'une analyse intermédiaire de futilité à la suite de laquelle la probabilité d'un résultat positif est considérée comme trop faible, entraînant l'arrêt des deux études. En octobre 2019, une nouvelle analyse des données mises à jour conclut à une réponse positive significative pour la plus haute dose sur la cognition et la fonctionnalité dans l'étude EMERGE (mais pas dans l'étude ENGAGE); l'aducanumab renaît alors de ses cendres et un dossier finit par être déposé auprès de la Food and Drug Administration (FDA). Le 7 juin 2021, cette agence approuve l'aducanumab dans une

filière accélérée sur la base des résultats de PRIME et EMERGE et, en particulier, de son efficacité par rapport à une variable qu'elle considère comme représentative de l'effet clinique: la diminution de la déposition amyloïde.² Il s'agit donc d'une approbation temporaire et sous condition: prouver l'effet clinique potentiel par une nouvelle étude randomisée contrôlée. La FDA a demandé à recevoir le rapport final de cette étude avant février 2030.³ L'indication initiale pour le traitement de toute maladie d'Alzheimer (sans précision) a été par la suite amendée pour inclure uniquement le stade de troubles cognitifs légers (MCI, Mild Cognitive Impairment) ou d'Alzheimer léger,⁴ ce qui représenterait moins de 10% des patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer.⁵

La réaction a été vive chez certains spécialistes du domaine sur la base de plusieurs arguments. Le comité consultatif de la FDA avait émis un préavis négatif considérant entre autres que le prérequis de deux études positives de phase 3 n'avait pas été obtenu; plusieurs membres de ce comité ont démissionné suite à la décision d'approbation. D'autres auteurs ont avancé que la diminution de l'amyloïde dans le cerveau n'était pas représentative de l'effet clinique.⁶ Enfin, le coût élevé anticipé et les potentiels effets secondaires ont aussi généré l'inquiétude. Ces derniers incluent des céphalées (20,5 vs 15,2% pour le placebo) et des anomalies à l'IRM à type d'œdèmes (35,0 vs 2,7%, en général résolutifs) ou de micro-saignements (19,1 vs 6,5%).⁷

Pourtant, la préoccupation des personnes atteintes de phases débutantes de la maladie ne rejoint pas forcément celle des scientifiques.

**IL S'AGIT
DONC D'UNE
APPROBATION
TEMPORAIRE ET
SOUS CONDITION**

Bibliographie

- 1 – Sevigny J, Chiao P, Bussièrre T, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50-5. DOI: 10.1038/nature19323.
- 2 – www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s003lbl.pdf
- 3 – www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178Orig1s000ltr.pdf
- 4 – www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s-003lbl.pdf
- 5 – Anderson TS, Ayanian JZ, Souza J, Landon BE. Representativeness of participants eligible to be enrolled in clinical trials of aducanumab for Alzheimer disease compared with Medicare beneficiaries with Alzheimer disease and Mild Cognitive Impairment. *JAMA* 2021;doi: 10.1001/jama.2021.15286.
- 6 – Ackley SF, Zimmerman SC, Brenowitz WD, et al. Effect of reductions in amyloid levels on cognitive change in randomized trials; instrumental variable meta-analysis. *BMJ* 2021;372:n1156. doi: 10.1136/bmj.n1156.
- 7 – FDA pre-recorded presentation slides for the November 6, 2020 meeting of the Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. www.fda.gov/media/143506/download

Pour elles, l'approbation d'un nouveau traitement pour la maladie d'Alzheimer représente un grand espoir. Anticipant un avenir potentiellement sombre, peu souhaitent attendre 2030 pour utiliser ce traitement même si les résultats ne sont positifs que pour certaines doses et dans une étude sur deux (et aussi la plus petite étude PRIME).

Entre certitude scientifique et compassion, effets prouvés ou potentiels, approbations temporaires ou définitives, les eaux ne sont pas simples à naviguer pour les agences du médicament américaines, suisses et européennes. Heureusement, la recherche sur la

maladie d'Alzheimer reste très active, espérons que de nouveaux résultats pourront bientôt résoudre la controverse que ce soit avec des anticorps contre l'amyloïde ou des traitements contre d'autres cibles prometteuses.

P.S.: Ce numéro de Gériatrie de la *Revue Médicale Suisse* est le dernier codirigé avec mon collègue, le Pr Gabriel Gold, que j'aimerais remercier ici pour l'excellence de sa collaboration, tant au plan scientifique qu'amical. Avec mes meilleurs vœux pour une retraite en harmonie.
C. Büla