

Enfin un traitement efficace et sécuritaire pour traiter précocement la maladie d'Alzheimer?

Contribution à la prise de décision clinique

Cet essai clinique randomisé à double-insu de bonne qualité méthodologique, mais dont la validité externe est limitée, démontre que le donanemab réduit le déclin cognitif à 76 semaines chez les patients avec une MA précoce de façon modeste, mais est associé à des effets secondaires entraînant l'arrêt du traitement chez environ le quart des participants.

Référence de l'article

Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et coll. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, May 2021; 6;384(18):1691-1704.

Adresse de l'article via Pubmed en hyperlien

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33720637/>

Résumé structuré

Objectifs

Évaluer l'efficacité et l'innocuité du donanemab, un anticorps monoclonal ciblant les protéines bêta-amyloïdes, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade précoce.

Conception

Essai clinique randomisé de phase 2, à double insu avec groupe témoin placebo

Contexte de soins

56 sites situés aux États-Unis et au Canada.

Participants

Étaient inclus les patients :

- Âgés entre 60 et 85 ans ;
- Présentant une maladie d'Alzheimer (MA) débutante, c'est-à-dire une MA prodromale caractérisée par un trouble cognitif léger ou une MA légère qui répond aux critères de troubles cognitifs majeurs ;
- Depuis \geq 6 mois ;
- Score entre 20 et 28 sur l'échelle MMSE.

Étaient exclus les patients :



[Anne-Marie Lavigne](#), R1

[Matthieu Robitaille](#), R1

[Pamela Sarao](#), R1

Discipline médicale et milieu de formation :

Neurologie, Hôpital de l'Enfant-Jésus

Révisé par :

D^r Philippe Beauchemin

D^r Michel Cauchon

- Ne remplissant pas les critères radiologiques établis à la tomographie par émission de positron (TEP) flortaucipir et florbetapir concernant les taux de protéine tau et de plaques β -amyloïde.
- Démontrant à la résonance magnétique (IRM) des anomalies suggestives de troubles cognitifs d'une autre étiologie, des anomalies signifiant que le patient ne pouvait participer sécuritairement à l'étude, des signes d'ARIA-E (Amyloid Related Imaging Abnormalities - Vasogenic Edema or Sulcal Effusions), une maladie grave de la substance blanche, une macrohémorragie, plus de quatre microhémorragies cérébrales ou plus d'une zone de sidérose superficielle.

Interventions

Sur 1955 patients, 272 patients répondaient aux critères d'inclusion (13,9%). Ces derniers ont été assignés aléatoirement selon un ratio 1:1, soit 131 dans le groupe donanemab et 126 dans le groupe placebo. 15 patients devaient initialement recevoir un traitement combinant le donanemab à un inhibiteur BACE1, un enzyme entraînant la formation d'amyloïde à partir de la protéine précurseur de l'amyloïde. Une étude n'ayant pas démontré l'efficacité de cette dernière molécule, ce groupe fut donc exclu des analyses. Le traitement était administré sous forme d'injection intraveineuse aux quatre semaines pour un total de 72 semaines. Le dosage initial de donanemab était de 700 mg pour les trois premières doses puis était augmenté à 1400 mg par la suite.

La dose n'a pas été majorée si une réaction de type ARIA-E était objectivée à l'IRM. De plus, la dose était ajustée selon les résultats du TEP florbetapir de contrôle réalisé à la 24e et 52e semaine. Cette dernière pouvait donc être diminuée ou même être remplacée par le placebo si la quantité d'amyloïde était déjà fortement réduite sur l'imagerie de contrôle.

Les évaluations cognitives ont été réalisées à 12, 24, 36, 52, 64 et 76 semaines, ainsi qu'un TEP florbetapir à 24, 52 et 76 semaines. Enfin, une évaluation finale de l'innocuité a été réalisée à 76 semaines et comprenait divers paramètres cliniques et paracliniques, dont une IRM cérébrale permettant d'évaluer la survenue d'événement indésirables intracrâniens et de monitorer le volume du parenchyme cérébral.

Critères de jugement primaires et secondaires

Le critère de jugement primaire était l'évolution du déclin cognitif entre le niveau de base et la 76e semaine sur l'échelle iADRS (Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, 0 à 144 points), une mesure composite de la cognition et de l'habileté à réaliser les activités de la vie quotidienne. L'iADRS est un score intégrant l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale) et ADCS-iADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Instrumental Activities of Daily Living Inventory).

Les critères secondaires consistaient à mesurer l'évolution sur différentes échelles cognitives : Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes, ADAS-Cog13, ADCS-iADL et MMSE.

L'effet sur la charge radiologique d'amyloïde et de tau a été analysé par TEP florbetapir et flortaucipir. Le protocole impliquait également d'obtenir des données sur le changement volumétrique par résonance magnétique.

Les effets secondaires ont également été évalués.

Résultats

Les patients traités avec le donanemab ont présenté un déclin cognitif moins important par rapport au placebo, et ce de façon statistiquement significative. À 76 semaines, la perte de points sur l'échelle iADRS a été de -6,86 dans le groupe donanemab et de -10,06 dans le groupe placebo (différence de 3,20 points, IC 95% : 0,12-6,27, $p=0.04$).

Au niveau des critères secondaires, seul le score ADAS-Cog a révélé un écart significatif de 1,86 points (IC 95% -3.63 à -0.09) entre les deux groupes dans l'évolution cognitive, avec un meilleur résultat chez les patients ayant reçu le donanemab.

En ce qui a trait aux critères radiologiques, les imageries par TEP florbetapir ont témoigné d'une réduction significative des plaques amyloïdes dès la 24e semaine dans le groupe traité avec les anticorps anti-amyloïdes. À 76 semaines, le donanemab a réduit de 85% la liaison du radiotracer aux plaques amyloïdes. Par ailleurs, le pourcentage de participants dans le groupe donanemab ayant un statut négatif d'amyloïde à 76 semaines a atteint 67.8%. Les IRM cérébrales réalisées à 52 et 76 semaines ont démontré une diminution plus importante du volume du parenchyme cérébral et une augmentation du volume ventriculaire dans le groupe traité avec donanemab.

Quant à l'évaluation de l'innocuité, il n'y a pas eu de différence significative au niveau de la mortalité ou des événements indésirables graves entre les deux groupes. Les effets secondaires ayant entraîné un arrêt de traitement étaient significativement plus élevés chez les patients traités au donanemab, représentant presque un tiers d'entre eux (30,5% vs 7.2% pour le placebo). Il faut donc exposer environ 4 patients au donanemab pour qu'un d'entre-eux cesse le traitement en raison d'effets secondaires.

De surcroît, l'incidence d'ARIA-E (Amyloid Related Imaging Abnormalities - Vasogenic Edema or Sulcal Effusions) était significativement plus élevée dans le groupe donanemab (26.7% vs 0.8%). Deux participants de ce groupe ont d'ailleurs été hospitalisés en raison de la sévérité de leurs symptômes. Les incidences de sidérose superficielle (13,7% vs 3,2 %), de nausée (10,7% vs 3,2%) et de réaction à l'infusion (7,6% vs 0%) étaient également plus élevées dans le groupe donanemab par rapport au placebo. Enfin, trois patients du groupe traitement ont présenté des réactions graves à l'injection.

Conclusion des auteurs

Chez les patients atteints d'une MA débutante, le donanemab a entraîné un ralentissement discret du déclin cognitif et fonctionnel en comparaison au placebo. Des études de plus longue durée et comprenant un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de ce traitement.

Commentaires

Pertinence de l'étude

Environ 9% des Québécois de 65 ans et plus vivent avec un trouble neurocognitif majeur, la plupart d'entre eux (entre 60-80%) souffrant de la maladie d'Alzheimer^[1]. À ce jour, malgré le besoin criant, il n'existe encore aucun traitement efficace pour renverser ou stabiliser cette maladie aux nombreux impacts^[2]. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHE), fréquemment utilisés en clinique comme traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, améliorent de façon très modeste la cognition, la fonction quotidienne et la fonction globale. Parmi environ 12 patients atteints de la maladie traités pendant 6 mois avec un IACHE, une amélioration clinique globale ne sera observée que chez un seul patient. De plus, ces agents présentent plusieurs effets secondaires causant un taux élevé d'abandon de traitement^[3]. La communauté scientifique étudie depuis maintenant plus de 15 ans les cibles de traitement visant à diminuer les plaques amyloïdes, probablement précurseurs de l'Alzheimer. Les études réalisées à ce sujet sont, pour la plupart, négatives jusqu'à maintenant. Les plus encourageantes d'entre elles portent sur des anticorps IgG1 humains qui se lient avec une forte affinité à l'Aβ, tel l'aducanumab. Un autre agent de traitement prometteur, le donanemab, a été démontré relativement sécuritaire et efficace pour réduire la quantité de plaques amyloïdes dans des études de phase 1a et 1b.

Critique de la méthodologie

Il s'agit d'un essai clinique randomisé à double insu de bonne qualité méthodologique.

La représentation des deux sexes des patients dans l'étude était adéquate. La moyenne d'âge des patients inclus était de 75,2 ans et la grande majorité des patients étaient de race blanche (94,9%). La plupart des patients randomisés avaient au moins 13 ans d'éducation (76,8%) et utilisaient un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (59,6%). De plus, 73% étaient porteurs de APOE4 à 73%. Les deux groupes randomisés étaient aussi comparables en ce qui a trait au pointage moyen aux tests d'évaluation cognitive et à la quantité de plaques amyloïdes et de protéine tau au TEP.

On constate également que seulement 14% des patients évalués (272/1955) répondaient aux nombreux critères de sélection, ce qui diminue considérablement la validité externe de l'étude. Les critères radiologiques aux TEP flortaucipir et florbetapir ont en particulier mené à l'exclusion de plusieurs patients, alors que ces examens ne sont pas réalisés de routine en clinique pour l'investigation d'une MA.

Il y a peu d'informations disponibles quant aux stratégies utilisées pour s'assurer que les évaluations des paramètres cliniques et biologiques ont été réalisées à l'aveugle. Le protocole impliquait entre autres un changement de posologie après la survenue d'un ARIA-E ou d'une diminution importante de plaques d'amyloïdes, ce qui a pu démasquer l'insu. Par ailleurs, cette hétérogénéité des doses reçues diminue la validité externe de l'étude, car des ajustements en fonction d'imageries complexes (IRM et TEP florbetapir) doivent être réalisés afin d'assurer la prise sécuritaire du donanemab.

En regard de l'analyse des résultats, le critère de jugement primaire (iADRS) était composé de deux échelles cognitives, soit l'ADAS-Cog et l'ADCS-iADL. Le choix de ces échelles et la combinaison de celles-ci n'est pas justifié par les auteurs. En outre, la signification clinique de la diminution du déclin cognitif de 3,20 points sur l'échelle iADRS (0 et 144 points) est pour le moins incertaine. Effectivement, il est difficile d'imaginer qu'une détérioration diminuée d'environ 2,2 % d'un score aussi détaillé et complet soit cliniquement significatif. À cet effet, le MMSE, une échelle plus grossière fréquemment utilisée en clinique n'a démontré aucun bénéfice du donanemab. Notons également que l'étude n'a pas atteint la puissance visée de 84% en raison de l'efficacité du traitement inférieure à celle attendue ainsi que d'un nombre insuffisant de participants ayant terminé l'étude.

Les études d'efficacité ont été menées sur la base d'un principe d'intention de traitement, incluant les données des participants qui avaient au minimum un score iADRS de base ainsi qu'une évaluation cognitive subséquente. Un modèle de probabilité mixte à mesures répétées a été utilisé pour compenser les données manquantes.

Financement de l'étude

La compagnie pharmaceutique Eli Lilly a conçu et financé l'étude. La grande majorité des auteurs ont déclaré dans le formulaire de divulgation être employés par celle-ci et même en être actionnaire. De plus, la compagnie s'est grandement impliquée dans la rédaction de l'article en fournissant une aide professionnelle pour rédiger l'étude en plus de réviser le manuscrit final.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Jusqu'à présent, les différents essais cliniques visant à modifier le cours de la MA ont principalement ciblé les plaques amyloïdes. Les méthodes d'interventions en ce sens varient ; des inhibiteurs de β - et γ -sécrétase pour diminuer la production d'amyloïde- β ($A\beta$), des agents empêchant l'agrégation de $A\beta$ (anti-plaques séniles) et des vaccins actifs et passifs pour faciliter l'élimination de $A\beta$. Jusqu'à maintenant, les essais testant ces agents ont tous été infructueux ; les divers médicaments ne montrant aucune preuve d'efficacité et certains aggravant même l'état clinique^[4].

Aucune publication hormis celle étudiée n'a présenté de résultats sur l'efficacité du donanemab en MA. Plusieurs études ont évalué la sécurité du donanemab. Une d'entre elles s'est penchée sur la sécurité et la tolérabilité de différentes doses de donanemab (0,3 à 10mg/kg)^[5]. De façon générale, le donanemab 10mg/kg était bien toléré, mais seule cette dose maximale entraînait une diminution de l'amyloïde à la TEP.

Références

1. Société d'Alzheimer du Canada – Au sujet des troubles cognitifs.
<https://alzheimer.a/fr/au-sujet-des-troubles-neurocognitifs/quest-ce-que-la-maladie-dalzheimer> [consulté le 26 mai 2021].
2. *Ibid.*
3. INESS – Traitement pharmacologique. « Maladie d'Alzheimer et démence mixte ». https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Webinaires/Octobre_2015/INESSS_GUO_Alzheimer.pdf [consulté le 21 septembre 2021].
4. Levey AI. Progress with Treatments for Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384(18):1762-1763. doi: 10.1056/NEJMe2103722. PMID: 33951366.
5. Lowe SL, Willis BA, Hawdon A, Natanegara F, Chua L, Foster J, Shcherbinin S, Ardayfio P, Sims JR. Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2021 Feb 14;7(1):e12112. doi: 10.1002/trc2.12112. PMID: 33614890; PMCID: PMC7882532.

Avertissement:

Tous les éléments du contenu sont présentés à titre informatif et éducatif seulement et ne remplacent en rien les conseils d'un médecin. AMC Impact inc. se dégage de toute responsabilité civile ou légale découlant de toute erreur ou omission, ou de l'utilisation de tout renseignement contenu aux présentes.