



THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Les risques et les espoirs de l'immunothérapie anti-amyloïde dans la pathologie d'Alzheimer, l'exemple de l'Aducanumab

MOHY, Ghislain

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Les risques et les espoirs de l'immunothérapie anti-amyloïde dans la pathologie d'Alzheimer, l'exemple de l'Aducanumab.

Auteur : Mohy Ghislain
Promoteur(s): Kienlen-Campard Pascal
Année académique 2022-2023
Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences
Pharmaceutiques à finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné

Mohy Ghislain

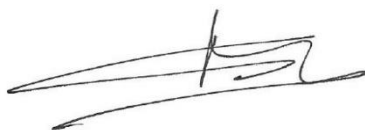
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publié sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire intitulé :

« Les risques et les espoirs de l'immunothérapie anti-amyloïde dans la pathologie d'Alzheimer, l'exemple de l'Aducanumab. »

Je suis conscient que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Bertrix, le 28/01/2023

Signature de l'Étudiant,



Remerciement

Pour son expertise, son temps et son dévouement, j'aimerais remercier mon promoteur, le
Professeur Pascal Kienlen-Campard.

Merci pour vos conseils et votre savoir.

Merci de m'avoir suivi dans ce projet quand d'autres n'ont pas cru en ce sujet.

Merci de m'avoir permis de concrétiser mon mémoire.

Je tenais aussi à remercier Elise Vandenhole pour son aide non négligeable, son temps et sa
patience.

Tu es la raison de ma motivation.

Enfin je remercie mes proches pour leur soutien et leur empathie.

Table des matières

Remerciement.....	4
Table des figures et des tableaux.....	6
Listes des abréviations.....	7
Introduction	8
Découverte et présentation de la maladie d’Alzheimer.....	8
Physiopathologie	10
La cascade amyloïde (Dubois & Michon, 2015) :.....	10
La protéine TAU et la tauopathie	12
Diagnostic et biomarqueur de la maladie d’Alzheimer	13
Imagerie.....	14
Biomarqueurs	14
Aspect génétique et prédisposition.....	15
Médicaments déjà présents sur le marché	16
Inhibiteur cholinestérase (ICh).....	16
Mémantine.....	16
Immunothérapie.....	17
Définition	17
Inhibiteur de la Gama-Sécrétase (1990) : « l’avant-immunothérapie »	18
2 ^e approche Immunothérapie Active VS Passive	20
Immunothérapie active : cibler la B-amyloïde (2000).....	20
Immunothérapie passive.....	22
Efficacité supplémentaire face à la MA	24
Aducanumab.....	25
1 ^{er} autorisation approuvée pour une immunothérapie anti-Alzheimer	25
Études cliniques.....	26
Phase 1a : SAD.....	26
Phase 1b : PRIME	26
D’autre phase 1	27
Phase 2.....	27
Phase 3 : ENGAGE	28
Phase 3 : EMERGE	28
Mécanisme d’action	31
Pharmacocinétique	32

Pharmacodynamie	32
Effets indésirables les plus fréquents	33
Pharmaco-économie	34
Conclusion.....	35
FDA vs EMA.....	35
Les risques.....	36
Hypothèse de la cascade amyloïde	37
L'éthique	38
Espoirs.....	38
Alternatives	39
Conclusion générale	41
Approche méthodologique	42
Bibliographie.....	43

Table des figures et des tableaux

Figure 1 : Dessin d'Aloïs Alzheimer des dégénérescence neurofibrillaire (DNF) après coloration argentique.....	8
Figure 2 : schéma de la voie physiologique de la prise en charge de β -APP.....	10
Figure 3 : schéma de la voie pathologique de la prise en charge de β -APP.....	11
Figure 4 : image d'une plaque de β -amyloïde	11
Figure 5 : Vue générale des essais cliniques de l'aducanumab (Castrillo-Viguera et al., s. d.).	31
Figure 6 : Mécanisme d'action de l'aducanumab (Ali et al., 2022).	32
Tableau 1 : Tableau récapitulatif des molécules présentes sur le sol Belge pour la prise en charge de la MA (CBIP Médicaments de la maladie d'Alzheimer, s. d.)	17
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des différentes études de l'aducanumab	30

Listes des abréviations

Abréviations	Signification
A β	Béta-amyloïde
AC	Anticorps
ADAS-cog	Alzheimer disease assessment scale cognition
ADI	Alzheimer Disease International
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APH-1	Anterior pharynx defective
ApoE	Apolipoprotéine E
ARIA	Amyloid related imaging abnormalities
AUC	Area under the curve
β APP	Protéine béta-amyloïde
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CDR	Clinical Dementia Rating
C _{max}	Concentration moyenne maximale
CMS	Centers for Medicare & Medicaid Services
DNF	Dégénérescence neurofibrillaire
EI	Effets indésirables
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug administration
GSK3 β	Glycogène synthase kinase 3- β
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2
ICH	Inhibiteur des cholinestérases
IgG	Immunoglobuline G
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MA	Maladie d'Alzheimer
MCI	Mild cognitive impairment
MBD	Méthyl binding proteins
MMSE	Mini mental state examination
NIA	National institute of aging
OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
OMS	Organisation mondiale de la santé
PD	Pharmacodynamie
PD-1	Protéine 1 de la mort cellulaire programmée
PET-scan	Tomographie à émission de positron
PK	Pharmacocinétique
PSEN	Préséniline
TAU	Protéine tubulin-associated-unit
V _d	Volume de distribution

Introduction

Découverte et présentation de la maladie d'Alzheimer

C'est lors d'une après-midi de novembre 1906 (Toodayan, 2016) qu'Alois Alzheimer présenta devant ses confrères, durant la 37^e Assemblée des psychiatres à Tübingen, un cas plutôt particulier qu'il qualifia de « processus morbide particulier et grave du cortex cérébral ». Cette présentation portant sur une faiblesse croissante de la mémoire de sa patiente de 51 ans, Auguste Deter, avec des signes de changements de personnalité. Elle fut une avancée brève, mais historique dans ce qu'on appelle aujourd'hui, la pathologie portant son nom, la maladie d'Alzheimer (MA).

La présentation se fit sur base de préparations microscopiques par imprégnation argentique de biopsies récoltées sur sa patiente de 51 ans décédée peu de temps avant. C'est sur celles-ci qu'il étudiera les caractéristiques neuro-pathologiques de cette maladie jusqu'ici inconnue. Il décrivit des changements neurofibrillaires avec présence de plaques séniles, une caractéristique présente dans la démence sénile. Il fit ressortir l'existence de deux types de lésions cérébrales, des amas anormaux de fibrilles dans les neurones et des lésions cérébrales. (*Alois ALZHEIMER (1864-1915), s. d.*)

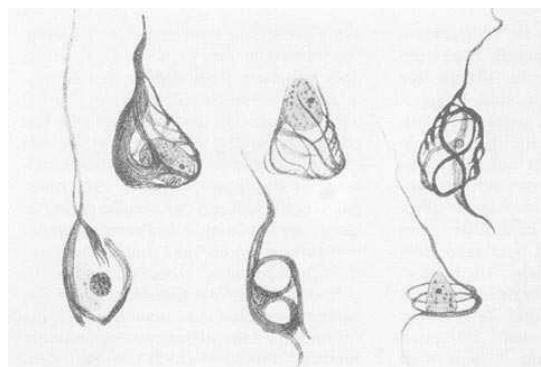


Figure 1 : Dessin d'Alois Alzheimer des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) après coloration argentique.

Ces agrégats, déjà identifiés à l'époque par ces mêmes techniques de coloration, vont inquiéter Alois Alzheimer car celui-ci n'en avait pas encore découvert chez des patients aussi jeunes. L'avancée majeure fut la corrélation de ces agrégats avec les symptômes de démence observés chez ces patients.

C'est en 1910 que le professeur Emil Kraepelin identifia et nomma cette maladie comme « La maladie d'Alzheimer » suite aux recherches sur le processus incertain de cette maladie dont Alois Alzheimer aurait fait allusion pour la première fois. La même année, le professeur Oskar Fischer identifia et dessina ces plaques extracellulaires présentes dans des cerveaux de patients décédés de démence.

À ce jour, les avancées scientifiques, technologiques et informatiques ont permis d'établir un diagnostic plus précis et plus précoce, mais les outils pour sa prise en charge restent encore pauvres en gammes pharmaceutiques.

Selon l'Alzheimer Disease International (ADI), il y a plus de 52 millions de personnes atteintes de démence en 2020 dans le monde. La MA en est responsable dans 60 à 70% des cas. Ces chiffres sont en perpétuelle augmentation grâce aux progrès réalisés dans le diagnostic de cette maladie, si bien que les estimations prédisent une augmentation jusqu'à 78 millions en 2030 pour arriver à 139 millions de personnes atteintes en 2050 (*Les chiffres clés*, 2017). Cette augmentation se retrouvera surtout dans des pays aux revenus faibles à intermédiaires.

Certains facteurs de risques ont été mis en lumière, mais n'expliquent pas tout, on peut parler d'un polymorphisme de l'apolipoprotéine E (ApoE), l'âge, le sexe, la dépression et la présence de facteurs de risques cardiovasculaires peuvent avoir un poids supplémentaire quant à l'augmentation du risque de développement d'une MA. (Quadrio et al., 2021)

Cet accroissement amène aussi un poids économique. La démence et la maladie la plus coûteuse au 21^e siècle pour la société, à tel point qu'en 2019, le coût total mondial pour la prise en charge de la démence a été estimé à 1 300 milliards de dollars et atteindra, selon les prévisions la somme de 1 700 milliards de dollars en 2030, cela sans prendre en compte l'augmentation continue du coût des soins de santé (OMS, 2021).

On peut donc le comprendre, la MA est un problème de santé publique mondial d'un point de vue économique, social et sanitaire, conséquence indirecte d'une amélioration de l'espérance de vie et d'une meilleure qualité des services de soin de santé à l'échelle mondiale.

Physiopathologie

Les causes de la MA sont encore incertaines et sont au cœur de discussion depuis des années. Il y a cependant certains facteurs qui ne trompent pas et diffèrent d'une physiologie normale, nous retrouverons une perte neuronale importante additionnée à une accumulation intra-neuronale de protéines TAU phosphorylées et une agrégation extracellulaire de protéine B-amyloïde ($A\beta$) formant des plaques de celles-ci. Ce dernier facteur a donné naissance à l'hypothèse de la cascade amyloïde, proposée en 1992 par John Hardy et Gerald Higgins.

La cascade amyloïde (Dubois & Michon, 2015) :

Le principe de la cascade amyloïde a pour but d'expliquer une possible corrélation entre l'accumulation de protéines B-amyloïde qui vont s'agréger entre elles et former des plaques extracellulaires et un proportionnel avancement de la maladie (Hardy & Higgins, 1992).

Pour comprendre la cascade amyloïde, il est intéressant de comprendre en premier lieu la physiologie du précurseur de la protéine bêta-amyloïde, dite « β APP » chez une personne saine.

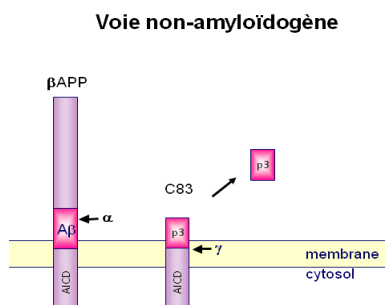


Figure 2 : schéma de la voie physiologique de la prise en charge de β -APP

La prise en charge de l' β APP dans la voie non-amyloïdogène, dite « physiologique », se base sur l'enzyme α -sécrétase qui va agir sur l'APP et le cliver en deux fragments, le bloc $sAPP\alpha$ et le bloc CTF83. Ce dernier est un fragment C-terminal de 83 acides aminés qui restera lié à la membrane après clivage.

CTF83 va être clivé à son tour par l'enzyme γ -sécrétase provoquant sa dissociation en deux fragments, un premier nommé AICD, le domaine p3 et le domaine intracellulaire APP, celui-ci va transloquer vers le noyau où il va réguler la transcription de différents gènes dits cible de l'APP.

Il est intéressant de souligner que le fragment sAPP α possède un rôle bénéfique dans la plasticité neuronale et quelques propriétés neuroprotectrices. Cela conduisant à une signalisation synaptique normale pour une bonne survie neuronale.

Dans un contexte de MA, la prise en charge de l' β APP dans la voie amyloïdogène, dite « pathologique », se base ici sur l'enzyme β -sécrétase qui va agir sur l'APP et le cliver en deux blocs, la partie sAPP β et la partie CFT99, possédant 99 acides aminés est lié à la membrane. Ce dernier va être clivé par la γ -sécrétase pour donner deux composants, le fragment AICD dont on a parlé auparavant et le fragment A β 40/42. Le nombre qui suit A β est le nombre d'acides aminés, on a donc les deux formes majoritaires, A β 40 et A β 42. L'espèce prédominante est A β 40 car elle a une plus grande facilité à s'agréger. L'espèce la plus pathogène et la plus associée à la MA est A β 42 (Gulisano et al., 2018a).

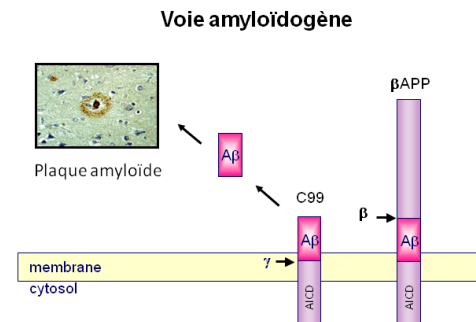


Figure 3 : schéma de la voie pathologique de la prise en charge de β -APP

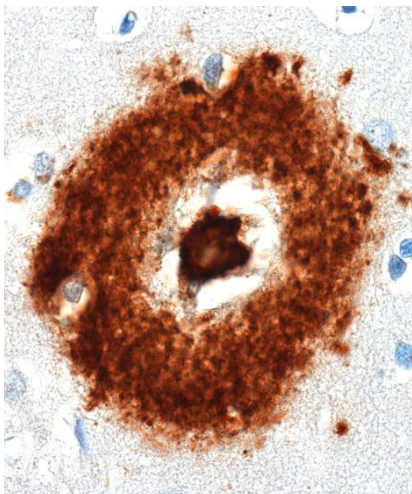


Figure 4 : image d'une plaque de β -amyloïde

Les fragments A β peuvent aussi se lier à l'apolipoprotéine E (ApoE), cela favorisera et augmentera l'agrégation des monomères A β en oligomères, ensuite en fibrilles et enfin il formera des plaques A β dites « séniles ». Cette facilité de liaison est due à une juxtaposition de leurs feuilletts β . Les plaques s'articuleront en amas fibreux d'une taille de 30 à 100 micromètres de diamètre avec, en son centre, des cellules microgliales et du peptide β -amyloïde, et en sa bordure, des enroulements d'axones autour de prolongements nerveux inertes. L'apparence et l'arrangement des plaques sont principalement dû aux attributs structurales de l'endroit où elles se forment (Walker, 2020).

C'est donc cet ensemble d'oligomères formant des fibrilles qui amène à une neurotoxicité synaptique par une perméabilité augmentée du calcium et un flux entrant bien trop important qui mènerait à une mort cellulaire par apoptose. En association à cette mort cellulaire se trouve une réaction inflammatoire due à la formation de radicaux libres oxydatifs et neurotoxiques par le complexe A β 40/42-ApoE, cela accentuerait l'effet fatal.

Cependant, comme son nom l'indique, ce n'est qu'une hypothèse, qui pendant 25 ans a été utilisée à tort pour expliquer uniquement le mécanisme d'action de la MA. Il est bien entendu correct de dire qu'il y a un lien entre MA et la présence de plaque β -amyloïde, mais il serait abusif de leur donner une entière responsabilité de pathogénicité suite aux nombreux échecs de l'immunothérapie anti-A β .

La protéine TAU et la tauopathie

Comme le peptide β -amyloïde, la protéine TAU est une protéine retrouvée en très grande quantité au niveau intra-neuronal d'un patient atteint de la MA. La protéine TAU chez un sujet sain est une protéine liée aux microtubules qui permet leurs liaisons et leur stabilisation. Une bonne stabilisation des microtubules permet donc, en comparaison à des rails de chemin de fer, d'amener la bonne information au bon endroit au bon moment. Dans sa conformité, la protéine TAU est constituée de quatre parties distinctes, une partie N-terminale, d'un domaine riche en proline, d'un domaine de liaison aux microtubules, méthyl binding proteins, dis « MBD » et d'une partie C-terminale. Il est intéressant de signaler que le domaine MBD contient de nombreuses parties, qui sont susceptibles d'être phosphorylés. Cette phosphorylation va permettre une régulation physiologique de la protéine TAU par polymérisation des microtubules. (Gulisano et al., 2018b)

Dans un contexte physiologique, la protéine TAU est phosphorylé sur un certain nombre de sites sérine-thréonine. Dans un contexte pathologique, soit de nouveaux sites sont phosphorylés en plus des sites physiologiques, soit l'état de phosphorylation des sites physiologiques est beaucoup plus important. Cette phosphorylation de la molécule amène à un mauvais repliement de celle-ci et à un état « collant ». Étant moins liées aux microtubules, les protéines TAU hyper phosphorylées vont se combiner entre elles et former des paires de filaments hélicoïdaux (Alonso et al., 2001). Ce changement conformationnel va favoriser un dépôt de la protéine dans le cerveau. Une baisse dans l'activité de la protéine TAU engendrera une dégradation par

déstabilisation des microtubules qui amènera à une cessation de leurs activités et donc in fine perturber le bon fonctionnement du neurone jusqu'à le détruire. La tauopathie a pour conséquence une dégénérescence neurofibrillaire (DNF) et une destruction neuronale qui en découle.

La cause de l'hyper phosphorylation de la protéine TAU n'est pas encore complètement connue, mais certaines études l'attribueraient à un déficit du métabolisme en glucose (Planel et al., 2004) par hypothermie inhibant les activités phosphatases et kinases, telle que la glycogène synthase kinase-3- β (GSK3 β). Une autre étude (Jin et al., 2011) propose que l'hyper phosphorylation soit induite par les dimères solubles β -amyloïde qui perturberaient la bicouche lipidique et certains récepteurs en son sein qui apporteraient une modification au cytosquelette de la protéine TAU.

Il a donc été démontré qu'un lien existe entre la quantité de protéine TAU agrégée et l'évolution de la MA, mais il est important de prendre en compte que l'hyper phosphorylation de TAU ne se retrouve pas uniquement dans la MA, mais aussi par exemple dans des cas de famine, d'hypothermie, d'anesthésie ou même de stress chronique (Gulisano et al., 2018b). On peut également retrouver une tauopathie dans des pathologies telles que la dégénération corticobasale, le syndrome de paralysie supra-nucléaire progressive ou même lors de démence fronto-temporale avec syndrome parkinsonien lié au chromosome 17.

Diagnostic et biomarqueur de la maladie d'Alzheimer

Les premiers signes de détection de la maladie d'Alzheimer (MA) se font par le patient lui-même ou par son entourage. L'oubli répétitif de chose simple tel que la date du jour ou même ce que le patient a mangé le jour d'avant est une piste qui pourrait mener à une MA naissante et qui devrait l'inviter à consulter son médecin généraliste et par la suite un neurologue. Un test de dépistage simple a été mis en place pour classifier la possible maladie naissante et la gravité de celle-ci, il est dénommé Mini-Mental State Examination (MMSE). Cependant le MMSE possède aussi ses limites et il est possible que certains patients atteints puissent y échapper ou inversement, avoir un MMSE positif pour un autre type de démence. Il est alors intéressant d'y ajouter des tests de détections supplémentaires par recherche de certains biomarqueurs ou par imagerie et scanner. Nous pouvons aussi discuter du Clinical Dementia Rating (CDR), un test permettant de classifier le patient selon la sévérité de sa démence, il n'est pas unique à la MA.

Imagerie

Lors d'une MA débutante, la dégradation des fonctions cognitives évolue de pair avec la formation de DNFs et de lésions macroscopiques. Ces dernières peuvent être visualisées par imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou tomographie à émission de positron (PET-SCAN). Ces différents outils aident le neurologue à prendre une décision quant à l'éthologie des troubles et déficits cognitifs légers (MCI) du patient en face de lui (Fouquet et al., 2008) (Vrillon & Paquet, 2022). Néanmoins, l'utilisation de neuro-imagerie se présentera chez des patients dont les plaintes l'ont amené à consulter et dont la maladie est déjà bien présente. Il est donc important de prendre ces méthodes comme des méthodes de diagnostic et non de prévention.

Biomarqueurs

Il est par ailleurs possible de détecter, chez le patient cible, une série de biomarqueurs retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Ce LCR est recueilli par ponction lombaire et va être analysé par une technique d'immuno-analyse, la méthode Elisa sandwich. Le but ici est de retrouver la présence de protéine TAU totale, TAU phosphorylée et de peptide β -amyloïde pour confirmer la présence d'une MA. Cela est généralement fait chez les jeunes patients (Quadrio et al., 2021). Ces biomarqueurs évoluent de façon croissante et sont inversement proportionnels à la cognition chez le patient atteint de la MA.

Le neurologue possède donc plusieurs outils, qui, associés entre eux, vont permettre une meilleure prise en charge du diagnostic de son patient. Il associera une approche radiologique par le PET-SCAN et l'IRM, une approche biologique par les biomarqueurs et une approche neuropsychologique par une discussion approfondie avec le patient ainsi qu'une série de tests pour diagnostiquer la possible MA naissante.

Aspect génétique et prédisposition

La MA peut avoir des étiologies bien différentes, il n'y a pas une éthologie précise mais un ensemble de facteurs favorisant l'apparition de la maladie. L'âge en est l'un des principaux, plus de 95% des patients chez qui l'on décèle une MA ont plus de 65 ans. Et après cet âge, le risque double tous les 5 ans (Singh-Manoux & Sabia, 2020). Comme expliqué précédemment, la physiopathologie est déjà présente une dizaine d'années avant l'apparition des symptômes, le poids de la prévention en est donc encore plus grand mais la fenêtre de tir l'est tout autant. Pour améliorer cette prévention, il va être intéressant d'identifier les facteurs modifiables en amont rapidement pour une minimisation des risques en aval.

Il a été proposé dans un rapport de Gill Livingston, que neuf facteurs de risques modifiables pourraient être ciblés pour diminuer jusqu'à 35% des cas de démence (Kivimäki & Singh-Manoux, 2018) (*Livingston et al. - 2017*).

De ces facteurs de risques modifiables, nous pouvons parler de l'éducation précoce, l'hypertension, d'une présence d'obésité, d'une perte auditive en milieu de vie, du tabagisme, de la dépression, du diabète, de l'isolement social et de l'inactivité physique.

Il existe aussi des mutations causales non modifiables tel que la présence d'un allèle apoE4 formant des apolipoprotéines anormales ou alors des mutations sur les présénilines (PSEN1/2) ou sur le gène codant pour la protéine précurseur de l'amyloïde (APP). Si ces mutations sont présentes, cela augmente la prédisposition d'une MA et rien ne peut être proposé comme prévention (Nicolas & Wallon, 2017).

En conclusion, nous avons beaucoup à gagner en travaillant sur le diagnostic de la maladie et sur l'amont de celle-ci car c'est à ce moment-là où nous serons le plus perspicace quant à la prise en charge de la maladie. Il serait donc intéressant de suivre les possibles progrès dans la découverte de nouveaux biomarqueurs et de l'enrichissement des connaissances de ceux déjà révélés. En améliorant le diagnostic de la MA, on améliore en parallèle leur prise en charge par immunothérapie passive comme active, en inhibant directement la formation de plaque amyloïde dès le début, nous diminuerons ainsi les risques encourus d'une intoxication sur le long terme et donc on obtiendrait une diminution de la mortalité des cellules neuronales et une diminution du déclin cognitif.

Médicaments déjà présents sur le marché

En complément de la prise en charge psychosociale et des aides fournies à la famille, on peut prescrire au patient une complémentation médicamenteuse dont le but sera de retarder sa mise en institution et de prolonger son indépendance face à la maladie. La prise en charge de la MA, d'un point de vue pharmacologique, reste néanmoins très réduite.

Inhibiteur cholinestérase (ICh)

Commercialisés depuis le début des années 1990, les inhibiteurs des cholinestérases vont bloquer la dégradation d'acétylcholine (ACh) au niveau de la fente synaptique en empêchant la cholinestérase de la dégrader. Cela augmentant la quantité d'ACh disponible et palliant le manque présent chez les patients présentant une MA légère à modérée. À ce jour constitués de trois molécules, le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, les ICh vont être utilisés sur un court terme pour permettre au patient de garder une certaine autonomie avant sa mise en institution. Cependant ce traitement n'est pas efficace chez l'ensemble des patients, il est donc important de suivre régulièrement le patient pour éviter une surmédication et une implantation des effets secondaires qui influencerait la balance bénéfice/risque. (Rioux et al, 2002)

Mémantine

La mémantine est utilisée dans le même but que les ICh, mais aura un mode d'action différent. Elle agit comme antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA et diminue sa surstimulation au repos pour restaurer sa fonction neuronale normale. (Wilcock, 2003) Certaines études ont pu démontrer un effet bénéfique de la mémantine sur la dégradation et le désassemblage des plaques β -amyloïde via une inhibition de la formation des fibrilles β , cela indépendamment de leur rôle sur les récepteurs NMDA. (Takahashi-Ito et al., 2017)

Ces prises en charge pharmacologique vont amener une amélioration, chez certaines personnes, sur le court terme et vont agir sur les symptômes et non sur l'éthologie. Ces médicaments n'auront aucune plus-value sur le nombre de neurones et sur leur dégénérescence, ce qui a été perdu le restera. Il est donc important d'avoir un accompagnement complet et de proposer au

patient une aide psychosociale et un suivi régulier par un ergothérapeute pour l'inviter à travailler sa mémoire tous les jours.

DCI	Nom commercial et dosages	Mécanisme d'action	Posologie	Prix d'une gélule/comp. en BE (2023)
donépézil	Aricept® 5mg - 10mg	Inhibiteur des cholinestérases	5 à 10 mg/j en 1 prise	<u>5 mg</u> : 1.16€ à 1.68 €/U <u>10mg</u> : 1.33€ à 1.90€/U
galantamine	Reminyl® 8mg – 16mg – 24mg	Inhibiteur des cholinestérases	8 à 24 mg/j en 1 prise	8mg : 0.44€/U 16mg : 0.42€/U 24mg : 0.42€/U
rivastigmine	Exelon® 1.5mg – 3mg – 4.5mg – 6mg	Inhibiteur des cholinestérases	3 à 12 mg/j en 2 prises	1.5mg : 0.64€/U 3mg : 0.68€/U 4.5mg : 0.68€/U 6mg : 0.69€/U
mémantine	Mémantine EG® 10mg – 20mg	Antagoniste des récepteurs NMDA	5 à 20mg/j en 1 prise	10 mg : 0.38€/U 20 mg : 0.41€/U

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des molécules présentes sur le sol Belge pour la prise en charge de la MA (CBIP | Médicaments de la maladie d'Alzheimer, s. d.)

Immunothérapie

Définition

L'immunothérapie est l'administration d'anticorps monoclonaux, d'interférons et d'autres substances pour amener à une stimulation de l'immunité de la personne à traiter et améliorer sa réaction face aux organismes agresseurs. Nous allons donc donner les armes nécessaires au corps pour combattre lui-même ces possibles agressions. L'immunothérapie s'est implantée dans la prise en charge de certain cancer, prenons l'exemple le plus connu avec le Trastuzumab, un anticorps monoclonal spécifique des récepteurs HER-2 qui sont en surnombres dans le cancer du sein HER-2+. Ou un autre exemple, le Pembrolizumab dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules. Celui-ci va viser la protéine de la mort cellulaire programmée, PD-1, cela va bloquer son interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2 et donc in fine, empêcher la mort cellulaire des cellules T. Alors qu'en est-il pour la maladie d'Alzheimer ? Comment pouvons-nous utiliser l'immunothérapie dans cette maladie ou d'autres approches ciblant l'A β ?

Inhibiteur de la Gama-Sécrétase (1990) : « l'avant-immunothérapie »

Comme expliqué plus haut, la gama-sécrétase a un rôle très important dans la pathologie d'Alzheimer puisqu'elle clive le précurseur du peptide amyloïde pour former ce dernier. Elle est composée de quatre sous unités, la Préséniline 1 (PSEN-1), la Nicastrine, l'Anterior pharynx defective (APH-1) et l'amplificateur de la Préséniline 2 (PSEN-2). Chacune de ces unités est codée par un gène. Dans les années deux mille, il a été trouvé intéressant d'inhiber cette enzyme dans le but d'éviter le clivage précité pour en aval, inhiber la formation de plaques amyloïdes, mais cela ne s'est pas passé comme prévu. C'est donc avec une connaissance relative de la biologie des gama-sécrétases que certaines molécules ont été avancées comme de possibles candidats au rôle de médicament et cela bien trop tôt. C'est ainsi que la firme américaine Eli Lilly proposât le sémagacestat comme médicament candidat et dont les essais de phase III commencèrent en mars 2008. Ces débuts, bien que prématurés, sont expliqués par la formation d'hypothèses sommaires et aux notions floues sur différentes informations par rapport aux gama-sécrétases. Telles que leurs interactions avec leurs substrats, leurs structures et les fonctions qui y sont reliés. C'est grâce à ces études que la balance bénéfice risques du sémagacestat a été remise en question suite à l'apparition de certains effets secondaires comme le blocage de la signalisation de la voie de Notch. Parmi ces effets indésirables, nous retrouvons un déclin cognitif important, il a été inexplicable sur le coup et a été une contreperformance importante à l'inhibition des gama-sécrétases. Nous retrouvons aussi des effets secondaires au niveau périphérique, tel que des problèmes de peau amenant à certains cancers et à une perte de poids importante (Doody et al., 2013). Par la suite, il a été démontré chez la souris que la voie de Notch était nécessaire dans les oscillations ultradiennes pour une expression cyclique et pulsatile de certains somites importants dans la somitogénèse (Kageyama et al., 2010). Il a aussi été démontré que la voie de Notch interagit au bon maintien des cellules souches neuronales et joue un rôle dans le maintien d'une plasticité correcte du système nerveux central (De Strooper, 2014). Après cela, on a pu comprendre que la voie de signalisation de Notch était un substrat de la gama-sécrétase. Il est donc prouvé que la voie de signalisation de Notch fait partie intégrante d'une bonne santé neuronale et donc qu'une dysfonction de cette voie nuit à l'intégrité cellulaire des cellules souches neuronales. Ceci expliquerait une partie des problèmes cognitifs apparus comme effets indésirables lors des études chez nos patients.

Une seconde question s'est posée ; est-il possible de diminuer ces effets secondaires avec une inhibition continue, mais plus faible qu'auparavant ? Il a bien été prouvé par la suite qu'une

dose discontinue par jour de semagacestat a démontré une balance bénéfice risque supérieur à une double dose continue par jour car celle-ci amènerait à une accumulation de métabolites directs toxiques (De Strooper, 2014).

Arrivons-en aux faits et aux effets désirés, la diminution de la quantité de plaques de β -amyloïde. Dans l'essai de phase 3 du sémagacestat (Doody et al., 2013), il a été démontré que celui-ci n'amène pas à une diminution des plaques déjà présente. Par contre, dosé à 140mg, il a été perçu une diminution de 52% de la formation de nouveaux biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien. Malgré ces faibles résultats, l'étude a été arrêtée suite à une augmentation d'effets indésirables dans le groupe traité et à une non-amélioration du déclin cognitif.

Pour conclure sur les inhibiteurs de la gama-sécrétase, il est très compliqué de comprendre totalement leurs effets et leurs actions tant que nous ne connaissons pas parfaitement les gama-sécrétases elles-mêmes. Il n'est donc pas exclu d'utiliser les inhibiteurs de la gama-sécrétase dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, mais des études sur les gama-sécrétases sont à faire auparavant que ça soit d'un point de vue physio-physiologique ou d'un point de vue structurel comme cette étude de juin 2014 démontrant une structure tridimensionnelle de la gama-sécrétase (Lu et al., 2014). Une autre étude se terminant en 2016 a démontré l'importance d'un ciblage des gama-sécrétases contenant un plus fort taux de PSEN-2. Celui-ci amènerait à une accumulation supérieure de peptide β -amyloïde que ceux avec un taux supérieur en PSEN-1 (*CORDIS, European Commission, 2016*). Ces connaissances nous aideront à nous placer plus facilement face aux différents candidats médicaments et aiguillera notre choix. Il n'est donc pas acceptable de tirer une croix sur ceux-ci et de faire des conclusions hâtives quant aux études déjà faites sur ces inhibitions par le semagacestat qui lui-même n'est pas un inhibiteur de la gama-sécrétase au sens pharmacologique (Tagami et al., 2017).

2^e approche Immunothérapie Active VS Passive

Avant de développer l'immunothérapie active et passive dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, il est intéressant de définir ce qu'est l'immunothérapie passive et active. Reprenons le but de l'immunothérapie, l'immunisation c'est donc amener une augmentation des défenses de l'organisme d'un patient au moyen de mécanismes effecteurs de l'immunité. Cette immunisation peut donc être passive, par l'administration d'anticorps ou de lymphocytes T, pour amener à une protection immédiate par exemple la sérothérapie. Un inconvénient à l'immunisation passive est la faible mémoire des anticorps et donc une non-production dans l'organisme du patient. L'un des plus grands avantages de cette prise en charge passive est le caractère rapide de l'arrêt si effet indésirable il y a, l'un des désavantages est le coût de celle-ci.

L'immunisation peut aussi être active, soit naturellement par infection ou suite à une vaccination voulue. Dans les deux cas une réponse immunitaire aura lieu dans l'organisme du patient et une mémoire va donc être présente pour une immunité sur le moyen ou long terme.

En résumé, une immunisation active permettra de ralentir voire empêcher préventivement une pathogénicité déjà présente alors qu'une immunisation passive la préviendra.

Immunothérapie active : cibler la B-amyloïde (2000)

En 1997 sortit une étude in vitro (Solomon et al., 1997) montrant que l'administration d'anticorps anti- β -amyloïde, se liant à la partie N-terminale du peptide amyloïde, inhiberait la fibrillation de celui-ci et empêcherait donc la formation de plaque amyloïde. C'est tout naturellement que différentes études se sont penchées sur ce cas et que l'immunothérapie prit du poids et de l'ampleur pour une possible prise en charge de la MA. Par la suite, il a été démontré que cette immunisation active forme des anticorps qui sont axés sur les 15 premiers acides aminés du peptide A β (Lemere, 2013).

En 2000, un vaccin candidat du nom de AN1792 a donc été lancé dans une étude de phase I randomisée à double aveugle et à dose croissante avec comme adjuvant l'extrait végétal purifié, le QS-21 et le peptide A β 1-42. Avec une réponse humorale de plus de 53% chez les 80 patients, le vaccin passa donc en étude de phase II en octobre 2001 sur 372 patients (Lemere, 2013). Le

11 janvier 2002, cet essai de phase 2 fut arrêté prématurément suite à des complications chez 6% des 300 patients ayant reçu le peptide A β 1-42. Ceux-ci développèrent des symptômes de méningo-encéphalites de causes inconnues, telles que des maux de tête, une léthargie et une certaine confusion. Par la suite, les images IRM montrèrent que ces patients présentaient certaines lésions de la substance blanche. Après biopsie sur certains patients décédés, il a pu être découvert que les plaques étaient moindres et persistantes en noyau nu et avaient un aspect « mangé par les mites » (Wisniewski & Goñi, 2014). Du côté de la protéine Tau, aucun changement de concentration de la protéine n'a été remarqué dans le corps cellulaire neuronal, mais au niveau des fibrillations des plaques et des neurites, la concentration de Tau a été largement réduite. Il a par la suite été évoqué une hypothèse qu'une phagocytose fut en l'amont d'une inflammation importante dû à une immuno-réactivité A β médiée par les lymphocytes T (Lemere, 2013).

Il a donc été conclu que les bénéfices cognitifs restent pauvres et que cette vaccination A β 1-42 amenait à une faible réponse positive d'un point de vue neuropsychologique face à des réponses négatives bien plus grandes. Tout cela en prenant compte que les réponses vis-à-vis de Tau n'étaient pas suffisantes dans une prise en charge totale de la MA.

Mais les essais sur la vaccination active ne se sont pas arrêtés là, en 2012 Novartis a proposé son vaccin, le CAD106, composé du fragment A β 1-6. Les essais de phase I n'ont pas démontré de grands résultats, mais ceux-ci n'ont pas montré non plus de cas de méningo-encéphalite (Winblad et al., 2012). Par la suite, les essais de phase II ont été arrêtés en 2013 et les résultats n'ont pas été communiqués, nous pouvons en conclure que cette piste fut un possible échec.

Prenons un exemple bien plus proche dans le temps avec l'ABvac40, un vaccin actif ayant pour cible la partie C terminale du peptide A β -40. C'est une association d'une protéine porteuse avec un épitope du peptide A β , la partie 33 à 40, qui est répétée plusieurs fois. Son mécanisme d'action consiste, après injection, à former des anticorps spécifiques qui vont cibler le peptide A β pour les dégrader par la suite et diminuer leur concentration au niveau neuronal et donc en aval, diminuer la quantité des plaques de β -amyloïde. Après avoir montré des résultats convaincants de production d'anticorps chez 92% des 12 patients, le vaccin est rentré en essai de phase II en 2018 dans une étude interventionnelle randomisée avec plus de 120 patients et en triple aveugle. L'étude de phase II s'achevant en décembre 2022, ces résultats ne sont pas encore connus (Araclon Biotech S.L., 2021).

Un bon nombre d'essais a été réalisé en termes d'immunothérapie active, il est aussi intéressant de parler de l'UB-311 (Marciani, 2019) et du NPT088 (Michelson et al., 2019). Ces derniers ont montré une plus-value dans l'innocuité et une certaine tolérance de la prise en charge de la MA légère à modérée lors de leur étude de phase II et de phase I respective, mais peu d'effet supplémentaire quant aux symptômes de la maladie. De nombreux effets indésirables ont pu, eux, être démontrés. Surtout avec l'UB-311, comme des douleurs au site d'injection accompagné d'un gonflement, une augmentation des aminotransférases au niveau hépatique et des agitations soudaines.

D'un point de vue général, l'ensemble de ces essais ont pu démontrer plusieurs problèmes qui sont constatés lors de l'utilisation d'une immunothérapie active dans la prise en charge de la MA. Tout d'abord, la concentration seuil d'anticorps pour obtenir une protection n'a pas été identifiée. Ensuite la complexité d'obtenir une concentration élevée, et constante d'anticorps dans le sang et ce, sur le long terme contre l'A β qui est une protéine du Soi. En plus de ça les anticorps doivent passer la barrière hémato-encéphalique (BHE). Il faut aussi prendre en considération différents facteurs qui peuvent rentrer en compte sur la disparité des mesures, comme le stade de la MA du patient et l'hétérogénéité interindividuelle. (Jeremic et al., 2021)

Dans les prochaines années nous pourrions voir arriver dans des études de phase II et III des vaccins composés d'ADN comme avec ce vaccin AV-1959D qui, lors de son étude de phase I, a montré un profil d'innocuité favorable et une activité thérapeutique dans certains modèles murins (Petrushina et al., 2020).

L'immunothérapie active est donc une arme très puissante, mais aussi très sensible à manipuler. Il est donc, à ce jour, très important de continuer d'appuyer les recherches dans cette branche et de ne pas baisser les bras malgré les nombreux essais ayant pris fin.

Immunothérapie passive

L'immunothérapie passive débuta dans les années 2000 suite à l'échec du vaccin actif anti- β -amyloïde AN1792. Elle consiste en l'administration des anticorps monoclonaux anti-A β pour amener à une immunisation rapide et directe. Comparé à l'immunisation active, nous pouvons ici contrôler la dose d'anticorps fournie au patient. Comme expliqué auparavant, bien que cette immunisation semble plus simple, elle a son lot d'effets importuns. Une immunisation passive

dans le cadre d'une maladie chronique est synonyme d'administration répétée, et, à la vue du prix de cette technologie, un coût élevé de la thérapie est inévitable. En plus de cela, nous prenons le risque d'une possible réponse immunitaire de l'hôte à l'administration répétée d'anticorps monoclonaux et donc d'un arrêt net de la thérapie chez le patient.

Quant au mécanisme d'action de l'immunothérapie passive anti-A β , il n'est pas tout à fait clair. Il en est ressorti qu'une partie des anticorps (AC) monoclonaux passerait la barrière hémato-encéphalique (BHE) et inhiberait l'oligomérisation des peptides A β 1-42 ce qui les empêcherait de s'agréger entre eux, certains AC stimuleraient aussi une phagocytose par les macrophages de la microglie (Jeremic et al., 2021).

L'une des premières immunothérapies passives s'est faite avec un anticorps monoclonal humanisé ciblant la partie N-terminal des oligomères A β , le bapineuzumab. Une étude de phase III a pu démontrer que le bapineuzumab diminuait la quantité de peptide A β mais n'amenait pas à une amélioration cognitive ni a aucun bénéfice clinique (E. Liu et al., 2015). L'une des explications amenées pour répondre à cet échec est le fait que le bapineuzumab a été administré chez des patients qui étaient dans un stade avancé de la maladie et ceci avec des doses possiblement insuffisantes. Malgré tout cela, il a pu être retiré de son étude de phase II une information très intéressante. En effet, il a pu être mis en avant qu'une augmentation des facteurs de risque était associée à la présence en parallèle d'un allèle apoE4 et d'une dose élevée d'AC. L'allèle apoE4 est une forme mutée qui va coder pour des apolipoprotéines anormales dérégulant donc leur rôle classique de transporteur lipidique à travers les membranes cellulaires. En aval, apoE4 va altérer la fonction cognitive en altérant la communication interneuronale. Par la suite dans l'étude de phase III qui a suivi, la dose de bapineuzumab a été diminuée pour les patients porteurs d'apoE4 et cela a bien diminué la survenue d'effet indésirable mais n'a montré aucun effet positif sur l'amélioration clinique (Wisniewski & Goñi, 2014).

Une autre piste d'immunothérapie passive s'est faite avec le crénezumab. Produit par Genentech en association avec la firme AC Immune, le crénezumab est un anticorps IgG4 monoclonal humanisé anti-A β ayant la particularité de cibler en même temps les monomères d'amyloïde mais aussi les oligomères, les fibrilles et les plaques d'amyloïde. (Lemere, 2013). Le crénezumab a été testé dans deux études de phase 3, CREAD et CREAD2, lancées en 2016 et en 2017. Ces études de phase 3 étaient multicentriques, randomisées et en double aveugle et avaient pour but de démontrer une efficacité et une innocuité de l'anticorps face à un placebo chez des personnes ayant une MA assez précoce. Les résultats ont un goût de déjà vu, ils démontrent une bonne tolérance du patient envers l'anticorps mais n'affichent pas clairement

une réduction significative du déclin cognitif (Ostrowitzki et al., 2022). Par la suite, en juin 2022, la National Institute of Aging (NIA) a pris la décision d'arrêter tous les essais cliniques sur le Crénezumab suite aux résultats obtenus lors des études déjà entreprises (*NIA Statement on Crenezumab Trial Results*, s. d.).

Nous pouvons aussi discuter du solanézumab, un anticorps IgG1 monoclonal humanisé ayant pour cible la partie centrale du peptide A β . Il est dirigé contre l'épitope A β 16-24 et aurait comme mécanisme d'action la possibilité de se lier et de stabiliser les monomères pour éviter la formation d'oligomères, et donc en aval, la formation de plaques A β (Jeremic et al., 2021). Le solanézumab a démontré une innocuité et une sécurité pour le patient durant ses essais de phases I et II. Par la suite, lors de son premier essai de phase III, EXPEDITION-1, une petite activité bénéfique sur le déclin cognitif a été démontrée grâce au test ADAS-COG 14 chez un certain groupe de patients atteints d'une MA légère à (*ADAS-Cog14_GenericWorksheet.pdf*, s. d.). Ce bénéfice n'a pas été démontré en utilisant d'autres tests (*Solanézumab / ALZFORUM*, s. d.). EXPEDITION 2 & 3 ont suivi et ont employé le même test ADAS-COG pour au final ne pas démontrer un effet statistiquement significatif de l'anticorps malgré un bénéfice faible chez une petite partie des patients atteints de la MA légère.

Efficacité supplémentaire face à la MA

L'immunothérapie anti- β -amyloïde, qu'elle soit active ou passive, a pour but de diminuer la quantité de β -amyloïde au niveau du cerveau chez un patient atteint de la MA. Lors des essais cliniques des différents anticorps (AC) et vaccin, il a été démontré, en général, une diminution de plaque A β mais n'a pas démontré une amélioration cognitive due à cette diminution. Une explication simple peut-être trouvée par le caractère irrécupérable de la mort neuronale et d'une prise en charge trop tardive par immunothérapie. Il a donc été préférable de travailler avec des patients présentant une MA légère ou des patients avec une prédisposition génétique. Il a bien été démontré que les premiers changements physiopathologiques de la MA interviennent une dizaine d'années avant le début des symptômes chez le patient. C'est donc à ce moment-là où il est plus simple et plus intéressant de proposer une prise en charge pour contrecarrer la maladie et inverser le phénomène quand il en est encore temps. Le problème persistant est l'identification des personnes à risque de MA une dizaine d'années avant l'apparition des premiers symptômes.

Aducanumab

1^{er} autorisation approuvée pour une immunothérapie anti-Alzheimer

L'un des anticorps présents dans l'immunothérapie passive dont nous n'avons pas encore discuté ici est l'aducanumab, anticorps monoclonal humanisé IgG1 qui se lie aux 3 à 7 derniers acides aminés de la partie N-terminal du peptide β -amyloïde. Cet anticorps a été produit à partir des protéines B-amyloïde de personnes âgées dites « saines », entendons par là, qui ne sont pas identifiées comme étant porteuses de la MA ni d'autres démences quelles qu'elles soient. Il ciblerait les agrégats $A\beta$, fibrilles insolubles et les oligomères solubles.

Il est intéressant de l'isoler des autres anticorps pour en discuter, car l'aducanumab est le premier anticorps monoclonal à avoir reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) mais son efficacité fait encore douter pas mal de professionnels de la santé. Nous allons ici décortiquer les résultats obtenus lors de ses essais cliniques et essayer de comprendre pourquoi le 7 juin 2021, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé la mise sur le marché de l'aducanumab (Aduhelm®, produit par BIOGEN) via une procédure d'approbation accélérée malgré les recommandations de rejet d'approbation par le conseil consultatif externe de la FDA (Research, 2022). Cette approbation accélérée permet la mise sur le marché de produits plus rapidement et n'est basée que sur un paramètre de substitution, ici, l'évaluation de la réduction des plaques de β -amyloïde au niveau du cerveau. Bien entendu, tout en tenant compte de l'innocuité du produit et de la sécurité du patient. Cela permet à certains produits prometteurs concernant des pathologies graves d'être disponibles rapidement dès lors que leur paramètre de substitution est réellement démontré.

La FDA a quand même posé une condition à cette AMM, Biogen ayant jusqu'à 9 ans pour prouver une amélioration cognitive post-marketing de l'aducanumab pour garder leur AMM. Si aucune amélioration n'est prouvée en 2030, l'AMM sera retirée et l'aducanumab ne sera plus sur le marché américain.

Il est aussi curieux et intéressant de se pencher sur le fait que l'EMA a refusé de délivrer l'AMM pour Biogen en Europe (EMA, 2022) alors qu'ils se sont basés sur les mêmes résultats d'essais cliniques que la FDA pour prendre leur décision.

Études cliniques

Phase 1a : SAD

La première étape de l'étude clinique concernant l'aducanumab a démarré en juin 2011 et se termina en août 2013. Elle avait pour but de déterminer la tolérance et l'innocuité d'un produit dénommé BIIB037, un anticorps monoclonal humain ayant pour cible le peptide β -amyloïde fibrillaire. On en profitera aussi pour évaluer sa pharmacocinétique et son immunogénicité.

Cette étude se fit sur une cinquantaine de participants atteints d'une MA légère/modérée de 55 à 85 ans que l'on a divisés en deux groupes et chez qui on a donné soit la molécule candidate soit un placebo en dose unique. La dose de BIIB037 fut administrée en intra-veineux (IV) et ce de façon croissante, de 0.03mg/kg à 60mg/kg (Biogen, 2015).

Les résultats montrant une bonne tolérance et une innocuité de la molécule à des doses inférieures à 10mg/kg ainsi que l'absence d'effets néfastes en dessous de 30mg/kg. Mais chez les trois seuls patients ayant reçu la dose de 60mg/kg, une anomalie liée à l'imagerie (ARIA) est apparue entre 2 à 4 mois après l'administration de l'anticorps. Ces anomalies ont disparu sur les IRM suivantes. Il n'y a eu aucune réponse d'immunogénicité. La phase 1a a donc prouvé une pharmacocinétique correcte pour une dose unique (Behl et al., 2022) (Ferrero et al., 2016).

Phase 1b : PRIME

Les résultats positifs de la phase 1a ont invité Biogen à poursuivre l'évaluation de l'aducanumab en phase 1b, celle-ci débuta le 5 octobre 2012.

Le but de cette étude 1b est presque aussi similaire à l'étude 1a, la seule différence est l'évaluation de l'innocuité et de la tolérance de doses multiples d'aducanumab.

L'étude s'est donc adressée à 197 patients atteints de la MA légère à modéré chez qui on a créé 2 groupes, l'un recevant l'aducanumab, l'autre le placebo et ce sur 54 semaines. Dans le groupe recevant l'aducanumab, il y a 3 sous-groupes recevant respectivement une dose faible, modérée ou élevée. L'aducanumab a été administré en IV à une dose de 1mg/kg dans le groupe à faible dose, 3mg/kg dans le groupe dose modéré et de 10mg/kg dans le groupe dose élevée. Cette

administration s'est faite le premier jour et tous les 28 jours jusqu' à la 54e semaine (Biogen, 2020a) (Sevigny et al., 2015).

Les résultats démontrent une continuité dans ce que nous avons déjà obtenu dans la phase 1a, c'est-à-dire une innocuité et une tolérance des doses $\leq 10\text{mg/kg}$. Il a pu être démontré une diminution des plaques amyloïdes par TEP chez les sujets recevant l'aducanumab et en particulier chez les patients ayant reçu la dose de 10mg/kg après 1 an (Song et al., 2022). Il a pu aussi être démontré un retard de la diminution du score MMSE chez les patients traités par aducanumab. Cela pourrait démontrer un effet positif sur la cognition et le fait que l'aducanumab donnerait un délai supplémentaire dans la dégradation cognitive de la maladie. Un des effets secondaires reporté était la présence d'anomalies observées en imagerie liées à l'amyloïde et un possible œdème vasogénique, cet effet secondaire est dose-dépendant. Il a pu aussi être trouvé chez une faible partie des patients traités (3%) par la molécule que des anticorps anti-aducanumab ont été formés mais cela n'interférait pas avec la pharmacocinétique de celui-ci (Behl et al., 2022).

D'autre phase 1

Deux autres études de phase 1 ont été développées pour l'aducanumab.

Une démarra en 2015 au Japon, sur 21 patients atteints de la MA à un stade léger-moderée, pour étudier l'innocuité et la sécurité de l'aducanumab en IV chez des patients Japonais en administration simple et multiple (Biogen, 2020b) (NCT02434718). L'autre débuta en 2016 sur 28 personnes saines dans le but d'évaluer la biodisponibilité d'une administration sous-cutanée comparée à l'IV. On en a profité pour évaluer aussi la pharmacocinétique de l'aducanumab chez le patient sain (Biogen, 2017) (NCT02782975).

Phase 2

L'étude de phase 1b a apporté des résultats prometteurs. Cela permit à Biogen de démarrer une étude de phase 3 directement après. Nous pouvons donc décrire l'étude de phase 1b comme une étude ayant porté la cape d'étude de phase 2.

Une simple étude de phase 2, EVOLVE, fut quand même démarrée en août 2018 pour démontrer l'innocuité de la poursuite d'une dose continue d'aducanumab chez des patients chez qui des ARIA fut détectées.

Phase 3 : ENGAGE

Après l'étude prometteuse de phase 1b, une étude de phase 3 a directement débuté dans le but d'évaluer l'efficacité d'une administration mensuelle d'aducanumab face à un placebo. Des objectifs secondaires sont aussi présents, comme l'évaluation de la dose optimale d'aducanumab en parallèle à l'évolution clinique de la maladie, cette évolution sera évaluée par le test MMSE et ADAS-cog 13.

Cette étude a démarré le 13 août 2015 et incluant 1653 patients atteints de la MA à un stade précoce. C'est une étude randomisée à double aveugle, divisée en deux grands groupes, l'un recevant l'aducanumab, l'autre un placebo en IV (Biogen, 2021a). Le groupe recevant l'aducanumab a été divisé en deux sous-groupes, l'un recevant une dose faible d'aducanumab et l'autre recevant une dose élevée d'aducanumab, ces deux groupes ont été divisés à leur tour en groupe débutant avec un démarrage anticipé ou tardif.

Cette étude a été arrêtée prématurément suite à une analyse de futilité en mars 2019. Le but d'une analyse de futilité est de prédire pendant l'essai clinique la probabilité de celui-ci de répondre à son critère d'évaluation principal. L'analyse de futilité démentait une possible efficacité de l'aducanumab dans cet essai clinique, l'analyse arrêta aussi l'étude de phase 3 EMERGE. Suite à cet arrêt, les résultats obtenus sont très faibles et il a pu être conclu que l'étude ENGAGE n'a pas répondu à ses attentes et à son critère d'évaluation principal.

Phase 3 : EMERGE

L'étude de phase 3 « EMERGE » a été lancée le 15 septembre 2015, peu de temps après l'étude « ENGAGE ». Les objectifs étant exactement les mêmes, le but était aussi d'évaluer l'efficacité de l'aducanumab chez 1643 patients atteints d'une MA légère. La comparaison s'est aussi faite face à un placebo et les groupes et sous-groupes étaient les mêmes que dans ENGAGE (Biogen, 2021b).

Il y a également eu un arrêt de l'étude en mars 2019, dû à l'analyse de futilité qui toucha les 2 études de phase 3. Le groupe de surveillance indépendant qui géra cette analyse estimait que ces deux études, au vu des résultats déjà obtenus, n'atteindraient pas leur critère principal d'évaluation. Biogen a donc décidé de mettre en suspens les études cliniques.

En octobre 2019, Biogen déposa une analyse approfondie de son étude clinique EMERGE en démontrant bien que des résultats obtenus dans un des sous-groupes sortent positifs de l'étude et qu'EMERGE pourrait atteindre son critère principal d'évaluation.

Il a en fait été démontré dans l'analyse approfondie que les patients ayant reçu une haute dose d'aducanumab présentaient une meilleure prise en charge avec une diminution significative du déclin cognitif. Ainsi que de meilleurs résultats MMSE/ADAS-cog et une diminution des troubles du comportement dans le groupe susmentionné. Il a également été proposé que la concentration du biomarqueur neurodégénératif se trouvant dans le LCR, TAU, a été diminuée comparativement au groupe placebo (Behl et al., 2022).

Sur l'ensemble des patients traités par l'aducanumab dans cette étude clinique, plus de 71% d'entre eux démontrent une diminution dose-dépendante des plaques de β -amyloïde après plus de 78 semaines de traitement (Ali et al., 2022).

Après réanalyse des résultats, l'aducanumab se présentait comme un médicament candidat intéressant mais reçut son lot important de critiques de la part du monde scientifique. Les résultats de l'étude EMERGE suffiraient-ils à effacer les résultats négatifs de l'étude ENGAGE ? Seraient-ils assez importants pour porter à eux seuls l'espoir d'une possible thérapie contre l'intraitable MA ? Biogen répondra à ces questions en expliquant que la dose administrée dans l'essai clinique EMERGE était plus élevée avec une exposition plus importante (Jeremic et al., 2021). C'est ainsi que pour amener plus de poids aux réponses à ces questions, Biogen décida, en mars 2020, de relancer une étude de phase 3 impliquant uniquement les patients déjà présents dans les études EMERGE, ENGAGE, EVOLVE et PRIME, pour un total de 1696 patients. Le but de cette troisième étude de phase 3, dénommé EMBRAKE (NCT04241068), sera de démontrer l'innocuité et la tolérabilité de l'aducanumab sur plus de 100 semaines de traitements. Suite à leur sevrage, l'étude devrait prendre fin en février 2025 (Biogen, 2022). L'une des difficultés majeures d'un redémarrage comme ceci est un déséquilibre dans le calendrier du suivi des patients suite à l'arrêt et la reprise des protocoles.

En juillet 2020, Biogen déposait un dossier d'enregistrement de la spécialité Aduhelm® dont la molécule active est l'aducanumab en y insérant les résultats des études PRIME, ENGAGE et

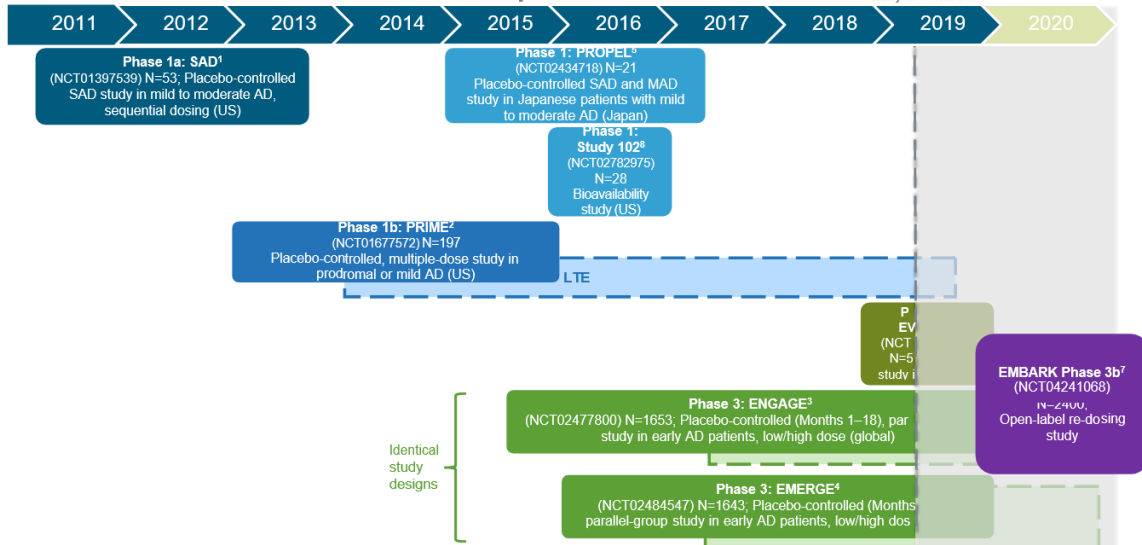
EMERGE. Ce dossier fut épluché par la FDA, trois de leurs experts de la branche système nerveux central et périphérique ont publié un article s’opposant à l’autorisation de l’aducanumab (Alexander et al., 2021). Malgré cela, le 7 juin 2021, la FDA donna son feu vert pour la mise sur le marché de l’Aduhelm® sous une condition importante, une étude de phase 4 post-marketing devra être mise en place et démontrer une amélioration cognitive avant 2030. Si aucune amélioration n’est prouvée, l’AMM prendra fin sur le champ (Jeremic et al., 2021).

Rappelons que le dernier médicament pour la prise en charge de la MA était la mémantine et fut sorti en 2003. L’aducanumab est donc une nouveauté car il a obtenu son AMM dans le cadre d’un traitement sur le processus pathologique et non d’une prise en charge de la maladie. Cette AMM fit la cible de nombreuses critiques, beaucoup se questionnent sur l’objectivité de celle-ci et sur l’efficacité de l’Aduhelm®.

Nom de l'étude	Essais	Détails	Participants	Outcome primaire	Résultats	N° Clinical Trials
SAD	Phase Ia	Randomisée, double aveugle	53	-Sécurité -Tolérabilité	-Innocuité <10mg/kg	NCT01397539
PRIME	Phase Ib	Randomisée, triple aveugle	197	-Sécurité -Tolérabilité -PK/PC	-Innocuité <10mg/kg -↓ plaques βA	NCT01677572
EVOLVE	Phase II	Randomisée, double aveugle et groupe parallèle	52	-Sécurité d'une dose continue	-Innocuité d'une dose continue	NCT03639987
ENGAGE	Phase III	Randomisée, double aveugle, placebo	1653	-Efficacité -Sécurité	Aucun résultats disponibles	NCT02477800
EMERGE	Phase III	Randomisée, double aveugle, placebo	1643	-Efficacité -Sécurité	Possible ↓ déclin cognitif dans un sous-groupe sous haute dose	NCT02484547
EMBARK	Phase IIIb	Ouverte Multicentrique	1696	-Innocuité -Efficacité	Disponible en février 2025	NCT04241068

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des différentes études de l'aducanumab

Aducanumab clinical development overview



1. ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01397539> (Accessed August 23, 2020). 2. ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01677572> (Accessed August 23, 2020). 3. ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434718> (Accessed August 23, 2020). 4. ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02782975> (Accessed August 23, 2020). 5. ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477800> (Accessed August 23, 2020). 6. ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484547> (Accessed August 23, 2020). 7. ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04241068> (Accessed August 23, 2020). 8. ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02782975> (Accessed August 23, 2020). AD, Alzheimer's disease; LTE, long-term extension; MAD, multiple ascending doses; SAD, single ascending dose.

Figure 5 : Vue générale des essais cliniques de l'aducanumab (Castrillo-Viguera et al., s. d.).

Mécanisme d'action

L'aducanumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 ayant pour cible les oligomères solubles et les fibrilles insolubles dans le but de diminuer la quantité de plaque β -amyloïde finale au niveau du cerveau. L'anticorps monoclonal va donc rejoindre le cerveau en passant la barrière hémato encéphalique (BHE). Il ciblera la partie N terminal du peptide β -amyloïde, lui-même dans une conformation étendue, en se liant aux acides aminés 3 à 7 (Behl et al., 2022).

L'aducanumab peut faire la différence entre les monomères et les oligomères de A β car il a une sélectivité plus importante pour les oligomères et fibrilles suite à une préférence de liaisons aux épitopes de ces conformations (Ali et al., 2022). Cette sélectivité pour les oligomères a été estimée à plus de 10.000 fois la sélectivité aux monomères (Abyadeh et al., 2021).

La liaison au peptide A β amènerait une accumulation de macrophages au niveau du site où les complexes antigène/anticorps se forment pour continuer avec une clairance par phagocytose des peptides A β .

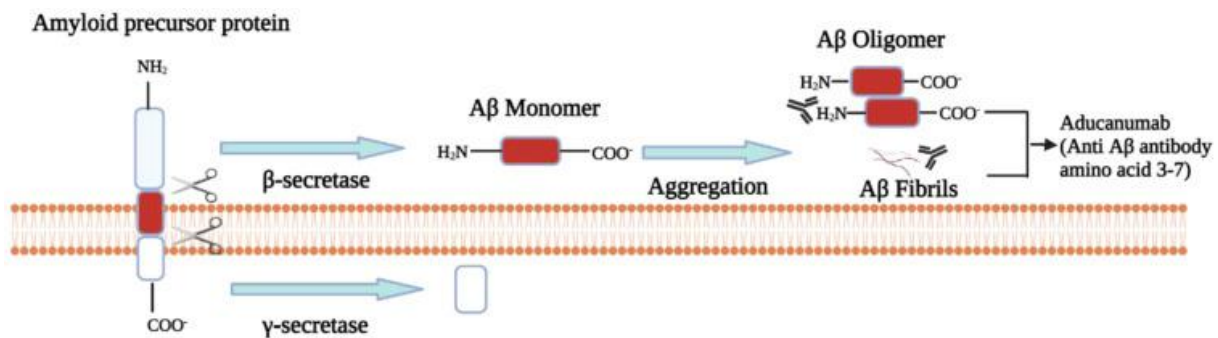


Figure 6 : Mécanisme d'action de l'aducanumab (Ali et al., 2022).

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PC) de l'aducanumab fut étudiée pour la première fois dans son étude de phase 1a, SAD. Dans cette étude il a pu être démontré une linéarité de la pharmacocinétique quant à une dose unique croissante en intraveineux (Ferrero et al., 2016) (*Essais cliniques sur La maladie d'Alzheimer: BIIB037, Placebo - Registre des essais cliniques - ICH GCP, s. d.*).

La concentration moyenne maximale (C_{max}) atteignait son paroxysme vers les 30 minutes après son administration. L'aire sous la courbe (AUC) et la C_{max} ont pu montrer une augmentation proportionnelle à celle de la dose entre 0.3mg/kg et 60 mg/kg. La clairance et le temps de demi-vie n'ont eu aucune élévation proportionnelle à cette augmentation de dose. Dans un intervalle de confiance de 95%, son volume de distribution (V_d) est de 9.36L à son steady state, sa clairance est de 0.0159 L/h et son temps de demi-vie est de 24.8 jours. (Biogen, 2021).

Pharmacodynamie

La pharmacodynamie (PD) de l'aducanumab sera donc l'effet du médicament sur le corps humain. L'effet principal et recherché de l'aducanumab est la diminution des plaques de β-amyloïde, cette diminution a pu être mise en évidence durant les études cliniques de phase 1, 2 et 3 de l'aducanumab. La diminution des plaques β-amyloïde a été mesurée par PET-scan.

Durant l'étude de phase 3 EMERGE, une diminution de dose dépendante et temps dépendant a été démontrée avec les dosages à 3 mg/kg, 6 mg/kg et 10 mg/kg à la 54^e semaine (Biogen, 2021) (Ali et al., 2022).

L'un des autres effets qui a pu être présenté par PET-scan lors des études de phase 1 et 2, est une diminution du biomarqueur de neuro-dégénération TAU au niveau du LCR (Ali et al., 2022).

Effets indésirables les plus fréquents

Bien que l'Aduhelm® ne soit sur le marché que depuis mi-2021, certains effets indésirables (EI) ont pu être mis en évidence grâce aux essais cliniques. Il est donc important de comprendre que nous citerons ici les EI présentés lors de ces études cliniques et que d'autres pourraient les rejoindre suite à l'étude de phase IV post-marketing. En effet cette étude de pharmacovigilance se déroule sur un nombre bien plus important de patients et la possibilité d'être face à un EI qui touche peu de patients est plus envisageable que dans les études précitées auparavant.

L'un des effets indésirables le plus couramment retrouvé dans les études cliniques est ARIA-E, une anomalie d'imagerie liée à l'amyloïde faisant référence à un œdème cérébral. De cet effet découlent plusieurs symptômes tels que des maux de tête, une confusion, des nausées, des étourdissements, de l'altération de l'état mental et des vomissements (Bonetta, 2011). Il a aussi été retrouvé moins couramment des ARIA-H, qui sont signe de microhémorragies et de dépôt d'hémosidérine défini par une sidérose superficielle (Stroke (sixième édition), 2016).

Un autre EI s'est présenté suite à la prise d'aducanumab, c'est la réaction d'hypersensibilité, si celui-ci apparaît pendant/après l'injection de l'aducanumab, il est important d'arrêter immédiatement l'injection et d'amener une prise en charge directe et appropriée pour le patient. Une réaction d'hypersensibilité peut être définie par de l'urticaire ou un œdème de Quincke (Padda & Parmar, 2022).

Bien que très rare, il est aussi possible, comme avec toute immunothérapie, de développer une immunogénicité face à l'anticorps administré et de produire des anticorps anti-aducanumab. Il est donc important de suivre le patient et de lui prescrire un test de détection des anticorps (Padda & Parmar, 2022).

Pharmaco-économie

Le 7 juin 2021, l'anticorps monoclonal humanisé aducanumab a reçu, par la FDA, son autorisation de mise sur le marché sur le sol américain. Cela signifie qu'il peut être prescrit et vendu aux États-Unis, car des études de sécurité, tolérance et efficacité ont démontré une plus-value dans le traitement de la MA.

Selon l'Alzheimer Society of Canada, la perfusion d'Aduhelm® de 10mg/kg tournerait environs à 4312\$. Chaque injection se fait toutes les 4 semaines, ce qui en fin d'année reviendrait à un total moyen de 56.000\$ (Société Alzheimer, 2022).

Ces prix furent proposés par Biogen dès la sortie de l'AMM de l'Aducanumab en juin 2021. Dès janvier 2022, après un front commun et des accusations contre Biogen de profiter de la situation, ils réduisirent le prix à 28.200\$/an pour éviter un dérèglement quasi total du système de remboursement Medicare (Société Alzheimer, 2022) (Alzheimer, 2021). Il est important d'informer que ce sont des prix théoriques et qu'ils peuvent tout à fait varier quant à la dose administrée et le poids du patient. Ces prix ne prennent pas non plus en charge les coûts des interventions et des examens fournis au patient.

Le CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) a rendu un communiqué de presse le 7 avril 2022 en informant que, seules les personnes éligibles au service de prise en charge et de remboursement Medicare pour l'aducanumab doivent faire partie d'un essai clinique pour être remboursées du prix de celui-ci (CMS, 2022).

Il est aussi important de ne pas oublier qu'un des facteurs de risque de la MA est la présence de facteurs psychosociaux insuffisants et est encore plus important chez les patients vivant dans des pays avec des revenus faibles et intermédiaires. Aux États-Unis, la pauvreté touche environ 11.1% de la population. Selon l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE), en 2022, le salaire annuel moyen aux États-Unis était de 69.400\$. Avec un prix tournant autour de 28.200\$ par an et non remboursé hors essais cliniques, il est tout de suite plus évident qu'une thérapie par aducanumab n'est pas permise chez tout le monde et que seule une petite partie des patients atteints de MA aux États-Unis pourront réellement en profiter.

Malgré cela, même si seulement 5% des 6 millions de patients atteints de la MA aux États-Unis prenaient ce médicament sur une année, cela reviendrait à Biogen d'avoir une marge de sept à dix milliards de dollars.

Conclusion

FDA vs EMA

L'une des grandes questions que l'on pourrait se poser avec l'aducanumab est « Pourquoi la FDA prend-elle le risque de proposer l'AMM de l'Aducanumab alors que l'EMA l'a refusé ? ».

La FDA a approuvé cet AMM malgré un comité consultatif votant contre appuyant des examens statistiques ne montrant pas de plus-value de l'anticorps dans la MA et prouvant l'apparition d'effet indésirable assez important tel que les ARIA-E et H.

Mais on peut voir cette situation d'un autre point de vue, comme un coup de poker. La FDA, par cet AMM, pourrait permettre une mise en lumière de l'immunothérapie anti-amyloïde. Cette porte ouverte favoriserait les industries à développer davantage dans le secteur des anticorps monoclonaux et cela permettrait à un plus grand nombre d'entre eux de rejoindre les essais de phase 3, et pourquoi pas de phase 4.

L'un des gros problèmes de ce « coup de poker » est le tollé s'étant abattu sur la FDA après cette AMM suite au compte-rendu et avis négatifs du comité externe de concertation, trois des membres allant jusqu'à même quitter leur poste après l'AMM. La deuxième grosse protestation se fit du côté de Biogen, accusé de profiter de la situation en mettant sur le marché un médicament bien trop coûteux et qui, en plus, n'est pas pris en charge par les organismes assureurs du pays pour les patients n'étant pas présents dans les études cliniques. Cette contestation générale permit quand même de diminuer le prix de l'Aduhelm de 50%.

De son côté et pour se protéger, la FDA exige à Biogen des retours sur l'efficacité de l'Aduhelm sur une étude post-marketing prouvant l'efficacité de celui-ci sur les troubles cognitifs. Si aucune efficacité n'est démontrée, Biogen perdra son AMM.

Quant à l'EMA, bien que son avis de base fût de ne pas prodiguer d'AMM, ce n'est pas grâce, ou à cause d'elle si l'aducanumab n'a pas reçu son AMM, mais bien par Biogen Netherlands lui-même. Ce dernier, par une lettre envoyée directement à l'EMA, a demandé le retrait de la demande d'AMM en informant que les données livrées pour l'obtention de l'AMM n'étaient pas suffisantes (EMA, 2022).

Les risques

L'immunothérapie anti-amyloïdes possède de nombreux risques qui peuvent facilement freiner l'envie de certaines entreprises pharmaceutiques d'injecter du temps et de l'argent pour développer un possible candidat au titre. Ces risques sont à prendre si l'on veut percer le mystère d'un possible traitement de la MA.

Biogen a pris différents risques avec l'aducanumab. Malgré leurs essais cliniques en dents de scie et quel que soit les résultats en 2030¹, nous tirerons bénéfice de ces résultats obtenus et nous nous adapterons face aux problèmes que nous rencontrons en ce moment.

L'un des risques majeurs, que ça soit avec l'immunothérapie anti-A β , ou avec tout autre traitement candidat dans la prise en charge de la MA, est la maladie d'Alzheimer elle-même. Pour l'industrie pharmaceutique et la recherche, il est difficile de se projeter face à cette maladie qui, dans les mœurs, reste une maladie incurable. Cette pathologie pour qui, seuls des traitements de « gestion » sont sur le marché et avec lesquels nous espérons gagner 6 mois voire maximum 1 an avant une institution plus que certaine. Ces traitements de « gestions » dont le plus jeune est arrivé sur le marché en 2003 avec la mémantine. Il y a derrière la MA ce halo de maladie incurable et grabataire qui va limiter grandement le nombre d'industries qui n'ont pas les épaules pour s'investir dans cette lutte par peur d'une perte budgétaire importante.

L'une des complexités d'un traitement immunitaire anti-amyloïde est la prise en charge bien trop tardive des patients chez qui la maladie est déjà bien avancée au moment même du diagnostic. Et bien qu'il ait été démontré par une diminution significative des plaques β -amyloïdes grâce à l'immunothérapie, cela ne corrèle pas directement avec une amélioration cognitive chez le patient atteint de la MA. Car ce qui a été perdu d'un point de vue neuronal, est perdu à tout jamais. Il est donc plus qu'important d'avoir un développement parallèle dans les recherches de diagnostic précoce de la MA, dans le ciblage et la découverte de biomarqueurs causaux de la MA. Pour le moment les biomarqueurs utilisés pour le diagnostic de la maladie sont la mesure dans le LCR de la protéine TAU phosphorylée et la mesure des plaques de β -amyloïde par PET-scan. Ce dernier étant un examen coûteux et dont l'accès est assez limité, ne permet pas le diagnostic chez un grand nombre de patients. Il est donc plus qu'important de développer une approche différente et plus simple qui permettrait la découverte de la MA

¹ Date à laquelle Biogen doit référer les possibles effets positifs sur la cognition de l'Aducanumab pour pouvoir garder son autorisation de mise sur le marché.

naissante au berceau. Certaines études sur de possibles biomarqueurs sanguins sont en cours, tel que le rapport des protéines A β 42/40 et de la protéine TAU au niveau sanguin, cela associé au génotypage de l'ApoE (Delrieu et al., 2022). En résumé, un meilleur diagnostic en amont de la MA permettrait une meilleure prise en charge de la MA par l'immunothérapie anti-amyloïde en aval.

Hypothèse de la cascade amyloïde

L'immunothérapie anti-A β repose essentiellement sur l'hypothèse de la cascade amyloïde, qui par définition, fonde la cause de la MA par la présence de pathologie amyloïdes. Il est pour le moment difficile d'expliquer et d'affirmer que l'hypothèse amyloïde est la cause principale et non la conséquence de la MA. Par contre il est important de préciser que cette hypothèse a des arguments biochimiques, anatomopathologiques et génétiques indiscutables. Des mutations au niveau des PSENs ou du gène précurseur du peptide A β sont des mutations causales qui vont déclencher la MA pour peu que celui-ci vieillisse suffisamment. Cette hypothèse a longtemps été débattue suite à la non-amélioration cognitive des patients chez qui l'immunothérapies anti-amyloïde diminuait de manière significative la quantité de plaque amyloïde. Une autre certitude est qu'elle n'est pas seule, comme par exemple la présence de l'hypothèse de la propagation de Tau (P.-P. Liu et al., 2019) qui propose que les protéines TAU phosphorylées vont dépolariser les microtubules les empêchant de former leur bon fonctionnement au niveau des neurones. Il existe aussi bien d'autres hypothèses telles que, l'hypothèse de l'homéostasie calcique, l'hypothèse NMDA, l'hypothèse neurovasculaire, inflammatoire et l'hypothèse de la cascade mitochondriale. Tout l'enjeu pour rendre ces approches efficaces serait d'arriver à diagnostiquer la pathologie dans des stades qui sont encore asymptomatiques.

Il faut comprendre derrière tout cela qu'il n'y a pas une seule hypothèse qui est correcte, mais que c'est un ensemble de faits qui amène à la MA. Par ailleurs, l'immunothérapie anti-A β ne se base que sur l'hypothèse amyloïde, il est donc utile de remarquer que si cette hypothèse s'avère fautive, ou du moins n'est pas l'une des causes principales de la MA, l'intérêt de notre immunothérapie anti-amyloïde en sera grandement touché. Si les plaques amyloïdes sont une conséquence de la MA, vous pouvez tant que vous voulez injecter des anticorps anti-amyloïde, la cause n'en sera jamais touchée.

L'éthique

Comme dans toutes études cliniques, il peut se poser la question d'éthique quant aux médicaments candidats proposés aux patients. Il en est de même pour l'immunothérapie anti-amyloïde et surtout pour l'aducanumab. Ce dernier a été accepté par la FDA grâce à une approbation accélérée suite à un effet bénéfique trouvé chez un sous-groupe de patient ayant reçu l'aducanumab dans une étude de phase 3.

La MA a elle-même une disparité prépondérante, elle se retrouve plus souvent chez des personnes défavorisées et dans certaines ethnies. Prenons un exemple, bien que la proportion de personnes noires américaine est d'environ 14%, elle touche un peu plus d'un tiers des coûts liés à la démence (Padala & Yarns, 2022).

C'est d'ailleurs ces sous-groupes de patients qui ont été sous représentés lors des différentes études cliniques anti-amyloïde et qui sont toujours aussi sous-représentés suite à un prix de l'aducanumab et des différents soins hospitaliers qu'il pourrait être perçu durant l'étude de phase IV. Nous sommes face à un biais possible de sélection important pouvant remettre en question la réelle plus-value d'une immunothérapie anti-amyloïde globale chez l'ensemble des patients atteints d'une MA.

Le design fastidieux d'arrêt et de reprise de l'étude EMERGE sur base de résultats d'un sous-groupe remet la vraisemblance de l'étude en question. La rigueur de départ de l'étude clinique aurait été gardée si celle-ci s'était arrêtée après l'étude de futilité. Dans ce cas-ci, la rigueur est perdue.

Espoirs

Bien qu'un large éventail de risques ait été développé, l'immunothérapie anti-A β possède aussi son lot de points positifs. Comme expliqué auparavant, l'aducanumab est, depuis 2003, le premier médicament à avoir reçu son AMM dans le cadre de la MA amenant avec lui son vent d'espoir pour les chercheurs.

Bien que les résultats obtenus pour l'aducanumab ne soient pour le moment pas à la hauteur des attentes, l'immunothérapie montre un réel poids dans une probable thérapie de la MA. Cette possible prise en charge reposera sur un ensemble de thérapie se basant sur différentes cibles puisque la MA est elle-même multifactorielle.

Si des biomarqueurs de la MA peuvent être repérés bien avant que l'on arrive à diagnostiquer une MA à ce jour, l'immunothérapie anti-amyloïde pourra jouer son rôle dans l'élimination des plaques de β -amyloïde voire même avant leur formation. Il est donc très important pour les années à venir de développer et d'investir dans la prévention et la recherche de biomarqueurs certains de la cause d'une MA naissante.

Alternatives

Plusieurs alternatives sont possibles à l'immunothérapie anti-amyloïde dans la prise en charge de la MA, mais il est plus probant de parler de possibles associations pour permettre une action sur différents fronts face à la maladie.

Premièrement, toujours dans cette partie immunothérapie anti-A β , un anticorps monoclonal IgG1 dénommé donanemab présente des résultats significatifs lors de ses essais cliniques de phase 1 et 2 sur la réduction de plaque β -amyloïde (Song et al., 2022). Développé par Lilly Industrie, l'aspirant médicament a été lancé dans deux études de phase 3, l'une pour tester l'innocuité et l'efficacité du médicament (Eli Lilly and Company, 2022b) et l'autre pour démontrer un effet positif chez des patients présentant des signes cliniques d'une très légère MA (Eli Lilly and Company, 2022a). Ces résultats devraient être présentés respectivement en 2025 et 2023.

Dans cette optique anti-A β nous pouvons aussi discuter du lecanemab, anticorps monoclonal anti-amyloïde développé par Biogen et Eisai. Ayant obtenu en juillet 2022 une approbation accélérée. C'est le 6 janvier 2023 que la FDA lui donna une autorisation de mise sur le marché (Commissioner, 2023) suite à une étude de phase 3 démontrant une possible amélioration cognitive avec une diminution des biomarqueurs de la MA (van Dyck et al., 2023). Plusieurs effets indésirables sont présents tels que des microhémorragies non négligeables. Il est donc important de suivre l'innocuité et l'efficacité de cet AC avec des études cliniques supplémentaires. Il est très intéressant de suivre par la suite le médicament nouveau-né dénommé Leqembi® dans la prise en charge de la MA.

L'une des questions à se poser suite à cette deuxième AMM pour Biogen est la suivante « Biogen va-t-il travailler de façon équivalente sur le Leqembi® et l'Aduhelm® ? Alors que le Leqembi® propose une possible plus-value non négligeable sur l'amélioration de la cognition,

ou va-t-il se concentrer sur le Leqembi® en délaissant l'Aduhelm® ? » Il est bien entendu très probable que la deuxième proposition soit celle suivie car l'amélioration de la cognition est un critère primaire de base et primordial dans la prise en charge de la MA.

Deuxièmement, l'une des grosses cibles dans la MA après les plaques de A β est l'accumulation intra-cellulaire de protéine TAU hyper-phosphorylée. Plusieurs types d'immunothérapie anti-TAU ont vu le jour en proposant des anticorps ciblant la protéine TAU dans le but de l'éliminer et de présenter une possible amélioration cognitive. Prenons l'exemple du vaccin AADvac1 ciblant la protéine TAU qui a été jugé sûr lors de son étude de phase 1 (Novak et al., 2017) et dont les résultats de phase 2 démontrent une réduction des neurofilaments à chaîne légère (Novak et al., 2021). Ces derniers sont présents en surnombre lors d'un dommage aux axones dû, par exemple, à l'accumulation de protéine TAU hyper-phosphorylées qui n'occupent pas bien leur rôle de soutiens à ce niveau.

Des études de phases 3 ont été lancées pour fournir des réponses quant à l'efficacité de ce vaccin pour une possible plus-value dans la prise en charge de la MA.

Conclusion générale

L'immunothérapie anti- β -amyloïde est une vraie avancée dans cette maladie d'Alzheimer qui ne trouve pas traitement à son pied. Malgré les effets indésirables de l'aducanumab et de ses études en dents de scie, l'immunothérapie anti-A β montre une réduction significative du nombre de plaques amyloïdes, et cela est non négligeable. Il ne faut pas voir l'immunothérapie anti-A β comme traitement unique et direct pour cette maladie multifactorielle, mais plutôt comme l'une des premières pièces du puzzle qui ne commence qu'à être construit.

Cette maladie, définie par l'OMS comme un problème de santé publique, touchera plus de 139 millions de patients en 2050 et devra posséder des traitements s'y attaquant sur différents fronts. Nous pouvons citer Sun Tzu dans l'Art de la guerre ; « connais ton ennemi et connais-toi toi-même », une bataille ne peut être gagnée que si l'on connaît un minimum son adversaire, c'est donc pour cela qu'il faut amplifier les recherches. Améliorer le diagnostic de la maladie en trouvant de nouveaux tests et de nouveaux biomarqueurs. Ces derniers permettront une prise en charge bien plus rapide et une efficacité bien plus grande de l'immunothérapie anti-amyloïde et de ses possibles futurs co-thérapies.

Cela ne se fera pas en un jour et prendra du temps, une pléthore d'essais cliniques et de recherches sont déjà en cours dans le but de trouver une réponse à toutes ces questions.

Faire la lumière sur l'ombre qui trône autour de la maladie d'Alzheimer est le premier pas d'une thérapie plus accessible.

Approche méthodologique

Pour la conception de ce mémoire, la majorité des informations trouvées et utilisées ont été recherchées sur le site Google Scholar. Les mots clés utilisés pour débiter un contexte ont d'abord été « immunotherapy », « alzheimer », « aducanumab » ou même « anti-amyloïd ». Par la suite et suivant la profondeur de recherche j'ai pu utiliser des mots clés plus précis. Il est possible qu'un biais de sélection ait été commis car je n'avais accès qu'aux documents dont l'UNamur a accès et non aux différents documents payants. D'autres documents ont été trouvés sur la plateforme Scopus.

J'ai construit mon mémoire en partant du sujet vaste qu'est la MA pour, par la suite concrétiser sur l'immunothérapie et enfin préciser sur l'aducanumab. De ces trois grands sujets s'y développent plusieurs sous parties intéressantes et nécessaires pour une bonne compréhension globale du problème majeur qu'est là MA.

La plupart des documents décelés datent d'après 2010, ce sujet est en constante évolution au moment où j'écris ces quelques lignes. Il serait intéressant de suivre les articles qui seront publiés ces prochaines années pour amener à une continuité et, je l'espère, à une réponse finale à ce mémoire.

Bibliographie

089-094Rioux0402.pdf. (s. d.). Consulté 4 octobre 2022, à l'adresse

<https://lemedecinduquebec.org/Media/74263/089-094Rioux0402.pdf>

761178s000lbl.pdf. (s. d.). Consulté 3 janvier 2023, à l'adresse

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s000lbl.pdf

9789240038721-fre.pdf. (s. d.). Consulté 19 septembre 2022, à l'adresse

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/350992/9789240038721-fre.pdf>

Abyadeh, M., Gupta, V., Gupta, V., Chitranshi, N., Wu, Y., Amirkhani, A., Meyfour, A., Sheriff, S., Shen, T., Dhiman, K., Salekdeh, G. H., Haynes, P. A., Graham, S. L., & Mirzaei, M. (2021). Comparative Analysis of Aducanumab, Zagotenemab and Pioglitazone as Targeted Treatment Strategies for Alzheimer's Disease. *Aging and Disease*, 12(8), 1964-1976. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0719>

ADAS-Cog14_GenericWorksheet.pdf. (s. d.). Consulté 27 décembre 2022, à l'adresse

http://medavante.vo.llnwd.net/v1/External/MedAvante/MedAvante/ADAS-Cog14/English/RPE/ADAS-Cog14_GenericWorksheet.pdf

Alexander, G. C., Emerson, S., & Kesselheim, A. S. (2021). Evaluation of Aducanumab for Alzheimer Disease : Scientific Evidence and Regulatory Review Involving Efficacy, Safety, and Futility. *JAMA*, 325(17), 1717-1718.

<https://doi.org/10.1001/jama.2021.3854>

Ali, R., Gupta, G. D., & Chawla, P. A. (2022). Aducanumab : A new hope in Alzheimer's disease. *Health Sciences Review*, 4, 100039. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100039>

Aloïs ALZHEIMER (1864-1915). (s. d.). Consulté 19 septembre 2022, à l'adresse

<https://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/alzheimer.html>

Alonso, A. del C., Zaidi, T., Novak, M., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (2001).

Hyperphosphorylation induces self-assembly of τ into tangles of paired helical

- filaments/straight filaments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(12), 6923-6928. <https://doi.org/10.1073/pnas.121119298>
- Alzheimer : L'Aduhelm, un traitement hors de prix ?* (2021, juillet 12). Les Echos. <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/alzheimer-laduhelm-un-traitement-hors-de-prix-1331561>
- Araclon Biotech S.L. (2021). *A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 24 Months Study in Patients With Amnesic Mild Cognitive Impairment or Very Mild Alzheimer's Disease to Investigate the Safety, Tolerability and Immune Response of Repeated Subcutaneous Injections of ABvac40* (Clinical trial registration N° NCT03461276). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461276>
- Behl, T., Kaur, I., Sehgal, A., Singh, S., Sharma, N., Makeen, H. A., Albratty, M., Alhazmi, H. A., Felemban, S. G., Alsubayiel, A. M., Bhatia, S., & Bungau, S. (2022). "Aducanumab" making a comeback in Alzheimer's disease : An old wine in a new bottle. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 148, 112746. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112746>
- Biogen. (2015). *A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Single Ascending Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB037 in Subjects With Mild to Moderate Alzheimer's Disease* (Clinical trial registration study/NCT01397539). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01397539>
- Biogen. (2017). *A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study to Assess the Absolute Bioavailability of a Single, Fixed Subcutaneous Dose of Aducanumab (BIIB037) in Healthy Subjects Compared to a Single, Weight-Based Intravenous Dose* (Clinical trial registration N° NCT02782975). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02782975>

- Biogen. (2020a). *A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BIIB037 in Subjects With Prodromal or Mild Alzheimer's Disease* (Clinical trial registration N° NCT01677572). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01677572](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01677572)
- Biogen. (2020b). *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Aducanumab (BIIB037) in Japanese Subjects With Mild to Moderate Alzheimer's Disease* (Clinical trial registration N° NCT02434718). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434718](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434718)
- Biogen. (2021a). *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Aducanumab (BIIB037) in Subjects With Early Alzheimer's Disease* (Clinical trial registration results/NCT02477800). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02477800](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02477800)
- Biogen. (2021b). *A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Aducanumab (BIIB037) in Subjects With Early Alzheimer's Disease* (Clinical trial registration N° NCT02484547). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484547](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484547)
- Biogen. (2022). *Phase 3b Open-Label, Multicenter, Safety Study of BIIB037 (Aducanumab) in Subjects With Alzheimer's Disease Who Had Previously Participated in the Aducanumab Studies 221AD103, 221AD301, 221AD302 and 221AD205* (Clinical trial registration N° NCT04241068). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04241068](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04241068)
- Boon, B. D. C., Bulk, M., Jonker, A. J., Morrema, T. H. J., van den Berg, E., Popovic, M., Walter, J., Kumar, S., van der Lee, S. J., Holstege, H., Zhu, X., Van Nostrand, W. E.,

- Natté, R., van der Weerd, L., Bouwman, F. H., van de Berg, W. D. J., Rozemuller, A. J. M., & Hoozemans, J. J. M. (2020). The coarse-grained plaque : A divergent A β plaque-type in early-onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, *140*(6), 811-830. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02198-8>
- Castrillo-Viguera, C., Chalkias, S., Burkett, P., Wu, S., Chen, H., Harrison, K., Yurgalevitch, C., & Haerberlein, S. B. (s. d.). *EMBARC: A Phase 3b, Open-label, Single-arm, Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Aducanumab in Eligible Participants with Alzheimer's Disease*.
- CBIP | *Médicaments de la maladie d'Alzheimer*. (s. d.). CBIP. Consulté 22 janvier 2023, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?matches=Alzheimer%7Cd%27Alzheimer%7Cd%E2%80%99Alzheimer&frag=9357>
- CMS Finalizes Medicare Coverage Policy for Monoclonal Antibodies Directed Against Amyloid for the Treatment of Alzheimer's Disease* | CMS. (s. d.). Consulté 4 janvier 2023, à l'adresse <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/cms-finalizes-medicare-coverage-policy-monoclonal-antibodies-directed-against-amyloid-treatment>
- Commissioner, O. of the. (2023, juin 1). *FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Disease Treatment*. FDA; FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-disease-treatment>
- De Strooper, B. (2014). Lessons from a Failed γ -Secretase Alzheimer Trial. *Cell*, *159*(4), 721-726. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.016>
- Delrieu, J., Bateman, R. J., Touchon, J., Sabbagh, M., & Cummings, J. (2022). The Future of AD Clinical Trials with the Advent of Anti-Amyloid Therapies : An CTAD Task Force Report. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *9*(3), 393-399. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.48>

- Doody, R. S., Raman, R., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., Kieburtz, K., He, F., Sun, X., Thomas, R. G., Aisen, P. S., Siemers, E., Sethuraman, G., & Mohs, R. (2013). A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 369(4), 341-350. Scopus.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210951>
- Dubois, B., & Michon, A. (2015). *Démences*. Doin - John Libbey Eurotext.
- Eli Lilly and Company. (2022a). *Assessment of Safety, Tolerability, and Efficacy of Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer's Disease* (Clinical trial registration N° NCT04437511). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04437511>
- Eli Lilly and Company. (2022b). *A Study of Donanemab Versus Placebo in Participants at Risk for Cognitive and Functional Decline of Alzheimer's Disease* (Clinical trial registration N° NCT05026866). clinicaltrials.gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05026866>
- EMA. (2022, avril 22). *Aduhelm : Withdrawn application* [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/aduhelm>
- Essais cliniques sur La maladie d'Alzheimer : BIIB037, Placebo—Registre des essais cliniques—ICH GCP*. (s. d.). Consulté 3 janvier 2023, à l'adresse
<https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT01397539>
- Ferrero, J., Williams, L., Stella, H., Leitermann, K., Mikulskis, A., O'Gorman, J., & Sevigny, J. (2016). First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 2(3), 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2016.06.002>

- Fouquet, M., Villain, N., Chételat, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). [Cerebral imaging and physiopathology of Alzheimer's disease]. *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*, 5, 269-279. <https://doi.org/10.1684/pnv.2007.0087>
- Gulisano, W., Maugeri, D., Baltrons, M. A., Fà, M., Amato, A., Palmeri, A., D'Adamio, L., Grassi, C., Devanand, D. P., Honig, L. S., Puzzo, D., & Arancio, O. (2018a). Role of Amyloid- β and Tau Proteins in Alzheimer's Disease : Confuting the Amyloid Cascade. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 64(Suppl 1), S611-S631. <https://doi.org/10.3233/JAD-179935>
- Gulisano, W., Maugeri, D., Baltrons, M. A., Fà, M., Amato, A., Palmeri, A., D'Adamio, L., Grassi, C., Devanand, D. P., Honig, L. S., Puzzo, D., & Arancio, O. (2018b). Role of Amyloid- β and Tau Proteins in Alzheimer's Disease : Confuting the Amyloid Cascade. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 64(Suppl 1), S611-S631. <https://doi.org/10.3233/JAD-179935>
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's Disease : The Amyloid Cascade Hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>
- Jeremic, D., Jiménez-Díaz, L., & Navarro-López, J. D. (2021). Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid- β peptides in Alzheimer's disease : A systematic review. *Ageing Research Reviews*, 72, 101496. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101496>
- Jin, M., Shepardson, N., Yang, T., Chen, G., Walsh, D., & Selkoe, D. J. (2011). Soluble amyloid β -protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce Tau hyperphosphorylation and neuritic degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(14), 5819-5824. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017033108>

- Kageyama, R., Niwa, Y., Shimojo, H., Kobayashi, T., & Ohtsuka, T. (2010). Chapter Ten—
 Ultradian Oscillations in Notch Signaling Regulate Dynamic Biological Events. In R.
 Kopan (Éd.), *Current Topics in Developmental Biology* (Vol. 92, p. 311-331).
 Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0070-2153\(10\)92010-3](https://doi.org/10.1016/S0070-2153(10)92010-3)
- Kivimäki, M., & Singh-Manoux, A. (2018). Prevention of dementia by targeting risk factors.
The Lancet, 391(10130), 1574-1575. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30578-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30578-6)
- Lau, H. H. C., Ingelsson, M., & Watts, J. C. (2021). The existence of A β strains and their
 potential for driving phenotypic heterogeneity in Alzheimer's disease. *Acta*
Neuropathologica, 142(1), 17-39. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02201-2>
- Le rôle de l'hétérogénéité du gamma-sécrétase dans la maladie d'Alzheimer / GSEC-AD*
Project | Results in brief | FP7 | CORDIS | European Commission. (s. d.). Consulté 3
 décembre 2022, à l'adresse [https://cordis.europa.eu/article/id/190556-role-of-](https://cordis.europa.eu/article/id/190556-role-of-gammasecretase-heterogeneity-in-alzheimers-disease/fr)
[gammasecretase-heterogeneity-in-alzheimers-disease/fr](https://cordis.europa.eu/article/id/190556-role-of-gammasecretase-heterogeneity-in-alzheimers-disease/fr)
- Lemere, C. A. (2013). Immunotherapy for Alzheimer's disease : Hoops and hurdles.
Molecular Neurodegeneration, 8(1), 36. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-36>
- Les chiffres clés.* (2017, décembre 19). Fondation Médéric Alzheimer. [https://www.fondation-](https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/les-chiffres-cles)
[mederic-alzheimer.org/les-chiffres-cles](https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/les-chiffres-cles)
- Liu, E., Schmidt, M. E., Margolin, R., Sperling, R., Koeppe, R., Mason, N. S., Klunk, W. E.,
 Mathis, C. A., Salloway, S., Fox, N. C., Hill, D. L., Les, A. S., Collins, P., Gregg, K.
 M., Di, J., Lu, Y., Tudor, I. C., Wyman, B. T., Booth, K., ... Investigators, F. the B.
 301 and 302 C. T. (2015). Amyloid- β 11C-PiB-PET imaging results from 2
 randomized bapineuzumab phase 3 AD trials. *Neurology*, 85(8), 692-700.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001877>

- Liu, P.-P., Xie, Y., Meng, X.-Y., & Kang, J.-S. (2019). History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 4(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0063-8>
- Livingston et al. - 2017—*Dementia prevention, intervention, and care.pdf*. (s. d.). Consulté 27 décembre 2022, à l'adresse https://pearl.plymouth.ac.uk/bitstream/handle/10026.1/18238/Livingston_Dementia_prevention_intervention_care.pdf?sequence=2
- Lu, P., Bai, X., Ma, D., Xie, T., Yan, C., Sun, L., Yang, G., Zhao, Y., Zhou, R., Scheres, S. H. W., & Shi, Y. (2014). Three-dimensional structure of human γ -secretase. *Nature*, 512(7513), Art. 7513. <https://doi.org/10.1038/nature13567>
- Marciani, D. J. (2019). Promising Results from Alzheimer's Disease Passive Immunotherapy Support the Development of a Preventive Vaccine. *Research*, 2019, 1-14. <https://doi.org/10.34133/2019/5341375>
- Michelson, D., Grundman, M., Magnuson, K., Fisher, R., Levenson, J. M., Aisen, P., Marek, K., Gray, M., & Hefti, F. (2019). Randomized, Placebo Controlled Trial of NPT088, A Phage-Derived, Amyloid-Targeted Treatment for Alzheimer's Disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 6(4), 228-231. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.37>
- NIA statement on crenezumab trial results : *Anti-amyloid drug did not demonstrate a statistically significant clinical benefit in people with inherited form of Alzheimer's disease*. (s. d.). National Institute on Aging. Consulté 27 décembre 2022, à l'adresse <https://www.nia.nih.gov/news/nia-statement-crenezumab-trial-results-anti-amyloid-drug-did-not-demonstrate-statistically>

- Nicolas, G., & Wallon, D. (2017). Hétérogénéité génétique de la maladie d'Alzheimer : Des mutations causales aux facteurs de risque génétiques rares et fréquents. *Pratique Neurologique - FMC*, 8(2), 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2017.01.020>
- Novak, P., Kovacech, B., Katina, S., Schmidt, R., Scheltens, P., Kontsekova, E., Ropele, S., Fialova, L., Kramberger, M., Paulenka-Ivanovova, N., Smisek, M., Hanes, J., Stevens, E., Kovac, A., Sutovsky, S., Parrak, V., Koson, P., Prcina, M., Galba, J., ... Zilka, N. (2021). ADAMANT : A placebo-controlled randomized phase 2 study of AADvac1, an active immunotherapy against pathological tau in Alzheimer's disease. *Nature Aging*, 1(6), Art. 6. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00070-2>
- Novak, P., Schmidt, R., Kontsekova, E., Zilka, N., Kovacech, B., Skrabana, R., Vince-Kazmerova, Z., Katina, S., Fialova, L., Prcina, M., Parrak, V., Dal-Bianco, P., Brunner, M., Staffen, W., Rainer, M., Ondrus, M., Ropele, S., Smisek, M., Sivak, R., ... Novak, M. (2017). Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease : A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet Neurology*, 16(2), 123-134. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30331-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30331-3)
- Ostrowitzki, S., Bittner, T., Sink, K. M., Mackey, H., Rabe, C., Honig, L. S., Cassetta, E., Woodward, M., Boada, M., van Dyck, C. H., Grimmer, T., Selkoe, D. J., Schneider, A., Blondeau, K., Hu, N., Quartino, A., Clayton, D., Dolton, M., Dang, Y., ... Doody, R. S. (2022). Evaluating the Safety and Efficacy of Crenezumab vs Placebo in Adults With Early Alzheimer Disease : Two Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trials. *JAMA Neurology*, 79(11), 1113-1121. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2909>
- Padala, S. P., & Yarns, B. C. (2022). Under-Represented Populations Left Out of Alzheimer's Disease Treatment with Aducanumab : Commentary on Ethics. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 6(1), 345-348. <https://doi.org/10.3233/ADR-220023>

Padda, I. S., & Parmar, M. (2022). Aducanumab. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573062/>

Paris : Renamed ARIA, Vasogenic Edema Common to Anti-Amyloid Therapy | ALZFORUM.

(s. d.). Consulté 4 janvier 2023, à l'adresse

<https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/paris-renamed-aria-vasogenic-edema-common-anti-amyloid-therapy>

Petrushina, I., Hovakimyan, A., Harahap-Carrillo, I. S., Davtyan, H., Antonyan, T., Chailyan, G., Kazarian, K., Antonenko, M., Jullienne, A., Hamer, M. M., Obenaus, A., King, O., Zagorski, K., Blurton-Jones, M., Cribbs, D. H., Lander, H., Ghochikyan, A., & Agadjanyan, M. G. (2020). Characterization and preclinical evaluation of the cGMP grade DNA based vaccine, AV-1959D to enter the first-in-human clinical trials.

Neurobiology of Disease, 139, 104823. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104823>

Planel, E., Miyasaka, T., Launey, T., Chui, D.-H., Tanemura, K., Sato, S., Murayama, O., Ishiguro, K., Tatebayashi, Y., & Takashima, A. (2004). Alterations in Glucose Metabolism Induce Hypothermia Leading to Tau Hyperphosphorylation through Differential Inhibition of Kinase and Phosphatase Activities : Implications for Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 24(10), 2401-2411.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5561-03.2004>

Quadrio, I., Hay-Lombardie, A., Perret-Liaudet, A., & Bigot-Corbel, E. (2021). Marqueurs biologiques et maladie d'Alzheimer. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2021(534), 18-27. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(21\)00191-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(21)00191-X)

Qu'est-ce que l'aducanumab? (s. d.). Société Alzheimer du Canada. Consulté 4 janvier 2023, à l'adresse <http://alzheimer.ca/fr/au-sujet-des-troubles-neurocognitifs/comment-traiter-les-troubles-neurocognitifs/quest-ce-que>

- Research, C. for D. E. and. (2022). FDA's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer's Disease. *FDA*. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>
- Sevigny, J., Chiao, P., Williams, L., Chen, T., Ling, Y., O'Gorman, J., Hock, C., Nitsch, R., & Sandrock, A. (2015). Randomized, placebo-controlled, phase 1b study of anti-beta-amyloid antibody aducanumab (biib037) in prodromal ad/mild ad dementia : Interim results by patient subgroup. *Journal of the Neurological Sciences*, 357, e10. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.109>
- Sidérose superficielle—Un aperçu / Sujets de ScienceDirect*. (s. d.). Consulté 4 janvier 2023, à l'adresse <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/superficial-siderosis>
- Singh-Manoux, A., & Sabia, S. (2020). Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : Approche parcours de vie. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 204(3), 217-223. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.01.015>
- Solanézumab / ALZFORUM*. (s. d.). Consulté 27 décembre 2022, à l'adresse <https://www.alzforum.org/therapeutics/solanezumab>
- Solomon, B., Koppel, R., Frankel, D., & Hanan-Aharon, E. (1997). Disaggregation of Alzheimer β -amyloid by site-directed mAb. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(8), 4109-4112. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4109>
- Song, C., Shi, J., Zhang, P., Zhang, Y., Xu, J., Zhao, L., Zhang, R., Wang, H., & Chen, H. (2022). Immunotherapy for Alzheimer's disease : Targeting β -amyloid and beyond. *Translational Neurodegeneration*, 11(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00292-3>
- Tagami, S., Yanagida, K., Kodama, T. S., Takami, M., Mizuta, N., Oyama, H., Nishitomi, K., Chiu, Y., Okamoto, T., Ikeuchi, T., Sakaguchi, G., Kudo, T., Matsuura, Y., Fukumori,

- A., Takeda, M., Ihara, Y., & Okochi, M. (2017). Semagacestat Is a Pseudo-Inhibitor of γ -Secretase. *Cell Reports*, 21(1), 259-273. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.032>
- Takahashi-Ito, K., Makino, M., Okado, K., & Tomita, T. (2017). Memantine inhibits β -amyloid aggregation and disassembles preformed β -amyloid aggregates. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 493(1), 158-163. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.09.058>
- Toodayan, N. (2016). Professor Alois Alzheimer (1864–1915) : Lest we forget. *Journal of Clinical Neuroscience*, 31, 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.12.032>
- van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 388(1), 9-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
- Vrillon, A., & Paquet, C. (2022). Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer : Des avancées très rapides. *La Presse Médicale Formation*, 3(1, Part 1), 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.lpmfor.2022.01.013>
- Walker, L. C. (2020). A β plaques. *Free Neuropathology*, 31 Pages. <https://doi.org/10.17879/FREENEUROPATHOLOGY-2020-3025>
- Wilcock, G. K. (2003). Memantine for the treatment of dementia. *The Lancet Neurology*, 2(8), 503-505. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00486-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00486-1)
- Winblad, B., Andreasen, N., Minthon, L., Floesser, A., Imbert, G., Dumortier, T., Maguire, R. P., Blennow, K., Lundmark, J., Staufenbiel, M., Orgogozo, J.-M., & Graf, A. (2012). Safety, tolerability, and antibody response of active A β immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease : Randomised, double-blind, placebo-controlled,

first-in-human study. *The Lancet Neurology*, 11(7), 597-604.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70140-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70140-0)

Wisniewski, T., & Goñi, F. (2014). Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Biochemical Pharmacology*, 88(4), 499-507. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.020>

La maladie d'Alzheimer est un problème majeur de santé publique, elle touche plus de 55 millions de personnes à travers le monde en 2023 et les estimations suggèrent qu'elle en touchera plus de 139 millions en 2050. Face à ce nombre grandissant de patients, les thérapies quant à elles sont quasiment nulles. Les seuls médicaments sur le sol belge pour la prise en charge de la maladie d'Alzheimer ne permettent qu'un report de l'entrée en institution des personnes atteintes et ce de 6 mois à maximum un an.

La maladie d'Alzheimer peut être qualifiée de démence neurodégénérative associant une accumulation extracellulaire d'oligomère amyloïde formant des plaques amyloïdes et une accumulation intracellulaire de protéine TAU phosphorylée.

Le 7 juin 2021 fut l'entrée en matière d'un anticorps monoclonal, l'aducanumab (Aduhelm®), ciblant les protéines β -amyloïde, précurseur des plaques amyloïdes. Approuvée par la FDA aux États-Unis, sa mise sur le marché a divisé un grand nombre d'experts suite à ses essais cliniques en dents de scie et ses effets indésirables importants. Cette autorisation, bien que fort critiquée, est la première mise en place d'une possible médication thérapeutique contre la maladie d'Alzheimer.

Dans cette continuité, c'est le 6 janvier 2023 que le lecanemab (Leqembi®) développé par la même firme reçut aussi son autorisation de mise sur le marché aux États-Unis comme anticorps monoclonal anti-amyloïde dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.

Plusieurs questions peuvent se poser après ces arrivées sur le marché. Quels sont les risques et les espoirs d'une immunothérapie anti-amyloïde ? Est-elle adaptée et à la portée de tous ? Seule, est-elle suffisante pour une prise en charge globale de la maladie ? L'ensemble de ces questions seront éclaircies dans ce mémoire.

Alzheimer's disease is a major public health problem, affecting more than 55 million people worldwide in 2023 and estimates suggest that it will affect more than 139 million by 2050. In the face of this growing number of patients, therapies are almost nil. In Belgium, the only medicines for the management of Alzheimer's disease allow only a delay from 6 months to maximum one year of institutionalization of the affected people.

Alzheimer's disease can be described as neurodegenerative dementia combining extracellular accumulation of amyloid oligomer forming amyloid plaques and intracellular accumulation of phosphorylated TAU protein.

June 7, 2021 was the beginning of a monoclonal antibody, aducanumab (Aduhelm®), targeting the β -amyloid proteins, precursor of amyloid plaques. Approved by the FDA in the United States, its introduction to the market has divided a large number of experts as a result of its up-and-down clinical trials and its significant side-effects. This authorization, although highly criticized, is the first implementation of a possible therapeutic medication for Alzheimer's disease.

In this vein, lecanemab (Leqembi®) developed by the same firm was also authorized to be marketed in the United States on 6 January 2023 as a monoclonal anti-amyloid antibody in the management of Alzheimer's disease.

Several questions may arise after these arrivals on the market. What are the risks and hopes of an anti-amyloid immunotherapy? Is it adapted and accessible to everyone? Is it sufficient on its own for the overall management of the disease? All of these issues will be clarified in this thesis.