

Lecanemab pour la maladie d'Alzheimer: impact clinique

Prof. Giovanni Frisoni

Il y a une longue histoire du développement de médicaments anti-amyloïdes pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

En 2002, un vaccin efficace est sorti, avec une *petite* méningoencéphalite à la clef.

En 2019, l'aducanumab, très controversé, voit le jour.

En 2022, c'est le lecanemab qui fait son apparition; c'est donc le sujet du jour.

Le 3 Mai, le donanemab ressort efficace dans une étude de phase 3. C'est le 3ème anticorps monoclonal qui a de l'efficacité contre l'Alzheimer, avançant les preuves pour la théorie de la cascade amyloïde.

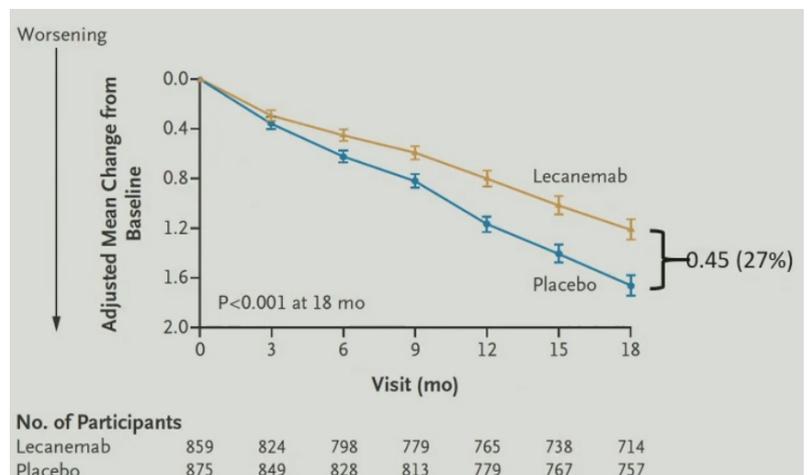
Cette théorie dit que le premier phénomène physiopathologique de l'Alzheimer commence par les dépôts amyloïdes, suivi par le Tau puis par la neurodégénération, montrant un profil amnésique quinze ans après le début de la cascade.

Cette cascade est modulée par les mutations spécifiques du patient, par les mutations autosomales dominantes extrêmement rares, mais aussi par le génotype de APOE ε4, qui peut être présent ou non, et qui module également les effets secondaires.

La population de [l'article du jour](#) comprend 1700 patients, d'âge moyen de 71 ans, avec une dysfonction cognitive (MMS 26) et une démence modérées.

L'issue primaire regarde la progression de la maladie à travers le CDR-SOB (Clinical Dementia Rating - Sum Of Boxes). A 18 mois, la progression est ralentie de 27%.

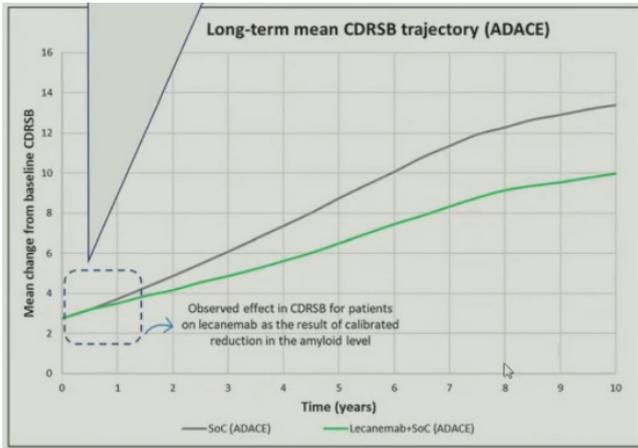
Ce score évalue 6 domaines: mémoire, orientation, jugement et résolution de problèmes, affaires communautaires, activités de la vie quotidienne, soins personnels,



et ce, sur 5 niveaux: Aucun = 0 / Questionnable = 0.5 / Léger = 1 / Modéré = 2 / Sévère = 3

Sur ce score, progresser de 0.5 points est plutôt significatif, c'est passer d'être embêté au travail à ne plus pouvoir fonctionner seul.

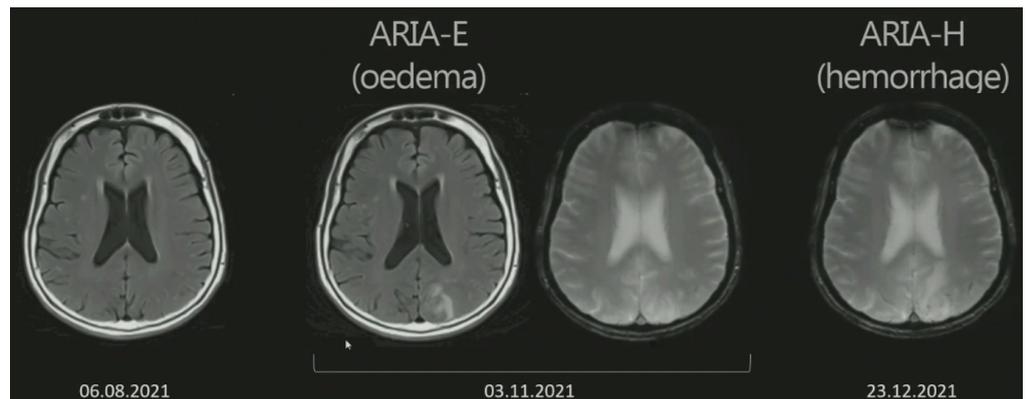
Cependant, le résultat de l'étude montre une diminution de 0.5 points sur la moyenne des résultats des différents domaines... L'impact clinique réel n'est pas encore clair.



Selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, cet effet devrait augmenter au fil du temps de façon incrémentielle. [Cette étude](#) extrapole ces données à 10 ans et montre un ralentissement de la progression qui passe à 3-4 points après 8 ans, si le ralentissement de 27% se maintient dans le temps.

Lecanemab n'est pas un traitement anodin...

Voici l'imagerie d'un patient traité à Genève qui a eu un effet secondaire: ARIA, *amyloid-related imaging anomaly*. On observe un oedème cérébral, et quelques mois plus tard des petits saignements cérébraux. Le patient n'a présenté aucun symptôme.



Ce type d'effet secondaire est retrouvé chez 11% des patients de l'article du jour, dont 20% présentaient des symptômes focaux.

Sur l'ensemble des patients traités, il y a donc 3% d'ARIA symptomatiques. Les formes sévères représentent 11% de ces 3%, et ne sont présentes que chez des patients porteur du APOE ϵ 4 sous anticoagulation.

Donanemab

Annoncé le 3 mai, c'est également un anticorps monoclonal anti-amyloïde, qui montre une efficacité équivalente voire un peu meilleure que le Lecanumab, selon le communiqué de presse.

Discussion

Il reste à identifier les sous groupes sensibles, pour lesquels le traitement pourrait faire plus d'effet: APOE? Sexe? âge? gravité de l'atteinte cognitive? degré de réduction amyloïde?

Le médicament sera probablement approuvé par swissmedic en 2024, et une nouvelle mise logistique doit être mise en place au centre de la mémoire: perfusions 1-2x/mois pendant au moins 18 mois, il faut du personnel, des salles et des IRM de suivi.

Facteurs inconnus: quelles indications seront reconnues? arrivée d'une formulation sous-cutanée potentielle, délégation aux généralistes

Les coûts du traitement pour la société sont en cours de simulation en partenariat avec Lausanne (ROMENS22)

Questions

Q: En donnant le traitement encore plus tôt, pourrait-il y avoir une meilleure efficacité?

R: Cela a été testé sur des patients avec un déficit très léger, et si le lecanemab fonctionne moins bien, le donanemab semble fonctionner mieux.

Q: Dans quelle mesure la maladie participe à l'absence de symptômes lors d'hémorragies "asymptomatiques"?

R: Même les patients avec une démence légère ont la capacité de rapporter de tels symptômes. 80% des ARIA apparaissent dans les 6 premiers mois, et plusieurs IRM de suivi sont prévues durant cette période. Le traitement est probablement à pondérer si le patient a une grande composante vasculaire.

Q: y'a-t-il une étude en cours à Genève

R: Il y a 4 ans, le lecanemab a fait sujet d'une étude, et ces patients sont toujours sous traitement.

Q: Est-il possible que le 27% soit une moyenne de résultats extrêmes?

R: Dans une analyse post-hoc, à prendre avec des pincettes donc, l'exercice statistique semble montrer 1.48 points d'amélioration chez les patients masculins, non porteurs de APOE. A vérifier avec des vraies données.

Q: Dans les traitements biologiques, il arrive qu'il y ait formation d'anticorps qui limitent les effets, est-ce qu'il y a des signaux dans ce sens?

R: Pas connus

Q: Possibilité de classer l'efficacité probable selon les biomarqueurs dans le LCR?

R: Les études ont utilisé des PET-CT qui marquent le Tau, et le traitement semble plus efficace lorsque sa présence est moindre. Il y a donc une possibilité

Quelqu'un mentionne un article que je n'ai pas trouvé, [ici un similaire](#), qui mentionne que les femmes "people pleaser" sont plus à risque de développer un alzheimer que celles qui ne se laissent pas marcher sur les pieds... !



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch