

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 24 juin 2026
Par **Mlle OUAKID Majdeline**

**Nouvelles perspectives thérapeutiques : Actualités sur les
anticorps monoclonaux anti-amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer**

Membres du jury :

Président : Monsieur BERTIN Benjamin, Professeur des Universités - Immunologie -
Département de pharmacie – UFR3S - Université de Lille

Directeur de thèse : Monsieur DÉCAUDIN Bertrand, Pharmacien, Professeur des
Universités - Praticien hospitalier, Université de Lille, CHU de Lille

Membre extérieur : Madame MARCHAL Laure, Pharmacien d'officine, titulaire de la
Pharmacie Verlaine à ARRAS

UFR3S – Pharmacie

Enseignants et Enseignants-chercheurs

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services
FABRE

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	

Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	

M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 11/11

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour



UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



UFR3S-Pharmacie - 3, rue du Professeur Laguesse - 59000 Lille
T. +33 (0)3 20 96 40 40 - <https://pharmacie.univ-lille.fr>

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement mon directeur de thèse, Monsieur Décaudin, pour son encadrement, sa disponibilité constante et ses conseils précieux. Votre rigueur scientifique et vos remarques constructives ont été essentiels à l'aboutissement de ce travail.

Je remercie Monsieur Bertin de me faire l'honneur de présider ce jury et pour le temps qu'il consacre à l'examen de cette thèse. Ayant toujours apprécié ses enseignements, je suis ravie de lui présenter mon travail.

À Laure Marchal, je ne saurais comment vous remercier pour votre accompagnement tout au long de mes études. Vous avez et vous êtes un mentor pour moi et je suis très reconnaissante d'avoir eu la chance d'apprendre à vos côtés. J'espère pouvoir faire preuve d'autant d'empathie et de rigueur tout au long de mon parcours.

À toute l'équipe de la Pharmacie Verlaine, merci pour tout. C'était un réel plaisir de travailler à vos côtés ces dernières années. J'ai beaucoup appris grâce à vous et je suis très contente d'avoir pu faire votre connaissance.

À mes très chères amies, Camille, Laura et Suzanne. Mes études sont devenues bien plus agréables depuis votre connaissance. Je suis tellement heureuse de vous avoir et j'ai hâte de voir ce que la vie nous réserve ensemble.

À toute ma famille, mes sœurs Nawel et Lina, merci d'être toujours présents, je suis chanceuse d'avoir grandi aussi bien entourée.

Et pour finir, merci à mes parents. Piliers de ma réussite, ils ont toujours tout fait pour nous offrir le meilleur avenir. Ces études ont été longues et les émotions multiples mais vous m'avez toujours encouragé et facilité afin que je puisse apprendre dans les meilleures conditions. Merci beaucoup !

Liste des abréviations

MA : maladie d'Alzheimer

A β : peptides β -amyloïdes

APOE : apolipoprotéine E

PTM : modifications post-traductionnelles

NFT : enchevêtrements neurofibrillaires

DIAN : Dominantly Inherited Alzheimer Network

LCS : liquide cérébro-spinal

ACh : acétylcholine

AchE : acétylcholinestérase

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

SMR : Service Médical Rendu

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ALD : Affection Longue Durée

APA : Activité Physique Adaptée

LTE : extension long terme

MMSE : Mini Mental State Examination

FCRST : Free and Cued Selective Reminding Test

CDR-SB : Clinical Dementia Rating - Sum of boxes

TEP : Tomographie par émission de positons

NIA-AA : National Institute on Aging and the Alzheimer's Association

ARIA : Amyloid-Related Imaging Abnormalities (anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde)

PCP : Période contrôlée par placebo

IRM GRE : Imagerie par résonance magnétique (Gradient Echo)

ADAS-Cog13: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale

ADCS-ADL-MCI: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory

NPI-Q 10: Neuropsychiatric Inventory Questionnaire

AE : Adverse effects (effets indésirables)

SAE : Serious adverse event (événements indésirables graves)

Consort : Consolidated standards of reporting trials

LCS : Liquide céphalo-rachidien

mITT : Intention de traiter modifiée

iADRS: integrated Alzheimer's Disease Rating Scale

ALAT : Alanine aminotransférase

ALAT : Aspartate amino-transférase

FDA: Food and Drug Administration

CMS : Centers for Medicare & Medicaid Services

EMA : L'Agence Européenne des Médicaments

MCID : Différence minimale cliniquement importante

HAS : Haute Autorité de Santé

DPC : Développement Professionnel Continu

Liste des figures

Figure 1 : Nombre estimé de personnes atteintes de la Maladie d'Alzheimer en France, en 2018, 2025 et 2050

Figure 2 : Espérance de vie à la naissance en 2023 selon le sexe en Europe : comparaison entre les femmes (à gauche) et les hommes (à droite)

Figure 3: Scintigraphie TEP de deux participantes représentant respectivement la phase préménopausique (à gauche) et la phase ménopausique (à droite)

Figure 4 : Illustration du questionnaire Mini Mental State Examination (MMSE) utilisé en tant qu'outil d'évaluation cognitive dans la maladie d'Alzheimer

Figure 5 : Illustration du questionnaire Clinical Dementia Rating - Sum Of Boxes (CDR-SB) utilisé en tant qu'outil d'évaluation cognitive dans la maladie d'Alzheimer

Figure 6 : Schéma de randomisation des participants dans les différents bras de traitement par Aducanumab ou par placebo lors de l'essai PRIME (NCT01677572)

Figure 7 : Diagramme Consort illustrant le flux des participants au cours de l'essai clinique PRIME. *Reproduit de Chen et al., Alzheimer's & Dementia, 2024*

Figure 8 : Effets de l'aducanumab sur les niveaux de plaques amyloïdes mesurés par tomographie par émission de positons (TEP) sur une période de 48 mois. *Reproduit de Chen et al., Alzheimer's & Dementia, 2024*

Figure 9.A : Effet clinique de l'aducanumab sur le score CDR-SB pendant la période contrôlée par placebo et la phase d'extension sur le long terme. *Reproduit de Chen et al., Alzheimer's & Dementia, 2024*

Figure 9.B : Effet clinique de l'aducanumab sur le score MMSE pendant la période contrôlée par placebo et la phase d'extension sur le long terme. *Reproduit de Chen et al., Alzheimer's & Dementia, 2024*

Figure 10 : Diagramme Consort illustrant le flux des participants au cours des essais cliniques EMERGE et ENGAGE. *Reproduit de Budd Haeberlein et al., The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, 2022*

Figure 11 : Évolution du score CDR-SB au cours de la période de suivi dans les essais EMERGE et ENGAGE. *Reproduit de Budd Haeberlein et al., The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, 2022*

Figure 12 : Diagramme Consort illustrant le flux des participants au cours de l'essai clinique Clarity AD. *Reproduit de van Dyck et al., New England Journal of Medicine, 2023*

Figure 13 : Évolution de la charge amyloïde cérébrale mesurée par TEP scan sur 18 mois au cours de l'essai clinique Clarity AD. *Reproduit de van Dyck et al., New England Journal of Medicine, 2023*

Figure 14 : Évolution du score CDR-SB sur 18 mois au cours de l'essai clinique Clarity AD. *Reproduit de van Dyck et al., New England Journal of Medicine, 2023*

Figure 15 : Diagramme Consort illustrant le flux des participants au cours de l'essai clinique TRAILBLAZER-ALZ 2. *Reproduit de Sims et al., Jama Neurology 2023*

Figure 16.A et 16.B : Évaluation de l'efficacité biologique du donanémab par imagerie TEP au cours de l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2. *Reproduit de Sims et al., Jama Neurology 2023*

Figure 17.A et 17.B : Évolution du score iADRS à 76 semaines dans l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2. (A) Population "Tau faible à moyen" . (B) Population combinée. *Reproduit de Sims et al., Jama Neurology 2023*

Figure 17.C et 17.D : Évolution du score CDR-SB à 76 semaines dans l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2. (A) Population "Tau faible à moyen" . (B) Population combinée.
Reproduit de Sims et al., Jama Neurology 2023

Liste des tableaux

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de l'aducanumab selon la dose administrée au cours de la phase contrôlée par placebo et lors de l'extension à long terme

Tableaux 2 : Schéma posologique de l'aducanumab au cours de la période contrôlée par placebo dans les essais de phase III ENGAGE et EMERGE, en fonction du statut ApoE ϵ 4 et des variations de protocole observées. *Reproduit de Salloway et al., JAMA Neurology, 2021*

Tableau 3 : Incidence des effets indésirables cliniques fréquents dans les essais EMERGE et ENGAGE

Tableau 4 : Incidence des anomalies liées à l'imagerie amyloïde (ARIA) dans les essais cliniques EMERGE et ENGAGE, selon la dose d'aducanumab et le statut ApoE ϵ 4

Tableau 5 : Effets de l'aducanumab sur les niveaux de plaques amyloïdes mesurés par tomographie par émission de positons sur une période de 78 semaines. *Reproduit de Budd Haeberlein et al., The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, 2022*

Tableau 6.A : Incidence des événements indésirables durant l'essai Clarity AD

Tableau 6.B : Incidence des ARIA-E selon le statut génétique APOE 4 dans l'essai Clarity AD

Tableau 6.C : Incidence des ARIA-H selon le statut génétique APOE 4 dans l'essai Clarity AD

Tableau 7.A : Incidence des événements indésirables durant l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2

Tableau 7.B : Fréquence des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) dans l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques et de l'efficacité clinique des principaux anticorps monoclonaux anti-amyloïdes

Table des matières

I.Introduction	23
1.Approche historique de la maladie d'Alzheimer	23
2.Définition de la maladie d'Alzheimer	24
3.Données épidémiologiques de la maladie d'Alzheimer	25
3.1 Prévalence au sein de la population française et dans le monde.....	25
3.2 Influence de l'âge sur la maladie d'Alzheimer	25
3.3 Surreprésentation du sexe féminin parmi les cas observés.....	26
4.Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.....	27
4.1 Les dépôts extracellulaires de peptide β -amyloïde	27
4.1.1 La voie amyloïdogène.....	28
4.1.2 La voie non-amyloïdogène	28
4.1.3 Formation de plaques amyloïdes A β	29
4.1.4 Hypothèse de la cascade amyloïde	29
4.2 La Pathologie Tau.....	29
4.2.1 Rôle physiologique de la protéine Tau	29
4.2.2 Impact de l'hyperphosphorylation de tau sur la stabilité microtubulaire	30
4.3 Facteurs génétiques et environnementaux.....	30
4.3.1 Facteurs génétiques	30
4.3.2 Chronologie d'apparition des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans les formes héréditaires	31
4.3.3 Facteurs environnementaux	32
5.Traitements conventionnels de la maladie d'Alzheimer.....	32
5.1 Les Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	32
5.1.1 Molécules et mécanisme d'action.....	32
5.1.2 Effets indésirables et tolérance	33
5.2 Les Régulateurs de Glutamate	33
5.2.1 Molécule et mécanisme d'action	33
5.2.2 Effets indésirables et tolérance	34
5.3 Limites des traitements conventionnels.....	34
6.Thérapies non médicamenteuses.....	34
6.1 Réadaptation et stimulation cognitive	35
6.2 Maintien de l'autonomie et activités motrices	37
6.3 Accompagnement psychosocial.....	37
7.La maladie d'Alzheimer : un enjeu médical et économique	38
6.1 Une nouvelle approche thérapeutique indispensable	38
6.2 Conséquences économiques de la maladie d'Alzheimer.....	39
8.Méthodologie de la recherche bibliographique	39

II. Les nouvelles biothérapies immunologiques de la maladie d'Alzheimer.....	40
1. Généralités sur les anticorps monoclonaux anti-amyloïdes.....	40
1.1 Critères de jugement des thérapies anti-amyloïdes.....	40
1.1.1 Critères d'efficacité clinique.....	40
1.1.2 Critères d'efficacité biologique et pharmacocinétique.....	45
1.1.3 Critères de sécurité et de tolérance.....	46
2. L'Aducanumab (Aduhelm ®).....	47
2.1 Essai de Phase I : PRIME.....	48
2.1.A Matériel et méthodes.....	48
2.1.A.a Type d'étude.....	48
2.1.A.b Population étudiée.....	49
2.1.A.c Schéma thérapeutique.....	49
2.1.B Résultats d'étude.....	51
2.1.B.a Effets Indésirables.....	51
2.1.B.b Devenir des participants.....	53
2.1.B.c Résultats pharmacocinétiques.....	55
2.1.B.d Modification des niveaux de plaques amyloïdes.....	57
2.1.B.e Effets cliniques de l'Aducanumab.....	59
2.2 Essai de Phase III : ENGAGE et EMERGE.....	61
2.2.A Matériel et méthodes.....	61
2.2.A.a Type d'étude.....	61
2.2.A.b Population étudiée.....	62
2.2.A.c Schéma thérapeutique.....	63
2.2.B Résultats d'étude.....	65
2.2.B.a Effets Indésirables.....	65
2.2.B.b Devenir des participants.....	68
2.2.B.d Modification des niveaux de plaques amyloïdes.....	69
2.2.B.e Effets cliniques de l'Aducanumab.....	71
2.2.B.f Analyse de futilité et interruption des essais.....	73
3. Le Lécanémab (Leqembi ®).....	74
3.1 Essai de Phase III : Clarity AD.....	75
3.1.A Matériel et méthodes.....	75
3.1.A.a Type d'étude.....	75
3.1.A.b Population étudiée.....	76
3.1.A.c Schéma thérapeutique.....	76
3.1.B Résultats d'étude.....	77
3.1.B.a Effets Indésirables.....	77
3.1.B.b Devenir des participants.....	80
3.1.B.d Modification des niveaux de plaques amyloïdes.....	81
3.1.B.e Effets cliniques du Lécanémab.....	82

4. Le Donanémab (Kisunla®)	84
4.1 Essai de Phase III : TRAILBLAZER-ALZ 2	85
4.1.A Matériel et méthodes	85
4.1.A.a Type d'étude.....	85
4.1.A.b Population étudiée	87
4.1.A.c Schéma thérapeutique	87
4.1.B Résultats d'étude	88
4.1.B.a Effets Indésirables.....	88
4.1.B.b Devenir des participants	91
4.1.B.d Évaluation des biomarqueurs spécifiques de la maladie d'Alzheimer	91
4.1.B.e Effets cliniques du Donanémab	93
5. Synthèse comparative des anticorps monoclonaux anti-amyloïdes.....	96
III. Évaluation réglementaire de la place des anticorps monoclonaux dans la stratégie de prise en charge de la maladie d'Alzheimer.....	97
1. L'Aducanumab au coeur de divergences d'expertise.....	97
2. Un rapport bénéfice risque défavorable pour le Lécanémab et le Donanémab.....	98
Discussion et conclusion.....	101

I. Introduction

1. Approche historique de la maladie d'Alzheimer

La démence est une pathologie connue depuis l'Antiquité, à cette époque, on considérait que c'était une conséquence du vieillissement. À travers le temps, différentes interprétations ont expliqué l'origine de cette dégénérescence. Dès le Ve siècle avant J.-C., les Hébreux considéraient que les personnes atteintes de démence avaient rompu leur lien avec Dieu. Plus tard, au Moyen-Âge, la démence était considérée comme surnaturelle et non comme une maladie et des pèlerinages étaient recommandés afin de purifier l'âme. Au Moyen-Orient, au Xe siècle, certaines interprétations associent les démences à la sorcellerie et à l'action de créatures surnaturelles.

Ce n'est qu'au XVIIIe siècle, dans un contexte de bouleversement scientifique, que de nombreuses découvertes médicales ont permis d'importantes avancées afin de comprendre les troubles mentaux et notamment les démences (1).

En 1906, le neuropsychiatre allemand Aloïs Alzheimer découvre chez Auguste Deter, l'une de ses patientes, une démence présénile. Âgée de seulement 56 ans à son décès, elle présentait différents symptômes tels que la perte de mémoire, la désorientation des troubles du langage mais également des troubles de la compréhension (2). Une autopsie du cerveau de Madame D. est réalisée en 1907 par Aloïs Alzheimer et son élève, le neurologue Gaetano Perusini. Ils rapportent de nombreux dépôts anormaux et plus précisément, des plaques amyloïdes et des enchevêtrements neurofibrillaires (3). Cette découverte marque le point de départ de décennies de recherches médicales et scientifiques visant à comprendre l'origine et les conséquences de ce qui sera ultérieurement désigné sous le nom de « Maladie d'Alzheimer ».

2. Définition de la maladie d'Alzheimer

Selon l'Institut national de la santé et de la recherche, la maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative chronique et multifactorielle. Elle est à l'origine d'une destruction des neurones induisant ainsi une détérioration de la fonction cognitive et de la mémoire avec le temps. C'est une pathologie irréversible qui ne s'inscrit pas dans le processus de vieillissement normal (4). La cause n'est toujours pas certaine et établie, cependant deux types de lésions cérébrales seraient à l'origine de la mort de ces neurones. En effet, l'accumulation de plaques amyloïdes causée par l'agrégation du peptide β -amyloïde dans l'espace extracellulaire des tissus cérébraux entre les neurones et les dégénérescences neurofibrillaires causées par l'accumulation de la protéine tau sous forme anormale à l'intérieur des neurones semblent être en partie responsables du développement de la maladie. Il y a également un mélange associé de prédispositions génétiques et de facteurs environnementaux qui peuvent favoriser l'apparition de cette affection neurologique (5).

Considérée aujourd'hui comme une véritable épidémie en raison de l'augmentation marquée de sa prévalence au cours des dernières décennies, cette pathologie évolue progressivement d'un état cognitif normal vers des troubles neurocognitifs majeurs, bien que les manifestations cliniques puissent varier significativement d'un individu à l'autre (6). Le symptôme le plus précoce est la difficulté à se souvenir des événements récents ce qui s'explique en partie par la diminution de la capacité du cerveau à stocker les souvenirs récents.

La maladie d'Alzheimer évolue durant une dizaine d'années après l'apparition des premiers symptômes, elle ne débute pas systématiquement par la perte de mémoire, le langage ou les capacités d'orientation peuvent être touchés en premier. Il est également possible que le patient présente des troubles de l'humeur ainsi que des perturbations du sommeil (5). La perte progressive d'autonomie étant presque inévitable, une assistance par l'entourage familial ou par des professionnels de santé devient indispensable pour aider le patient dans ses activités quotidiennes telles que la toilette, l'habillage ou même le déplacement.

3. Données épidémiologiques de la maladie d'Alzheimer

3.1 Prévalence au sein de la population française et dans le monde

La maladie d'Alzheimer constitue la première cause de démence dans le monde puisqu'elle représente 60 à 80% des cas (3). En 2023, la France comptait parmi ses habitants, plus de 1.2 million de personnes directement touchées par la MA, dont 60% de femmes et avec une augmentation proche de 225 000 nouveaux cas par an (7).

Les troubles neurocognitifs majeurs sont responsables d'une perte d'autonomie significative, impactant non seulement le patient, mais également ses proches aidants, mobilisés pour l'aider dans les tâches du quotidien. Selon les dernières données de l'Inserm (2025), on estime qu'environ 1,2 million de personnes sont aujourd'hui atteintes par la maladie d'Alzheimer en France, avec près de 225 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Sous l'effet du vieillissement démographique, cette prévalence est en augmentation constante et devrait quasiment doubler d'ici 2050 (5) (**Figure 1**).

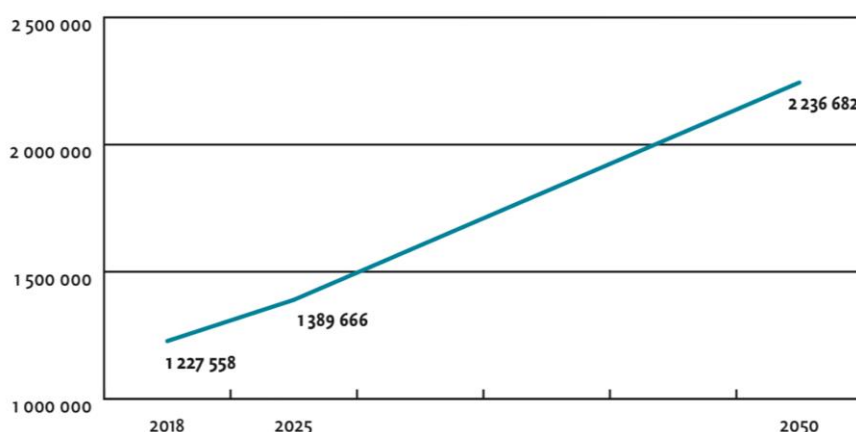


Figure 1 : Nombre estimé de personnes atteintes de la Maladie d'Alzheimer en France, en 2018, 2025 et 2050 (8).

3.2 Influence de l'âge sur la maladie d'Alzheimer

L'âge est le facteur prépondérant dans la survenue de la maladie d'Alzheimer. Une étude menée aux États-Unis sur une population spécifique, publiée en 2021, visait à recenser les individus atteints de cette pathologie. D'après cette même étude, la maladie touche 5% des 65 à 74 ans, 13.2% des 75 à 84 ans et 33.4% des personnes âgées de plus de 85 ans (9). L'augmentation fulgurante du nombre de cas s'explique par l'allongement de la durée de vie des populations. En 1946, seulement 3,4% de la population française était âgée de 75 ans ou plus contre 9,6 % en 2020 (10). Cette différence marquante est le reflet des nombreux progrès observés au cours du XXe et du XXIe siècle dans la lutte contre les maladies cardiovasculaires, les cancers et autres maladies. L'apparition de vaccins a également permis d'éradiquer ou du moins de faire régresser certaines maladies mortelles comme la peste ou encore la variole.

3.3 Surreprésentation du sexe féminin parmi les cas observés

Tout d'abord, les femmes vivent en moyenne plus longtemps que les hommes (**Figure 2**). Selon les données de 2023 de l'Institut National d'Études Démographiques, l'espérance de vie à la naissance est de 85,7 ans pour les femmes contre 80 ans pour les hommes (11).

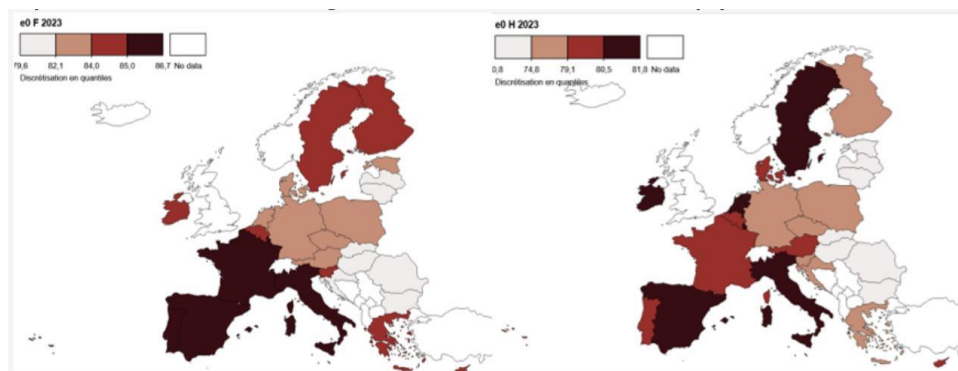


Figure 2 : Espérance de vie à la naissance en 2023 selon le sexe en Europe : comparaison entre les femmes (à gauche) et les hommes (à droite) (11) .

L'influence hormonale pourrait également contribuer à la prévalence plus élevée observée chez les femmes (12). Dans le cerveau, les œstrogènes jouent un

rôle de régulateur grâce à un certain nombre de récepteurs aux œstrogènes. Ils permettent ainsi d'assurer différentes fonctions telles que le sommeil, la thermorégulation et l'humeur car ils contribuent aux processus de l'ensemble du système bioénergétique. La ménopause est associée à une diminution de la sécrétion ovarienne d'œstrogènes et de progestérone. Cette transition observée chez la femme manifeste, par conséquent, un certain nombre de symptômes neurologiques comme des troubles du sommeil, une dépression ou une dysrégulation de la température (13). La maladie d'Alzheimer apparaît à une période proche de la ménopause chez la femme. D'ailleurs des études d'imagerie cérébrale ont révélé que les femmes périménopausées et ménopausées âgées de 40 à 60 ans présentent un hypométabolisme au niveau des mêmes régions cérébrales atteintes par la maladie d'Alzheimer (14) (**Figure 3**).

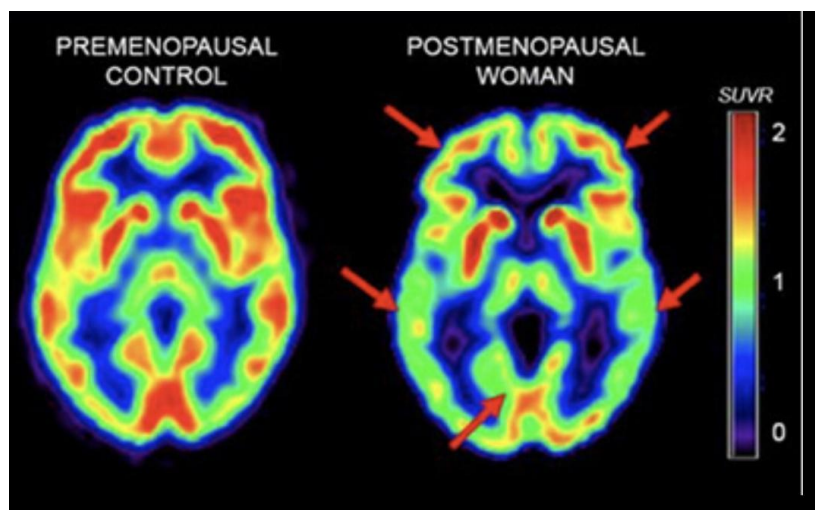


Figure 3: Scintigraphie TEP de deux participantes représentant respectivement la phase préménopausique (à gauche) et la phase ménopausique (à droite) (14).

4. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

4.1 Les dépôts extracellulaires de peptide β -amyloïde

Un des premiers mécanismes décrits dans la maladie d'Alzheimer est l'accumulation dans l'espace extracellulaire neuronal, de peptides β -amyloïdes ($A\beta$).

Ces peptides A β sont les constituants principaux des plaques amyloïdes cérébrales, retrouvées en excès chez les personnes atteintes de cette pathologie. Ils résultent du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), dont le gène codant est situé sur le chromosome 21. Selon la base de données AlzForum Mutations, plus d'une vingtaine de mutations pathogènes de ce gène ont été répertoriées chez les personnes diagnostiquées par la MA. L'APP peut être découpée par différentes enzymes selon deux voies possibles : la voie amyloïdogène et la voie non amyloïdogène (15).

4.1.1 La voie amyloïdogène

La protéine précurseur de l'amyloïde est d'abord clivée protéolytiquement par la β -sécrétase au niveau extracellulaire, libérant un ectodomaine soluble et un fragment membranaire C99, toujours ancré dans la membrane. Le fragment C99 est ensuite pris en charge par le complexe γ -sécrétase, constitué de quatre sous-unités : préséniline 1 et 2 (PSEN1, PSEN2), l'amplificateur de préséniline 2 (PEN 2) et la nicastrine. Ce complexe réalise un second clivage intramembranaire, à l'origine de la libération de divers peptides bêta-amyloïdes. Parmi eux, A β 40 et A β 42 prédominent dans le cerveau des patients atteints de MA. Le peptide A β 42 a tendance à s'agréger, formant ainsi des oligomères toxiques puis des plaques amyloïdes caractéristiques de la pathologie. Par ailleurs, des mutations de PSEN1 ou PSEN2 ont été identifiées chez de nombreux patients, favorisant une surproduction du peptide A β 42 et contribuant à la physiopathologie de la maladie. D'ailleurs dans la maladie d'Alzheimer, l'APP est traitée par la voie amyloïdogène donc pathologique (15).

4.1.2 La voie non-amyloïdogène

La protéine précurseur de l'amyloïde peut être clivée par la α -sécrétase, suivie de la γ -sécrétase, empêchant ainsi la formation du peptide β -amyloïde (A β). La α -sécrétase clive l'APP au sein même du domaine A β , produisant un fragment transmembranaire tronqué, C83, ainsi qu'un ectodomaine soluble (SAPP α) doté de propriétés neuroprotectrices. Le SAPP α joue un rôle essentiel dans la plasticité et la survie neuronale (15).

4.1.3 Formation de plaques amyloïdes A β

Les monomères A β , issus des différents clivages de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), ont tendance à s'agréger pour former des oligomères. Les interactions entre les acides aminés hydrophobes de ces oligomères favorisent la formation de fibrilles, qui s'empilent et entraînent la formation de plaques amyloïdes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Ce processus d'agrégation est facilité par divers facteurs tels que l'apolipoprotéine E (APOE), la β 2-microglobuline, les ions métalliques, la α -synucléine et les glycosamines. Parmi eux, la β 2-microglobuline joue un rôle clé : son accumulation dans le cerveau de patients atteints de MA contribue à l'agrégation des plaques amyloïdes et la neurotoxicité associée, tandis que sa diminution réduit leur propagation et atténue la neurotoxicité (15).

4.1.4 Hypothèse de la cascade amyloïde

En 1992, Hardy et Higgins introduisent l'hypothèse selon laquelle l'accumulation de plaques amyloïdes dans le cerveau constitue l'étape initiale de la cascade pathogénique, à l'origine de dégénérescence neurofibrillaire, de la perte neuronale et in fine, au déclin cognitif. Les thérapies par anticorps monoclonaux ciblant les plaques amyloïdes ont récemment montré des résultats prometteurs pour ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce. Ces observations apportent des éléments de preuve solides du rôle central des plaques amyloïdes dans la physiopathologie de la maladie et semblent donc corroborer l'hypothèse établie il y a plus de trois décennies (15).

4.2 La Pathologie Tau

4.2.1 Rôle physiologique de la protéine Tau

Dans un contexte physiologique, la protéine tau, présente au niveau des neurones du système nerveux central, est impliquée dans la régulation de la stabilité des microtubules et du trafic intracellulaire. Ces microtubules assurent le transport des nutriments et des signaux à l'intérieur des cellules nerveuses. La protéine tau contribue ainsi au maintien de l'homéostasie neuronale (16). Toutefois, lorsque sa régulation est altérée, notamment au niveau de sa phosphorylation, son fonctionnement normal est perturbé, ce qui participe grandement au développement de lésions neuronales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

4.2.2 Impact de l'hyperphosphorylation de tau sur la stabilité microtubulaire

Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine tau subit diverses modifications post-traductionnelles (PTM), telles que la phosphorylation, l'ubiquitination, l'acétylation et d'autres transformations. Une analyse qualitative et quantitative réalisée sur les protéoformes tau du cerveau humain post-mortem (impliquant 49 patients atteints de la MA au stade V-VI de Braak et 42 témoins) a permis d'identifier 95 modifications post-traductionnelles, dont 55 sites d'hyperphosphorylation. Ces PTM sont associées à une augmentation des charges tau et amyloïdes.

L'hyperphosphorylation altère la capacité de tau à stabiliser les microtubules et induit la transformation en forme anormale qui s'enroule pour former des filaments hélicoïdaux appariés, appelés "enchevêtrements neurofibrillaires" (NFT) (17). Ces NFT perturbent le fonctionnement cellulaire, entraînant une dégénérescence neuronale participant ainsi à la progression de la maladie d'Alzheimer (15).

4.3 Facteurs génétiques et environnementaux

4.3.1 Facteurs génétiques

Différents gènes ont été identifiés comme facteurs de risque dans la MA. Les mutations des gènes PSEN1 et/ou de PSEN2 sont associées à une forme précoce de la maladie. Ces anomalies entraînent une production accrue de peptides amyloïdes

A β 42, favorisant la formation et l'agrégation de plaques amyloïdes. Par ailleurs, une mutation du gène APP conduit également à la production de ce peptide toxique A β 42, altérant la plasticité synaptique et le transport axonal, entraînant ainsi un dysfonctionnement neuronal. Le gène APOE et plus particulièrement son allèle ϵ 4, constitue l'un des principaux facteurs de risque (15). Normalement impliquée dans le transport lipidique, la clairance A β et la réparation neuronale, cet allèle augmente le risque de développer la maladie d'un facteur allant de 3 à 15 fois. L'accumulation du peptide A β dans le cerveau aboutit à la formation de plaques amyloïdes caractéristiques de la maladie (18).

4.3.2 Chronologie d'apparition des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans les formes héréditaires

L'étude menée par Bateman et al. (2012) émet l'hypothèse que la maladie d'Alzheimer autosomique dominante et la maladie d'Alzheimer sporadique présentent des caractéristiques physiopathologiques similaires. Elle porte notamment sur les formes héréditaires dominantes de la MA qui se distinguent de la forme sporadique par une transmission autosomique dominante liée à des mutations sur les gènes APP, PSEN1 et PSEN2. Bien que leur proportion soit faible (environ 1 %), elles permettent, dans le cadre de cette étude, de prédire l'âge d'apparition des symptômes.

Pour ce faire, les chercheurs ont utilisé l'année estimée d'apparition des symptômes comme point de référence, noté T-0. Cette date est calculée pour chaque patient en fonction de l'âge auquel son parent porteur de la mutation a développé les premiers signes cliniques. Selon l'étude de la cohorte DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network), les modifications biologiques débutent plus de deux décennies avant le stade de troubles cognitifs majeurs. En effet :

- À T-25 ans: on observe une diminution des concentrations du peptide A β 42 dans le liquide cérébro-spinal (LCS) des personnes porteuses de la mutation. Ce phénomène s'explique par la séquestration du peptide qui, en s'agrégeant pour former des plaques amyloïdes dans le parenchyme cérébral, n'est plus présent sous forme soluble dans le LCS.

- À T-15 ans: des dépôts amyloïdes cérébraux deviennent détectables par imagerie TEP. Parallèlement, une élévation des taux de protéine tau est constatée dans le liquide cérébro-rachidien chez les porteurs par rapport aux non-porteurs. De plus, dès ce stade, une atrophie cérébrale est détectée à l'IRM.
- À T-10 ans, les chercheurs ont pu observer les premiers troubles de la mémoire épisodique chez les porteurs de la mutation.
- Et pour finir, à T-5 ans, un déclin cognitif global est mis en évidence de par les scores au MMSE et à l'échelle du CDR-SB.

Ces observations ont ainsi pu démontrer que les processus physiopathologiques de la maladie débutent bien avant l'apparition des signes cliniques. Ce qui montre l'importance d'intervenir de façon précoce afin de ralentir la cascade amyloïde avant l'installation de lésions neuronales irréversibles (19) .

4.3.3 Facteurs environnementaux

Le vieillissement constitue le principal facteur de risque. D'autres facteurs, tels que la dépression et certaines pathologies cardiovasculaires (notamment le diabète, l'hypertension artérielle ou l'obésité), sont également associés à une augmentation du risque de développer la maladie. À l'inverse, un niveau d'éducation plus élevé semble exercer un effet protecteur et pourrait retarder l'apparition de la maladie (20).

5. Traitements conventionnels de la maladie d'Alzheimer

5.1 Les Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

5.1.1 Molécules et mécanisme d'action

La classe thérapeutique des inhibiteurs de la cholinestérase regroupe trois molécules principales : donépézil, rivastigmine et galantamine. Ces spécialités sont

décrites comme étant des traitements symptomatiques visant à atténuer les manifestations cliniques de la maladie d'Alzheimer. Aucune de ces molécules n'a démontré de supériorité en termes d'efficacité, toutefois, il est possible que certains patients tolèrent mieux l'une que l'autre (21).

Ces médicaments sont indiqués dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Ils agissent en tant qu'inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase (AChE), enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine (ACh) dans la fente synaptique. L'acétylcholine est un neurotransmetteur impliqué dans la mémoire et l'apprentissage, l'inhibition de sa dégradation permet ainsi de restaurer une concentration normale dans le cerveau du patient atteint de la MA (22).

5.1.2 Effets indésirables et tolérance

Les inhibiteurs de la cholinestérase sont généralement bien tolérés, cependant, une variété d'effets indésirables peut survenir. Ils sont principalement liés à l'augmentation de l'activité cholinergique dans le cerveau. Les principaux effets indésirables observés sont : des nausées, vomissements, diarrhées, une perte d'appétit, des douleurs abdominales, une bradycardie et des étourdissements.

Le donépézil est le médicament le plus couramment prescrit or il implique une surveillance cardiaque régulière, tout comme la galantamine. La rivastigmine, quant à elle, peut-être à l'origine de réactions locales au site d'application lorsqu'elle est dispensée sous forme transdermique (21).

5.2 Les Régulateurs de Glutamate

5.2.1 Molécule et mécanisme d'action

La mémantine est l'unique représentant de sa classe et est indiquée dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer. Il intervient en tant qu'antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) d'affinité

modérée et permet de moduler les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal (23).

5.2.2 Effets indésirables et tolérance

L'usage de la mémantine est relativement sûr et bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents sont généralement bénins et comprennent : une agitation, des étourdissements, un risque de chute et/ou de blessures accidentelles, ainsi que des symptômes pseudo-grippaux, des céphalées ou troubles digestifs (15).

5.3 Limites des traitements conventionnels

Les quatre molécules constituant le groupe des traitements “anti-Alzheimer” sont uniquement symptomatiques, elles permettent de réduire et de retarder les symptômes en maintenant les fonctions cognitives du patient, mais elles ne permettent pas de stabiliser ou même d'arrêter la progression de la maladie. En effet, lorsque la maladie évolue, les inhibiteurs de la cholinestérase et la mémantine ne peuvent plus compenser les déficits cognitifs et perdent progressivement leur efficacité.

La réévaluation de ces traitements menée par la Haute Autorité de Santé en 2016 a conclu que le service médical rendu (SMR) était insuffisant et que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) était de niveau V, représentant ainsi une absence de progrès thérapeutique. Cette décision a conduit au déremboursement de ces spécialités, le rapport bénéfice-risque ayant été jugé négatif et la HAS en a conclu, que ces médicaments n'avaient plus leur place dans la stratégie thérapeutique du traitement symptomatique de la MA (24) (25).

6. Thérapies non médicamenteuses

Les interventions non médicamenteuses ont pour objectif d'améliorer les capacités cognitives, physiques, psychologiques et sociales. L'intérêt est de permettre au patient de prolonger son maintien à domicile ainsi que son autonomie. La stratégie thérapeutique est pluridisciplinaire et intègre l'accompagnement du patient et des aidants. Parmi les différents professionnels de santé impliqués, on retrouve par exemple des kinésithérapeutes, des orthophonistes, des ergothérapeutes, des psychologues et bien d'autres. La prise en charge non médicamenteuse peut être spécifique à différents stades de la maladie, les méthodes sont diverses et variées, et se pratiquent en groupe ou de façon personnalisée. Les ateliers peuvent d'ailleurs être conçus avec les proches-aidants afin de recueillir les habitudes de vie du malade (26) (27).

Les proches-aidants jouent un rôle essentiel et indispensable dans l'accompagnement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Depuis le 1er octobre 2020, un congé proche aidant est entré en vigueur ; ils ont désormais la possibilité de prendre des congés rémunérés pour aider un proche en perte d'autonomie. Il existe également des associations départementales (France Alzheimer) qui leur permettent d'accéder à des ressources sur la maladie, à un espace de soutien, d'écoute et d'accompagnement (28).

6.1 Réadaptation et stimulation cognitive

Le travail de réadaptation cognitive n'a pas pour objectif de restaurer les fonctions perdues, mais à mettre en place des stratégies de compensation afin de préserver les différentes fonctions telles que la mémoire, l'attention ou le langage, afin de maintenir une autonomie au quotidien.

La réhabilitation cognitive est destinée à gérer l'impact des troubles de la maladie sur la vie quotidienne. L'intérêt est d'atteindre des objectifs personnels liés aux activités courantes afin d'améliorer le bien-être et l'autonomie du patient. Elle s'adresse aux participants à un stade précoce ayant des difficultés à gérer les activités quotidiennes au domicile ou en centre spécialisé. La présence d'un aidant est d'ailleurs fortement recommandée. Un exemple concret est le maintien de l'expression écrite,

par la rédaction de cartes postales ou la tenue d'un journal de souvenirs, pour ralentir les troubles du langage.

Il existe également des thérapies par la stimulation cognitive destinées aux patients atteints d'un stade léger à modéré. La théorie suggère que la stimulation mentale et ciblée peut amener au développement de nouvelles voies neuronales. Elle consiste en des activités de groupe telles que la discussion autour de l'actualité, des jeux de mémoire ou des quiz sur des sujets connus du patient. L'objectif est de mobiliser l'attention et la concentration des patients qui ont tendance à diminuer lorsque des troubles cognitifs apparaissent. Les méthodes incluent notamment des jeux d'observations comme la recherche de différence entre deux images.

Par ailleurs, la thérapie par la réminiscence est un processus naturel qui consiste à se remémorer des souvenirs anciens. Cette mémoire est relativement intacte et l'utilisation de supports tels que des photographies, des objets familiers, de la musique ou encore des vidéos permet d'évoquer des souvenirs personnels et d'encourager la communication. Ces ateliers favorisent la mémoire à long terme et créent du lien social ce qui peut apporter un réel bien-être au patient.

La prise en charge orthophonique joue également un rôle important dans la prise en charge non médicamenteuse d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer. Son efficacité repose sur les principes de neuroplasticité cérébrale, cette capacité du cerveau à se réorganiser et créer de nouvelles connexions neuronales afin de maintenir les fonctions préservées. Au fur et à mesure que la maladie progresse, le patient peut être atteint de troubles du langage et, en moyenne, 45 % des patients sont touchés par de la dysphagie, particulièrement aux stades modérés à sévères. L'intervention de l'orthophoniste comprend des exercices de stimulation oro-faciale, le maintien des formes basiques de communication (verbale ou non verbale) et l'accompagnement de l'entourage. Cette prise en charge bénéficie d'un remboursement intégral par l'Assurance Maladie, sous réserve d'une prescription médicale et de l'obtention de l'affection longue durée (ALD). Elle contribue à réduire les hospitalisations liées aux fausses routes ou à la dénutrition, permettant ainsi le maintien à domicile le plus longtemps possible (29) (30).

6.2 Maintien de l'autonomie et activités motrices

Dans la maladie d'Alzheimer, l'activité physique adaptée (APA) s'inscrit dans le parcours de soin visant à ralentir le déclin fonctionnel tout en agissant sur le bien-être immédiat du patient. L'activité physique met en jeu différentes zones cérébrales comme les aires motrices pour le mouvement volontaire, les zones soma-sensorielles pour la coordination visuelle et motrice, le cervelet pour l'équilibre et l'hippocampe pour la mémoire. De plus, une activité physique modérée déclenche la sécrétion de bêta-endorphine et de sérotonine, hormones du bien-être.

Il convient que l'activité soit adaptée à la capacité physique du patient, on peut leur recommander de la marche à raison d'au moins 30 minutes par jour, de la gymnastique douce ou de la danse adaptée. Parmi les activités motrices, le tango thérapeutique sollicite simultanément les sphères émotionnelles, cognitives et physiques. Sur le plan clinique, il répond à des objectifs de réhabilitation motrice (équilibre, marche, prévention des chutes) et cognitive (mémoire, fonctions exécutives). Pratiqué en séances d'environ 40 minutes, individuellement ou en groupe, le tango agit également sur la dimension psychosociale en luttant contre le repli social (31) (30).

6.3 Accompagnement psychosocial

L'accompagnement psychosocial s'appuie sur les émotions et les capacités encore préservées du patient pour apaiser l'anxiété et maintenir un lien social. La musicothérapie peut être proposée à toute personne atteinte de la maladie, quel que soit le stade. L'écoute de musiques appréciées favorise la libération de dopamine, ce qui favorise le bien-être du patient. Ce bénéfice est confirmé par les travaux du *Laureate Institute for Brain Research (2020)*, montrant que la pratique ou l'écoute musicale stimulent l'attention et la mémoire tout en apaisant le patient.

L'art-thérapie peut également être proposée. Cette activité repose sur la mémoire procédurale, soit les gestes automatisés et créatifs. La peinture, le dessin ou le modelage offrent aux patients une liberté d'expression qui peut, dans certains contextes, remplacer la parole. Chez les patients atteints de la MA, les régions cérébrales responsables de la mémoire à court terme et la reconnaissance peuvent se détériorer significativement. Cependant, les zones impliquées dans les activités créatives et motrices restent souvent fonctionnelles (26).

7. La maladie d'Alzheimer : un enjeu médical et économique

6.1 Une nouvelle approche thérapeutique indispensable

La maladie d'Alzheimer est donc tristement connue par son manque de thérapies efficaces. Depuis une vingtaine d'années, il n'y a pas eu d'évolution dans le cadre de la prise en charge médicamenteuse du patient. Le déremboursement des spécialités « anti-alzheimer » en 2018 à la suite d'une réévaluation de leur efficacité a entraîné une perte d'espoir pour les familles concernées (32). Cette décision concerne à la fois les inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, galantamine, rivastigmine) et un antiglutamate (mémantine). L'arrêt du remboursement de ces traitements entraîne une hausse significative des coûts restant à la charge des familles dans la prise en charge et l'accompagnement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Dans ce contexte, les approches immunothérapeutiques offrent une nouvelle perspective dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. En effet, depuis quelques années, de nombreux essais cliniques ont été effectués et certains ont abouti à une commercialisation. On peut citer notamment le Leqembi (Lécanémab), anticorps monoclonal ciblant l'amyloïde Bêta développé conjointement par Biogen et Eisai. La Commission Européenne a autorisé la commercialisation du Leqembi en avril 2025, estimant que les essais de phase 3 avaient donné un résultat clinique suffisant (33). Ces nouvelles thérapies constituent un réel espoir pour les patients et les aidants en attente de progrès scientifique dans le cadre de la maladie d'Alzheimer.

6.2 Conséquences économiques de la maladie d'Alzheimer

Face au vieillissement de la population impliquant ainsi une augmentation fulgurante du nombre de cas, la maladie d'Alzheimer n'est plus seulement un enjeu de santé publique, c'est également une urgence économique mondiale. En 2019, les coûts sociétaux mondiaux annuels de la démence ont été estimés à 1313,4 milliards de dollars américains pour 55,2 millions de personnes atteintes. Un coût représentant donc environ 24 000 dollars par an et par patient. Ces dépenses sont réparties en différentes catégories : les coûts directs médicaux (tests diagnostiques, soins hospitaliers, médicaments), les coûts directs du secteur social (maisons résidentielles, soins à domicile) et les soins informels (fournis par la famille, les amis, etc..) (34).

En 2015, le coût économique de la maladie d'Alzheimer avait été estimé à 818 milliards de dollars (35). La progression importante des dépenses est le reflet de l'urgence économique que constitue la démence type Alzheimer et de la nécessité d'accroître les investissements dans la recherche afin d'accélérer le développement de traitements efficaces.

8. Méthodologie de la recherche bibliographique

L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux des biothérapies émergentes dans la maladie d'Alzheimer. Il s'agira notamment d'identifier les thérapies les plus prometteuses en détaillant leur mécanisme d'action ainsi que leur niveau d'avancement clinique. Face à l'inefficacité et au déremboursement des traitements symptomatiques en France, l'émergence des biothérapies anti-amyloïdes pourrait représenter un tournant important dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Afin de répondre à cette problématique, une recherche bibliographique a été menée sur PubMed et ScienceDirect entre janvier 2016 et avril 2026. Ont été inclus les principaux essais cliniques de l'aducanumab (PRIME, ENGAGE et EMERGE) du lécanémab (Clarity AD) et du donanémab (TRAILBLAZER-ALZ 2).

II. Les nouvelles biothérapies immunologiques de la maladie d'Alzheimer

1. Généralités sur les anticorps monoclonaux anti-amyloïdes

L'ensemble des essais cliniques des thérapies anti-amyloïdes évaluent l'efficacité de celle-ci selon plusieurs critères de jugements. Les mesures cognitives, telles que le Mini-Mental State Examination (MMSE) ou le Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (CDR-SB), permettent d'apprécier l'évolution des fonctions cognitives et fonctionnelles des patients. D'autres critères plus spécifiques incluent les biomarqueurs d'imagerie, comme la charge amyloïde évaluée par le Florbetapir, ainsi que les paramètres pharmacocinétiques, essentiels pour caractériser l'exposition au traitement. De plus, la surveillance des effets indésirables est indispensable pour évaluer la tolérance et la sécurité des biothérapies.

1.1 Critères de jugement des thérapies anti-amyloïdes

1.1.1 Critères d'efficacité clinique

L'évaluation de l'efficacité clinique repose sur l'utilisation d'échelle standardisées afin d'évaluer le déclin cognitif et fonctionnel des patients au cours du temps.

Tout d'abord, le MMSE ou test de Folstein est un outil de dépistage de la maladie d'Alzheimer. Publié la première fois en 1975, son objectif est double : mesurer qualitativement le niveau du déficit cognitif du patient et de suivre l'altération de la fonction cognitive. Ce test d'une vingtaine de minutes comporte trente questions structurées en six domaines d'aptitudes mentales (Figure 4) : orientation spatiale, apprentissage, attention et calcul, rappel, langage et praxies constructives. L'évaluateur lit progressivement les questions ou les tâches à effectuer au patient et lui donne un point pour chaque bonne réponse (36).

L'évaluation de l'état cognitif du patient est déterminée en fonction du score obtenu à l'issue du test, évalué de la manière suivante :

- > 27 : fonctions cognitives normales
- 21 à 26 : léger déficit cognitif
- 11 à 20 : déficit cognitif modéré
- 0 à 10 : sévère perte des fonctions cognitives.

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posées les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

☐
☐
☐
☐
☐

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

☐
☐
☐
☐
☐

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir
car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

☐
☐
☐

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | |
|-----|----|
| 14. | 93 |
| 15. | 86 |
| 16. | 79 |
| 17. | 72 |
| 18. | 65 |

☐
☐
☐
☐
☐

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

☐
☐
☐

Langage

/ 8

- | | |
|---|--------------------------------------|
| Montrer un crayon. | 22. Quel est le nom de cet objet ?* |
| Montrer votre montre. | 23. Quel est le nom de cet objet ?** |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »*** | |

☐
☐
☐

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre. »****

☐
☐
☐

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

☐

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

☐

Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

☐

« FERMEZ LES YEUX »

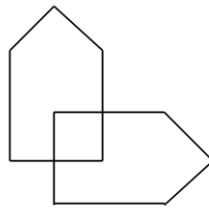


Figure 4 : Illustration du questionnaire Mini Mental State Examination (MMSE) utilisé en tant qu'outil d'évaluation cognitive dans la maladie d'Alzheimer.

Par ailleurs, le CDR-SB est une échelle clinique d'évaluation de la démence, elle évalue les changements cognitifs, détermine la présence de démence et quantifie la gravité de la démence. L'examineur doit évaluer trois axes qui reflètent les aptitudes cognitives : la mémoire (axe principal), l'orientation ainsi que le jugement et la résolution de problèmes. Par ailleurs, il doit également juger trois axes qui évaluent les actes de la vie courante : la position dans la communauté, l'hygiène personnelle et la vie de foyer ainsi que les passe-temps (37).

L'examineur attribue ensuite un score de sévérité à chaque facteur selon les critères suivants :

- 0 : Absence de troubles cognitifs
- 0.5 : Troubles cognitifs incertains
- 1 : Troubles cognitifs bénins
- 2 : Troubles cognitifs modérés
- 3 : Troubles cognitifs sévères.

Le score final est défini par la somme des notes de chacun des six domaines, la démence est classée en fonction des résultats obtenus :

- 0 : Absence de démence
- 0.5 - 2.5 : Altération cognitive possible
- 3.0 - 4.0 : Démence très légère
- 4.5 - 9.0 : Démence légère
- 9.5 - 15.5 : Démence modérée
- 16.0 - 18.0 : Démence sévère

Feuille d'évaluation de la CDR

CACHET DU MÉDECIN

Date..... Nom..... Prénom.....

Sur la base de toutes les évaluations réalisées au cours de cette visite, et en tenant compte du niveau de performance du patient avant sa maladie, coter l'aptitude du patient dans les six domaines ci-dessous. Coter chaque domaine de manière la plus indépendante possible, car il n'est pas rare que les patients présentent divers degrés de détérioration mentale. Les notes 0,5, 1, 2 ou 3 sont données seulement si la détérioration mentale est due à la perte de la faculté cognitive.

Domaine	Démence nulle CDR 0	Diagnostic incertain ou différé CDR 0,5	Démence légère CDR 1	Démence modérée CDR 2	Démence grave CDR 3
Mémoire	Pas de perte de mémoire ou très léger manque de mémoire de manière irrégulière 0 ☐	Manque de mémoire léger mais régulier, souvenirs partiels des événements, manque de mémoire "bénin" 0,5 ☐	Perte de mémoire modérée, plus marquée pour les événements récents : ce défaut trouble les activités quotidiennes 1 ☐	Perte grave de mémoire : seul ce qui a été appris de longue date est retenu : les choses nouvelles sont rapidement oubliées 2 ☐	Perte grave de mémoire; seuls des fragments restent 3 ☐
Orientation	Parfaitement orienté 0 ☐	Parfaitement orienté à l'exception d'une légère difficulté de perception du temps 0,5 ☐	Difficulté modérée avec la perception du temps orienté au niveau du lieu de l'examen mais peut connaître une certaine désorientation géographique ailleurs 1 ☐	Grave difficulté avec la perception du temps, généralement désorienté dans le temps et souvent dans le lieu 2 ☐	Orienté seulement par rapport aux personnes 3 ☐
Jugement et résolution des problèmes	Résout bien les problèmes de tous les jours ; bon jugement par rapport au comportement passé 0 ☐	Très légère difficulté à gérer les problèmes, les similitudes, les différences 0,5 ☐	Difficulté modérée à gérer les problèmes, les similitudes, les différences, le jugement social est généralement conservé 1 ☐	Très nette difficulté à gérer les problèmes, les similitudes, les différences, le jugement social est généralement altéré 2 ☐	Incapable de porter un jugement ou de résoudre des problèmes 3 ☐
Position dans la communauté	Degré normal d'indépendance au niveau du travail, du shopping, des activités commerciales ou financières au sein d'un groupe social ou bénévole 0 ☐	Légère altération au niveau de ces activités 0,5 ☐	Incapable de fonctionner indépendamment au niveau de ces activités mais continue d'en pratiquer certaines ; semble normal au premier abord 1 ☐	Pas de fonction indépendante hors du domicile. Semble en assez bonne santé pour être emmené exercer des activités hors du domicile 2 ☐	Pas de fonction indépendante hors du domicile. Semble trop malade pour être emmené exercer des activités hors du domicile 3 ☐
Foyer et passe-temps	La vie au foyer, les passe-temps, les intérêts intellectuels sont bien conservés 0 ☐	La vie au foyer, les passe-temps, les intérêts intellectuels sont légèrement diminués 0,5 ☐	Diminution des fonctions domestiques légère mais réelle, les tâches les plus difficiles sont abandonnées, les passe-temps et intérêts les plus compliqués sont abandonnés 1 ☐	Seules les tâches simples sont exécutées : intérêts très limités, ne durent pas 2 ☐	Aucune fonction significative au foyer 3 ☐
Hygiène personnelle	Parfaitement capable de s'occuper de soi 0 ☐		Doit être sollicité 1 ☐	A besoin d'aide pour s'habiller, pour maintenir son hygiène, pour garder ses effets personnels 2 ☐	A besoin d'une aide importante au niveau de l'hygiène personnelle, souvent incontinent 3 ☐
Score CDR	☐ 0	☐ 0,5	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Figure 5 : Illustration du questionnaire Clinical Dementia Rating - Sum Of Boxes (CDR-SB) utilisé en tant qu'outil d'évaluation cognitive dans la maladie d'Alzheimer.

Il existe d'autres critères de jugement secondaires tel que l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale), développée en 1984. C'est une échelle utilisée afin d'évaluer le dysfonctionnement cognitif associé à la maladie d'Alzheimer. Elle explore onze domaines cognitifs, notamment la mémoire, la compréhension, l'orientation temporo-spatiale, les praxies et le langage spontané.

Pour chaque item, le score varie de 0 (pas d'oubli de consigne notifié) à 5 (nécessité de répéter la consigne au moins 7 fois). L'épreuve dure environ 45 minutes, le score total s'étend de 0 à 70, les valeurs les plus élevées traduisant une atteinte cognitive plus sévère (38).

Il y a également le Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q 10), ayant pour objectif de recueillir des informations sur la présence, la gravité et le retentissement des troubles comportementaux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ce questionnaire qui dure 5 à 10 minutes, est réalisé à partir d'un entretien avec l'aidant ou un professionnel prenant en charge le patient. Le NPI permet d'évaluer douze catégories de symptômes comportementaux, comprenant : l'agitation, la dépression, l'apathie, les troubles de l'appétit, la présence d'idées délirantes ainsi que d'autres symptômes. Pour chaque item, la présence du symptôme est avant tout déterminée (oui/non). Lorsqu'il est présent, sa gravité est évaluée selon une échelle de 1 à 3 (1 : léger; 2: modéré; 3: sévère). Le retentissement sur l'aidant est également évalué sur une échelle de 1 à 5 (1 : absence d'impact; 5: impact très sévère. Le score total correspond à la somme des scores obtenus pour l'ensemble des douze domaines évalués (39).

1.1.2 Critères d'efficacité biologique et pharmacocinétique

De plus, les biothérapies anti-amyloïde étaient également évaluées sur leur effet sur la pathologie amyloïde de la maladie d'Alzheimer. La tomographie par émission de positons (TEP) amyloïde est une technique d'imagerie médicale qui utilise un traceur radioactif, le 18F-florbetapir pour détecter des sites de fixation dans le cerveau. Ce traceur est injecté par voie intraveineuse et permet ainsi de visualiser les

agrégats de plaques amyloïdes accumulées. En France, l'usage de cette imagerie reste secondaire à la ponction lombaire. Selon les recommandations de la HAS, elle est réservée au cas complexes, notamment chez les sujets de moins de 65 ans présentant un déficit cognitif confirmé d'étiologie incertaine. Elle intervient également en seconde intention lorsque l'étude des biomarqueurs par ponction est irréalisable, contre-indiquée ou fournit des résultats discordants avec la clinique (40).

Par ailleurs, la TEP a été la méthode de référence utilisée comme critère de jugement dans les essais cliniques des thérapies anti-amyloïdes car elle permet d'apprécier la réduction ou non des plaques amyloïdes dans le cerveau et représente donc un marqueur essentiel de l'effet clinique de ces thérapies.

Enfin, dans les essais cliniques évaluant les thérapies anti-amyloïdes, l'analyse pharmacocinétique est aussi un critère de jugement important. Elle permet de caractériser l'exposition systémique au médicament et d'évaluer la stabilité de la molécule au cours du temps et selon les schémas posologiques.

1.1.3 Critères de sécurité et de tolérance

La surveillance de la sécurité et de la tolérance des biothérapies anti-amyloïde constitue un axe fondamental des essais cliniques. Pour cela, des contrôles réguliers de l'innocuité ont été réalisés à intervalles réguliers, incluant notamment l'analyse de l'incidence des effets indésirables liés au traitement. Parmi ces effets, certains étaient classés comme événements indésirables graves, tandis que d'autres étaient considérés comme non graves. Les anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA), en particulier les ARIA-E et les ARIA-H, ainsi que les chutes, constituaient les effets indésirables les plus préoccupants.

ARIA regroupent deux catégories d'anomalies : ARIA-E et les ARIA-H. Leur physiopathologie serait liée à la fixation d'anticorps sur la protéine β -amyloïde accumulée dans le parenchyme cérébral et dans la paroi de vaisseaux sanguins. Cette interaction provoquerait une altération de l'intégrité de la paroi des vaisseaux, entraînant une perméabilité accrue et des fuites dans les tissus environnants. Ainsi,

l'administration d'anticorps monoclonaux anti-amyloïde pourrait fragiliser les vaisseaux sanguins cérébraux qui deviennent plus sensibles aux événements d'extravasation vasculaire (41).

Sur le plan radiologique, l'ARIA-E correspond à un oedème vasogénique dans le parenchyme cérébral ou à des épanchements sulques dans les leptoméninges et au niveau des scissures cérébrales. La sévérité de l'ARIA-E dépend principalement de la localisation et de l'étendue de l'anomalie.

L'ARIA-H se manifeste, quant à elle, par un dépôt d'hemosidérine (sidérose superficielle) au niveau des méninges superficielles, ou par la présence de microhémorragies. Les microhémorragies associées aux ARIA-H apparaissent sous forme de petites lésions circulaires ou elliptiques, de très faible intensité sur les séquences IRM GRE / T₂* au niveau du parenchyme cérébral. La sidérose superficielle, pour sa part, se caractérise par des dépôts d'hemosidérine formant des lignes curvilignes de faible intensité sur les séquences IRM GRE / T₂*.

Enfin, plusieurs facteurs de risque d'ARIA ont été identifiés, notamment l'exposition aux anticorps anti-amyloïde, la présence de microhémorragies préexistantes et le statut porteur de l'allèle APOE ε4, ce dernier augmentant significativement la probabilité de développer une ARIA (42) (43).

2. L'Aducanumab (Aduhelm ®)

L'Aducanumab est une thérapie immunologique initialement développée par le fabricant suisse Neurimmune au début des années 2000. En 2007, la licence a été acquise par le laboratoire américain Biogen, qui a poursuivi le développement du médicament, commercialisé sous le nom Aduhelm, dans le cadre d'un partenariat avec le laboratoire Eisai (44). En 2022, cet accord a été modifié, conférant à Biogen la responsabilité exclusive du médicament (45).

Aduhelm est un anticorps monoclonal humain recombinant de sous-type IgG1 qui cible sélectivement l'épitope conformationnel présent sur les oligomères solubles et les fibrilles insolubles bêta-amyloïdes (46). Le développement de l'aducanumab repose sur sa capacité à se lier aux agrégats de plaques amyloïdes cérébrales. Cette liaison permet le recrutement et l'activation des microglies, cellules immunitaires du cerveau par reconnaissance du fragment Fc de l'anticorps. Cette activation favorise la phagocytose des plaques amyloïdes, contribuant ainsi à leur élimination (44). L'hypothèse est que cette réduction de la charge amyloïde pourrait ralentir le déclin cognitif, cependant, aucun lien de cause à effet n'a été mis en évidence jusqu'alors.

2.1 Essai de Phase I : PRIME

2.1.A Matériel et méthodes

2.1.A.a Type d'étude

L'essai clinique PRIME (NCT01677572) est un essai clinique randomisé, en double aveugle, de phase I, portant sur 197 patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade prodromique ou léger, répartis sur 32 sites aux États-Unis. Les participants ont été répartis entre un groupe placebo et plusieurs cohortes recevant des doses différentes d'Aducanumab.

L'objectif était d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'Aducanumab. Par ailleurs, cette étude avait principalement pour but d'évaluer l'effet du traitement sur la charge amyloïde cérébrale, les concentrations sériques après administration multiple et l'immunogénicité de la molécule (46).

L'essai contrôlé par placebo a duré 12 mois, après quoi les participants pouvaient s'inscrire à une extension à long terme (LTE) pour une durée de 36 mois, durant laquelle tous recevaient de l'Aducanumab. L'étude PRIME a été réalisée de manière échelonnée, avec un démarrage progressif des participants sur les différents sites. Elle a débuté en octobre 2012 et s'est achevée en juillet 2019. La durée totale

représente la combinaison de la phase contrôlée par placebo ainsi que l'extension à long terme (LTE) et la nécessité de suivre chaque cohorte sur plusieurs années afin d'évaluer la sécurité, la tolérabilité du traitement (47).

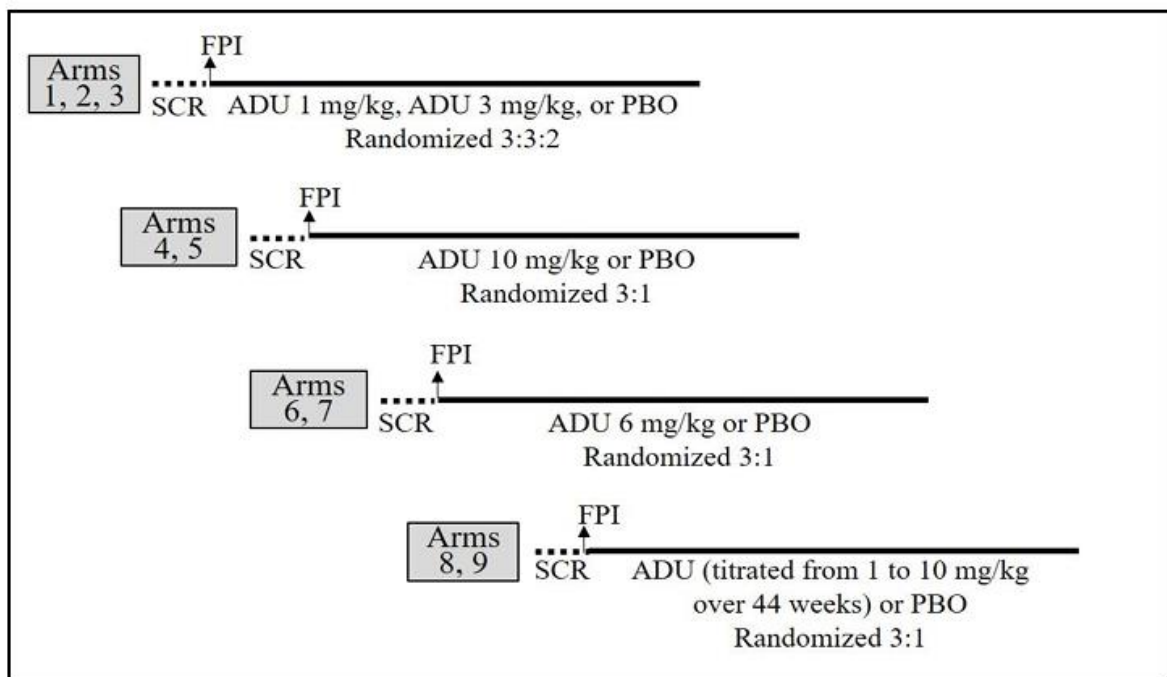
2.1.A.b Population étudiée

L'essai clinique PRIME a été réalisé sur un ensemble de 197 participants ayant entre 50 et 90 ans de tout sexe mais sans volontaires en bonne santé. Les participants devaient être ambulatoires et leur sélection reposait sur des scores standardisés, notamment un MMSE compris entre 20 et 30 (inclus), et un score CDR de 0,5 à 1,0 (46).

2.1.A.c Schéma thérapeutique

L'essai clinique PRIME a été conduit selon un schéma échelonné, incluant plusieurs groupes parallèles recevant des doses distinctes d'Aducanumab. Les différentes doses de traitement ainsi que le placebo ont été administrées par voie intraveineuse toutes les quatre semaines pendant environ cinquante-deux semaines de traitement, soit un total de quatorze perfusions. Chaque perfusion avait une durée d'environ une heure (46).

L'essai clinique (NCT01677572) s'est déroulé en deux phases : une période contrôlée, au cours de laquelle les doses d'aducanumab étaient comparées au placebo, suivie d'une phase d'extension à long terme (LTE). La première phase de l'étude évaluait par rapport un placebo, cinq doses différentes : 1, 3, 6, 10 mg/kg et 10 mg/kg par titration. La répartition des participants dans les différents bras était réalisée par randomisation, avec des ratios variables selon les cohortes.



Abbreviations: ADU = aducanumab; FPI = first patient in; SCR = screening; PBO = placebo

Note: Arms 1-7 included both ApoE $\epsilon 4$ carriers and noncarriers. Arms 8 and 9 included ApoE $\epsilon 4$ carriers only.

Arms 8 (2 doses of 1 mg/kg, then 4 doses of 3 mg/kg, 5 doses of 6 mg/kg, and 10 mg/kg thereafter) had only 3 doses of 10 mg/kg administered during the 12-month placebo-controlled period.

Figure 6 : Schéma de randomisation des participants dans les différents bras de traitement par Aducanumab ou par placebo lors de l'essai PRIME (NCT01677572).

La période contrôlée par placebo (PCP) a débuté le 5 octobre 2012 et s'est achevée le 30 mars 2015 avec l'inclusion des dernières cohortes (bras 8 et 9). À la semaine 56, les participants ayant complété cette première phase de traitement, ayant reçu au moins onze perfusions au cours de l'étude (sans absence de deux perfusions consécutives) et présentant un score au Mini Mental State Examination (MMSE) supérieur à 10 au douzième mois, étaient éligibles pour s'inscrire dans la phase d'extension à long terme (LTE).

Les participants traités par des doses fixes de 3, 6 ou 10 mg/kg durant la PCP ont poursuivi le même schéma posologique durant la phase LTE. En revanche, les patients précédemment traités lors de la PCP avec 1 mg/kg d'Aducandumab sont passés à 3 mg/kg pour la phase d'extension. Par ailleurs, les participants appartenant au bras titré durant la PCP ont tous reçu la dose de 10 mg/kg durant la phase de

prolongation de l'essai. Les patients traités par placebo pendant la période contrôlée ont été réorientés vers l'un des trois schémas thérapeutiques prévus dans la LTE :

- Aducanumab 3 mg/kg
- Titration d'Aducanumab à 6 mg/kg
- Titration d'Aducanumab à 10 mg/kg

Toutes les perfusions étaient administrées par voie intraveineuse, à raison d'une fois toutes les quatre semaines, chaque injection durant environ une heure. La période d'extension à long terme de l'essai clinique PRIME était initialement prévue pour se poursuivre jusqu'à ce que le dernier participant inclus ait complété six années de suivi, soit un an de phase contrôlée et cinq ans de LTE. La conception de départ étant échelonnée, certains participants pouvaient potentiellement être suivis pendant une durée totale allant jusqu'à neuf ans.

Cependant, l'étude a été interrompue prématurément à la suite d'une analyse de futilité pré-planifiée réalisée dans deux essais de phases III (47).

2.1.B Résultats d'étude

2.1.B.a Effets Indésirables

Les résultats des données de sécurité ont révélé une proportion élevée d'effets indésirables dans l'ensemble des groupes, y compris dans le groupe placebo (98 %). Dans les groupes traités par aducanumab, l'incidence des effets indésirables (AE) varie entre 84 et 94 %, sans augmentation dose-dépendante par rapport au placebo.

Concernant les événements indésirables graves (SAE), leur fréquence est variable selon les groupes. Elle est de 33 % dans le groupe placebo, tandis qu'elle est plus faible dans les groupes recevant des doses faibles à intermédiaires d'aducanumab, 13 % pour les doses 1, 3 et 6 mg/kg. Par ailleurs, une augmentation de l'incidence des SAE est observée dans le groupe recevant la dose la plus élevée (10 mg/kg), avec 38 % des participants concernés. Le groupe ayant reçu une titration

progressive vers 10 mg/kg présente une proportion moyenne de SAE (17 %), suggérant que la montée progressive de la dose pourrait contribuer à une meilleure tolérance du traitement.

Aucun cas d'ARIA de type oedème (ARIA-E) n'a été observé dans le groupe placebo. Cependant, l'incidence des ARIA-E augmente de manière nette selon la dose d'aducanumab administrée, passant de 3 % à 1 mg/kg et 6 % à 3 mg/kg, à 37 % et 41 % respectivement aux doses de 6 mg/kg et 10 mg/kg. Le groupe ayant bénéficié d'une titration progressive vers 10 mg/kg présente une incidence intermédiaire d'ARIA-E (35 %), suggérant que l'augmentation progressive des doses pourrait limiter la survenue de ces effets indésirables.

Une fréquence plus élevée d'ARIA-E a été observée chez les porteurs de l'APOE ε4 par rapport aux non-porteurs et plus particulièrement aux doses élevées. À la dose de 10 mg/kg, plus de la moitié des patients porteurs d'APOE ε4 présentent une ARIA-E (55 %), contre 17 % chez les non-porteurs, confirmant le rôle de ce facteur génétique comme déterminant majeur du risque d'ARIA.

Tous groupes de dose d'aducanumab confondus, l'incidence de l'ARIA-E chez les porteurs de l'allèle APOE ε4 était de 39 % chez les porteurs homozygotes et de 29 % chez les porteurs hétérozygotes. Dans le groupe ayant bénéficié d'une titration progressive jusqu'à 10 mg/kg, cette incidence atteignait respectivement de 50 % et 30 % chez les porteurs homozygotes et hétérozygotes de l'APOE ε4. En revanche, dans le groupe recevant une dose fixe de 10 mg/kg, l'incidence des ARIA-E était de 57 % chez les porteurs hétérozygotes et de 50 % chez les porteurs homozygotes.

Dans l'ensemble, ces résultats mettent en évidence une fréquence plus élevée des ARIA-E chez les porteurs homozygotes de l'allèle APOE ε4, avec toutefois des variations en fonction du schéma posologique.

Aucun effet n'a été observé dans le groupe placebo ni dans le groupe titré chez les non-porteurs de l'APOE ε4. Par ailleurs, chez 35 des 46 participants ayant présenté une ARIA-E, cet effet indésirable est survenu dans les six premiers mois du traitement.

D'ailleurs, 61 % ne présentaient aucun symptôme clinique associé ou seulement une symptomatologie légère. Les symptômes associés les plus courants étaient des maux de tête, des vertiges et de la confusion. Des symptômes sévères ont également été rapportés chez 17 % des patients et comprenaient des maux de tête, de la confusion et chez un patient, des crises d'épilepsie.

Concernant les anomalies hémorragiques (ARIA-H), l'incidence des microhémorragies cérébrales augmente également avec la dose, passant de 7 % sous placebo à 22 % dans le groupe recevant 10 mg/kg d'aducanumab. Des résultats similaires sont retrouvés pour la sidérose superficielle localisée, absente chez les patients du groupe placebo mais observée chez 13 % des patients recevant 10 mg/kg ainsi que dans le groupe titré à 10 mg/kg.

Dans l'ensemble, ces résultats soulignent un risque dose-dépendant d'ARIA, ce risque est d'autant plus important chez les patients porteurs de l'allèle APOE ε4.

Par ailleurs, d'autres effets indésirables ont été rapportés au cours de la période d'essai contrôlée par placebo ainsi que lors de la phase d'extension de l'essai clinique. Les effets indésirables les plus fréquemment observés, tous groupes traités par aducanumab confondus, étaient les chutes et les céphalées (29 % respectivement), les ARIA-E (25 %), les infections urinaires (22 %), les ARIA-H (19 %), la diarrhée (16 %), la nasopharyngite (16%) et les infections des voies respiratoires supérieures (16 %) (47) .

2.1.B.b Devenir des participants

Au total, 606 participants ont été évalués pour l'éligibilité et 409 d'entre eux ont été exclus, en raison du non-respect des critères d'inclusion ou d'exclusion, d'un retrait volontaire ou pour d'autres motifs. Le nombre de patients randomisés était de 197 dont 196 ayant reçu au moins une dose de traitement.

Lors de la phase contrôlée par placebo, les participants ont été répartis entre un groupe placebo et plusieurs groupes recevant différentes doses d'aducanumab (1, 3, 6 ou 10 mg/kg), ainsi qu'un groupe bénéficiant d'une titration progressive afin d'atteindre la dose de 10 mg/kg. Le nombre de patients ayant complété la phase PCP était de 152, les interruptions de traitement étaient principalement liées à la survenue d'effets indésirables, à la progression de la maladie, au retrait du consentement ou à d'autres décisions cliniques.

À l'issue de la phase PCP, 143 participants ont été inclus dans la phase d'extension à long terme. Certains participants initialement sous placebo ont été réorientés vers un traitement par aducanumab ("switchers"), tandis que d'autres ont poursuivi leur traitement au même dosage que lors de la phase PCP. Au cours de la phase LTE, 135 patients ont interrompu le traitement, majoritairement en raison d'effets indésirables, de la progression de la maladie ou pour d'autres raisons.

Seuls 8 participants ont complété l'ensemble du traitement jusqu'à la fin de l'extension.

Un seul décès lié à une hémorragie cérébrale et survenu chez un participant ayant reçu aducanumab aux doses de 1 mg/kg puis 3 mg/kg, a été attribué au traitement par l'enquêteur. Les autres causes de décès étaient liées à l'évolution de la maladie d'alzheimer ou à des comorbidités associées, telles qu'un infarctus du myocarde ou un arrêt cardiorespiratoire (47).

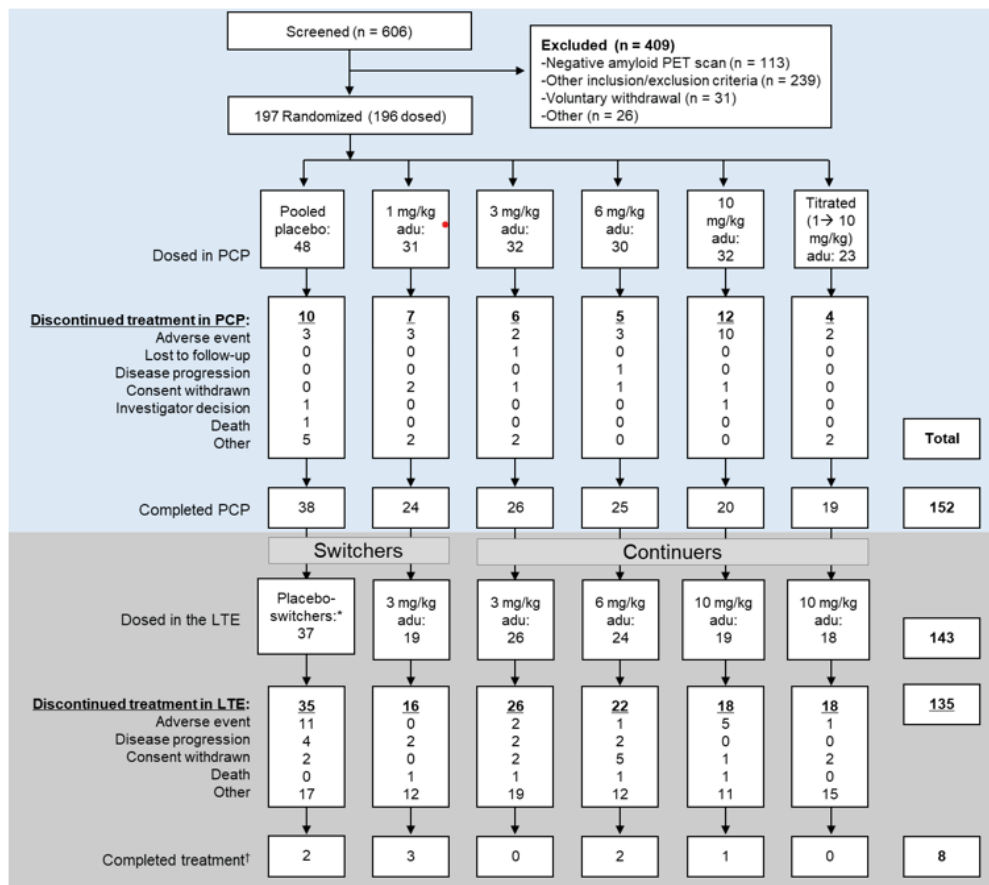


Figure 7 : Diagramme Consort illustrant le flux des participants au cours de l'essai clinique PRIME. Reproduit de Chen et al., *Alzheimer's & Dementia*, 2024.

2.2.1.B.c Résultats pharmacocinétiques

Les analyses pharmacocinétiques montrent que la clairance de l'aducanumab est relativement comparable entre les différents groupes de dose, avec des valeurs comprises entre environ 0.38 et 0.45 L/jour, indépendamment du schéma d'administration ou de la dose administrée. Cette faible variété entre les groupes de traitement suggère une pharmacocinétique linéaire. Chez les patients ayant reçu l'ensemble des doses prévues (Groupe B), les valeurs de clairance sont comparables à celles observées dans la population totale, malgré des effectifs plus réduits confirmant ainsi la stabilité pharmacocinétique du traitement au long cours.

Par ailleurs, le volume de distribution apparaît stable entre les groupes, avec des valeurs proches de 10 à 11 litres, tant chez les participants ayant poursuivi leur traitement que chez les participants ayant basculé du placebo vers l'aducanumab. Ces résultats reflètent une distribution limitée, ce qui est d'ailleurs attendu d'un anticorps monoclonal.

Les patients ayant initialement reçu un placebo puis ayant été exposés à l'aducanumab en phase LTE présentent des paramètres pharmacocinétiques comparables à ceux présentés par les patients traités de façon continue, que ce soit pour la clairance ou le volume de distribution, suggérant ainsi l'absence d'impact du passage du placebo à l'aducanumab. Cela signifie également que la titration progressive n'induit pas d'accumulation du traitement ni de modification de l'élimination (47).

Paramètres PK	Placebo ↓ à 3 mg/kg	Placebo ↓ titré 3-6 mg/kg	Placebo ↓ titré 3-6 puis 6-10mg/kg	1- 3 mg/kg	3 mg/kg	6 mg/kg	10 mg/kg	Groupe Titré 10 mg / kg
Groupe A	n = 10	n = 19	n = 8	n = 31	n = 32	n = 30	n = 32	n = 23
Clairance (Litre/jour)	0.3765	0.4137	0.4448	0.4043	0.4137	0.4093	0.4311	0.4008
Volume de distribution (Litre)	9.708	9.731	9.736	10.260	10.433	10.633	10.259	10.223
Groupe B	n = 2	n = 10	n = 5	n = 14	n = 9	n = 8	n = 7	n = 7
Clairance (Litre/jour)	0.4295	0.3875	0.4912	0.3824	0.4324	0.4303	0.4240	0.3929
Volume de distribution (Litre)	8.505	10.108	10.158	10.414	10.400	9.931	8.736	10.909

Colonnes vertes : Colonnes correspondant aux "Switchers", patients ayant reçu un placebo durant la période PCP puis de l'aducanumab à 3 mg/kg ou une titration (3-6 mg/kg ou 1-10 mg/kg) durant la phase LTE.

Colonnes Bleues : Colonnes correspondant aux patients ayant poursuivi durant la phase d'extension, le schéma posologique administré lors de la phase de contrôle par placebo.

Groupe A : Population d'analyse comprenant l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une administration du traitement au cours de l'étude et pour lesquels au moins une

concentration sérique d'aducanumab était mesurable.

Groupe B : Population d'analyse incluant les patients ayant reçu toutes les doses actives prévues au cours de la phase contrôlée par placebo et de l'extension à long terme, jusqu'à la semaine 110 après la première administration d'aducanumab.

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de l'aducanumab selon la dose administrée au cours de la phase contrôlée par placebo et lors de l'extension à long terme.

2.1.B.d Modification des niveaux de plaques amyloïdes

La figure 8 illustre l'évolution de la charge amyloïde cérébrale sur une durée de 48 mois, incluant une période contrôlée par placebo suivie d'une phase d'extension à long terme au cours de laquelle l'ensemble des patients ont reçu de l'aducanumab. Cette accumulation de plaques amyloïdes a été évaluée grâce au SUVR (Standardized Uptake Value ratio), un marqueur reflétant le degré de fixation des plaques amyloïdes lors des examens de TEP.

La période contrôlée par placebo a mis en évidence une réduction dose-dépendante de la charge amyloïde chez les participants des groupes à doses fixes et ayant bénéficié d'une titration. Cette décroissance est d'autant plus marquée dans le groupe ayant reçu la dose de 6 mg/kg, 10 mg/kg et de 10 mg/kg par titration, tandis que le groupe placebo ne montre pas de diminution significative durant les 12 premiers mois de suivi. Lors de la phase d'extension LTE, les patients initialement sous placebo ("placebo switchers") ont également présenté une diminution de la charge amyloïde après introduction de l'aducanumab. Cette diminution est similaire à celle observée chez les patients traités de manière continue ("continuers"), bien que ces derniers conservent une réduction plus importante de la charge amyloïde sur l'ensemble de la période de suivi.

À 24 mois de traitement, la diminution du niveau de plaques amyloïdes est modérée dans les groupes recevant de faibles doses (1 à 3 mg/kg) tandis qu'elle est beaucoup plus élevée dans le groupe recevant 10 mg/kg, qui présente la plus forte

réduction. Les participants du groupe titration et 10 mg/kg présentaient respectivement un SUVR moyen de 1.07 et 1.06, sans variation importante au 48e mois.

Ces valeurs sont inférieures à 1.10, seuil utilisé pour distinguer un scan amyloïde positif d'un scan amyloïde négatif. Cela indique qu'une grande majorité des patients traités par aducanumab (69% du groupe 10 mg/kg et 67% du groupe titré) présente, 24 mois après le début du traitement, un niveau de charge amyloïde inférieur au seuil de positivité.

Entre 24 et 48 mois, la charge amyloïde continue de diminuer de façon dose-dépendante. Toutefois, les groupes recevant 10 mg/kg (dose fixe ou titration) semblent atteindre un plateau, suggérant que la réduction maximale est progressivement atteinte (47).

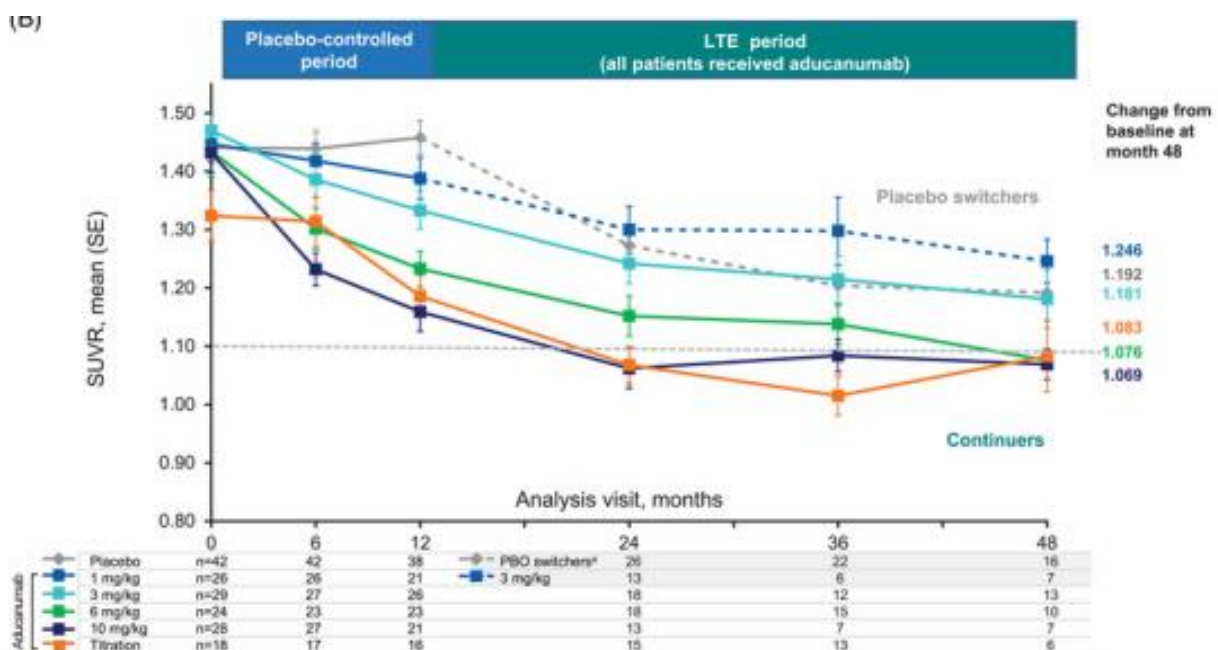


Figure 8 : Effets de l'aducanumab sur les niveaux de plaques amyloïdes mesurés par tomographie par émission de positons (TEP) sur une période de 48 mois. Reproduit de Chen et al., *Alzheimer's & Dementia*, 2024.

2.1.B.e Effets cliniques de l'Aducanumab

Les effets cliniques de l'aducanumab ont dans un premier temps été évalués à l'aide du CDR-SB (Figure 9.A), échelle clinique utilisée pour apprécier le niveau de démence. Au cours de l'essai PRIME, une augmentation progressive du score CDR-SB est observée dans tous les groupes, ce qui est attendu dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Cependant, cette progression apparaît plus lente chez les patients traités par aducanumab aux doses les plus élevées (10 mg/kg par titration ou à dose fixe). À 48 mois, les résultats mettent en évidence une différence marquée selon la posologie :

- Les patients sous placebo présentent l'aggravation la plus sévère avec un score de 8,43
- À l'inverse, les patients recevant la dose maximale de 10 mg / kg et ceux ayant bénéficié d'une titration affichent les progressions les plus faibles, avec des scores respectifs de 3,83 et 3,68.

Ces résultats suggèrent qu'une dose élevée d'aducanumab permettrait de réduire l'aggravation clinique par rapport au groupe placebo initial.

Par ailleurs, les participants du groupe "placebo switchers" présentent une atténuation de l'augmentation du score CDR-SB après l'instauration de l'aducanumab. En effet, l'augmentation du score s'atténue pour atteindre 6,15 à 48 mois. Ce changement renforce l'hypothèse d'un effet bénéfique du traitement sur la progression de la maladie.

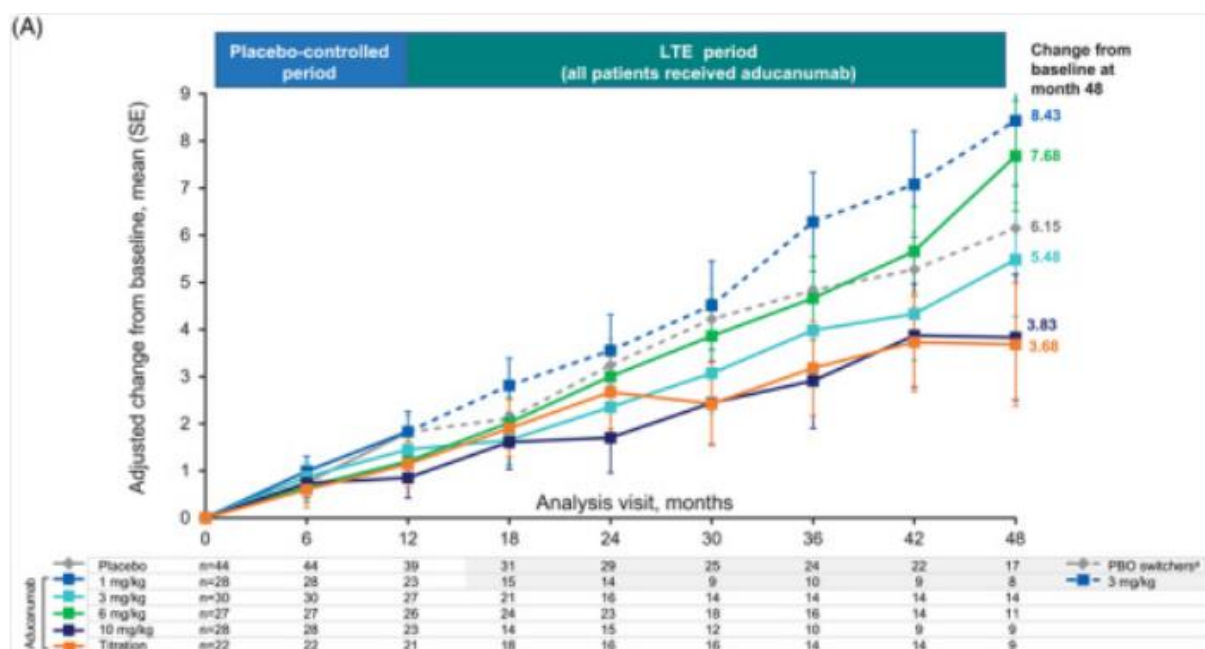


Figure 9.A : Effet clinique de l’aducanumab sur le score CDR-SB pendant la période contrôlée par placebo et la phase d’extension sur le long terme. Reproduit de Chen et al., *Alzheimer’s & Dementia*, 2024.

Enfin, l’impact de l’aducanumab a également été évalué à l’aide du MMSE (Figure 9.B). Contrairement au CDR-SB, une diminution du score MMSE traduit une aggravation de la fonction cognitive. La figure 9.B montre une baisse progressive du score MMSE dans l’ensemble des groupes au cours du temps, ce qui est aussi conforme à l’évolution naturelle de la maladie d’Alzheimer. Toutefois, cette diminution est moins prononcée chez les patients recevant les doses les plus élevées d’aducanumab, que ce soit à dose fixe ou selon un schéma de titration à 10 mg/kg.

À 48 mois, l’efficacité clinique la plus importante est observée avec la dose fixe de 10 mg/kg avec une différence de 5,0 points par rapport à la ligne de base. Le schéma de titration montre une efficacité proche, avec une baisse de 6,03 points. À l’inverse, la dose de 6 mg/kg s’avère être moins efficace dans le ralentissement du déclin cognitif, avec une chute du score atteignant 12,46 points par rapport à la ligne de base.

Enfin, les patients ayant initialement reçu le placebo ont présenté le déclin cognitif le plus sévère de l’étude. Cependant, dès l’introduction de l’aducanumab lors

de la phase d'extension, on observe une évolution de la pente qui se rapproche de celles des groupes traités par la thérapie lors de la phase contrôlée par placebo (47).

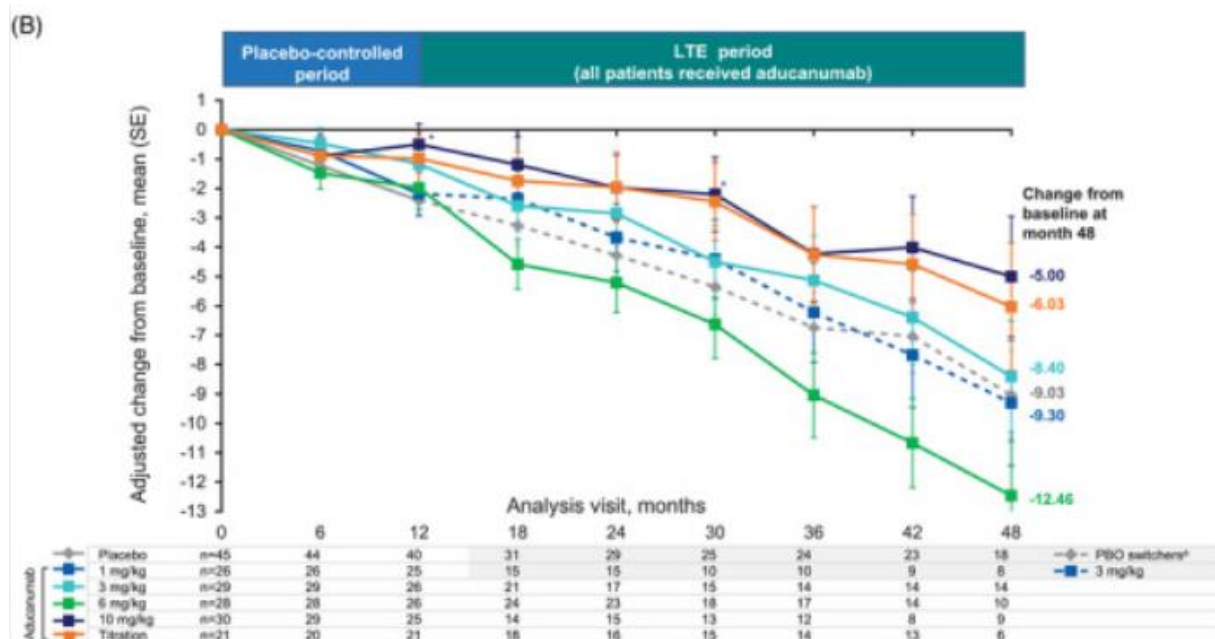


Figure 9.B : Effet clinique de l’aducanumab sur le score MMSE pendant la période contrôlée par placebo et la phase d’extension sur le long terme. Reproduit de Chen et al., *Alzheimer’s & Dementia*, 2024.

2.2 Essai de Phase III : ENGAGE et EMERGE

2.2.A Matériel et méthodes

2.2.A.a Type d’étude

Les essais cliniques ENGAGE (NCT02477800) et EMERGE (NCT02484547) sont deux études de phase III, randomisées en double aveugle et contrôlées par placebo, menées en parallèle selon des protocoles quasiment identiques. Ils ont inclus respectivement 1653 et 1643 patients atteints de la maladie d’Alzheimer à un stade prodromique ou léger, recrutés dans 348 sites répartis dans 20 pays. Les participants ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit différentes doses d’aducanumab.

L'objectif principal de ces essais était d'évaluer l'efficacité de l'aducanumab à ralentir le déclin cognitif et fonctionnel associé à la maladie d'Alzheimer, ainsi que d'en évaluer la tolérance et la sécurité d'utilisation.

Le critère de jugement principal était la différence entre le groupe traité et le groupe placebo dans l'évolution du score CDR-SB entre l'inclusion et la semaine 78. Les critères de jugement secondaires comprenaient l'évaluation des fonctions cognitives et fonctionnelles à l'aide du MMSE, de l'Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog13), outil spécifiquement conçu pour mesurer les déficits cognitifs dans la MA, ainsi que l'Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL-MCI), version permettant d'évaluer l'autonomie fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne. Un critère de jugement tertiaire portait sur l'évaluation des symptômes neuropsychiatriques grâce au Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q 10).

L'essai contrôlé par placebo a duré 76 à 78 semaines (environ 18 mois) et pouvait être suivi d'une phase d'extension à long terme, au cours de laquelle tous les participants recevaient de l'aducanumab, portant la durée totale de suivi à environ 134 semaines. Les essais ENGAGE et EMERGE ont débuté respectivement le 13 août 2015 et le 15 septembre, et ont été interrompus de manière anticipée en août 2019, à la suite d'analyses de futilité (48) (49).

2.2.A.b Population étudiée

Les essais cliniques ENGAGE et EMERGE ont été réalisés sur un ensemble de respectivement 1653 et 1643 participants ayant entre 50 et 85 ans, de tout sexe, mais sans volontaires en bonne santé. Leur sélection reposait sur des scores standardisés, notamment un MMSE compris entre 24 et 30 (inclus), et un score CDR égal à 0,5 (48) (49).

2.2.A.c Schéma thérapeutique

Dans les essais de phase III ENGAGE et EMERGE, l'aducanumab a été administré par voie intraveineuse sous forme de perfusions mensuelles, selon un schéma thérapeutique contrôlé par placebo d'une durée totale allant de 76 à 78 semaines, correspondant ainsi à 20 administrations.

Les participants ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir soit un placebo, soit une faible dose, soit une dose élevée d'aducanumab. La randomisation a été stratifiée en fonction du statut $\epsilon 4$ de l'ApoE, distinguant les porteurs et les non-porteurs de l'allèle. La posologie ainsi que le schéma de titration ont été adaptés au statut ApoE $\epsilon 4$ des participants et ont également évolué au cours de l'étude en fonction des modifications successives du protocole.

Le schéma posologique de l'aducanumab, tenant compte du statut ApoE $\epsilon 4$, la titration progressive des doses ainsi que les adaptations du protocole intervenues au cours de l'étude, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableaux 2).

Dose (Month)		1	2	3	4	5	6	7 to 20
Regimen		Dose (mg/kg)						
ApoE $\epsilon 4$ (+)	Low Dose	1	1	3	3	3	3	3
	High Dose	1	1	3	3	3	3	6
	Placebo	saline						
ApoE $\epsilon 4$ (-)	Low Dose	1	1	3	3	3	3	6
	High Dose	1	1	3	3	6	6	10
	Placebo	saline						

Dose (Month)		1	2	3	4	5	6	7 to 20
Treatment Group		Dose (mg/kg)						
ApoE ϵ 4 (+)	Low Dose	1	1	3	3	3	3	3
	High Dose	1	1	3	3	6	6	10 ¹
	Placebo	saline						
ApoE ϵ 4 (-)	Low Dose	1	1	3	3	3	3	6
	High Dose	1	1	3	3	6	6	10
	Placebo	saline						

Tableaux 2 : Schéma posologique de l'aducanumab au cours de la période contrôlée par placebo dans les essais de phase III ENGAGE et EMERGE, en fonction du statut ApoE ϵ 4 et des variations de protocole observées. Reproduit de Salloway et al., JAMA Neurology, 2021.

La faible dose correspondait à 3 mg/kg chez les porteurs de l'ApoE ϵ 4, atteinte par titration progressive de 1 à 3 mg/kg sur 8 semaines, et à 6 mg/kg chez les non-porteurs, atteinte par une titration de 1 à 3 puis 6 mg/kg sur 24 semaines.

Initialement, la dose élevée différait également selon le statut ApoE ϵ 4, avec une cible de 6 mg/kg chez les porteurs et de 10 mg/kg chez les non-porteurs. À partir de la version 4 du protocole, la dose élevée a été uniformisée à 10 mg/kg pour l'ensemble des patients, avec une titration progressive sur 24 semaines.

À l'issue de la période contrôlée par placebo, une phase d'extension à long terme a été mise en place afin de permettre la poursuite du traitement et l'évaluation prolongée de l'aducanumab.

Les participants ayant reçu une dose stable d'aducanumab durant la période contrôlée par placebo ont maintenu cette posologie lors de la phase d'extension. En revanche, les patients en cours de titration au moment de la transition ont poursuivi l'augmentation progressive des doses durant la période LTE. Par ailleurs, les participants ayant achevé la période PC selon des versions du protocole antérieures à la version 4 et randomisés dans le groupe d'aducanumab à forte dose pouvaient ainsi bénéficier d'une titration jusqu'à une dose cible de 10 mg/kg au cours de la phase LTE.

Les participants initialement randomisés dans le groupe placebo au début de la période PC, ont été randomisés de nouveau en double aveugle pour recevoir de l'aducanumab à faible ou à forte dose selon un ratio 1:1 lors de l'entrée en phase LTE. Cette randomisation a été stratifiée selon le statut de porteur de l'allèle ApoE ϵ 4 (50).

2.2.B Résultats d'étude

2.2.B.a Effets Indésirables

Les essais ENGAGE et EMERGE ont été conçus selon un protocole similaire, et les données de sécurité observées, jugées cohérentes entre les deux études, ont été regroupées au sein d'une seule et même analyse. Durant ces deux études, seize décès ont été observés (n=5 dans le groupe placebo; n=3 dans le groupe traité par aducanumab à faible dose ainsi que n=8 dans le groupe traité à forte dose), cependant, aucun d'entre eux n'a été attribué au traitement étudié.

L'évaluation de la sécurité du traitement a été réalisée par le biais d'IRM cérébrales aux semaines 14, 22, 30, 42, 54, 66 et 78 de la période contrôlée par placebo. Les critères de suspension ou d'arrêt de doses ont été définis au préalable et reposent sur le type de gravité de l'ARIA ainsi que sur la présence de symptômes cliniques.

Les principaux effets indésirables cliniques rapportés dans les essais de phase III de l'Aducanumab sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Essai EMERGE NCT02484547			Essai ENGAGE NCT02477800		
	Placebo	Faible dose	Dose élevée	Placebo	Faible dose	Dose élevée
Population	n = 547	n = 544	n = 547	n = 540	n = 549	n = 558
Chute	13 %	13 %	14 %	11 %	15 %	15 %
Rhinopharyngite	17 %	13 %	16 %	12 %	12 %	12 %
Vertige	8 %	8 %	10 %	10 %	9 %	10 %
Effets indésirables graves (SAE)	15 %	13 %	13 %	13 %	14 %	14 %
Mal de tête	15 %	20 %	20 %	15 %	18 %	21 %

Tableau 3 : Incidence des effets indésirables cliniques fréquents dans les essais EMERGE et ENGAGE.

Dans ces deux essais, la fréquence des effets indésirables cliniques les plus couramment observés est globalement comparable entre les groupes placebo et aducanumab, quelle que soit la dose administrée. Les céphalées constituent l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté, avec une incidence légèrement plus élevée dans les groupes traités par l'aducanumab que dans le groupe placebo, atteignant environ 18 à 21 % selon la dose contre 15 % dans le groupe placebo des deux essais. Par ailleurs, la proportion d'effets indésirables graves apparaît stable entre les différents groupes, comprise entre 13 et 15 %, sans augmentation particulière associée au traitement (Tableau 3).

Toutefois, la tolérance de l'aducanumab reste principalement marquée par la survenue d'anomalies ARIA, présentées dans le tableau ci-dessous.

	Essai EMERGE NCT02484547			Essai ENGAGE NCT02477800		
	Placebo	Faible dose	Dose élevée	Placebo	Faible dose	Dose élevée
Population	n = 544	n = 537	n = 541	n = 532	n = 545	n = 554
ARIA-E	2 %	26 %	35 %	3 %	26 %	36 %
ARIA-E chez porteurs de l'ApoE ε4	2 %	30 %	43 %	2 %	29 %	42 %
ARIA-E chez non-porteurs de l'ApoE ε4	4 %	18 %	18 %	4 %	17 %	23 %
Microhémorragie cérébrale	7 %	16 %	20 %	6 %	16 %	19 %
Sidérose superficielle	3 %	10 %	13 %	2 %	9 %	16 %

Tableau 4 : Incidence des anomalies liées à l'imagerie amyloïde (ARIA) dans les essais cliniques EMERGE et ENGAGE, selon la dose d'aducanumab et le statut ApoE ε4.

L'analyse de la tolérance au sein des essais EMERGE et ENGAGE a mis en évidence une incidence plus élevée d'anomalies ARIA dans les groupes traités par l'aducanumab que dans les groupes placebo. Les ARIA-E constituent l'effet indésirable le plus fréquemment observé, affectant environ 35 à 36 % des patients traités par de l'aducanumab à forte dose, contre environ 2 à 3 % dans les groupes placebo. Cette fréquence apparaît d'ailleurs plus importante chez les porteurs de l'allèle ApoE ε4, confirmant le rôle majeur de ce facteur génétique comme facteur de risque de survenue de ces anomalies.

Ces événements indésirables surviennent préférentiellement au cours de la phase initiale du traitement, le plus souvent lors des huit premières perfusions. La quasi-totalité de ces événements (environ 98 %) ont été transitoires et se sont résolus au cours du suivi, généralement en quelques semaines. Environ 10 % des patients exposés aux fortes doses d'aducanumab ont présenté un épisode récidivant (Tableau 4).

Par ailleurs, les anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde de type H (ARIA-H) incluant les micro-hémorragies cérébrales et la sidérose superficielle, ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par aducanumab et présentant des ARIA-E que chez ceux n'en présentant pas (51).

2.2.B.b Devenir des participants

Dans l'essai EMERGE, 6 757 participants ont été évalués pour l'éligibilité et seulement 1 643 patients ont finalement été randomisés entre le placebo ($n = 549$), le groupe traité par de l'aducanumab à faible dose ($n = 547$) et le groupe traité à forte dose ($n = 547$). Le nombre de patients ayant complété l'étude était comparable entre les groupes, avec respectivement 53 %, 54 % et 54 %, tandis que 38 %, 35 % et 32 % ont interrompu prématurément leur participation.

Dans l'essai ENGAGE, 6 173 participants ont été évalués pour l'éligibilité et 1 653 ont alors été randomisés entre le groupe placebo ($n = 548$), le groupe traité par de l'aducanumab à faible dose ($n = 549$) et le groupe traité à forte dose ($n = 556$). Le nombre de patients ayant complété l'étude était respectivement de 60 %, 59 % et 52 %, tandis que 29 %, 28 % et 33 % ont interrompu prématurément leur participation.

Dans les deux essais, les motifs d'interruption comprenaient principalement le retrait du consentement, la survenue d'effets indésirables, la progression de la maladie ou la décision du centre investigateur (Figure 10) (51).

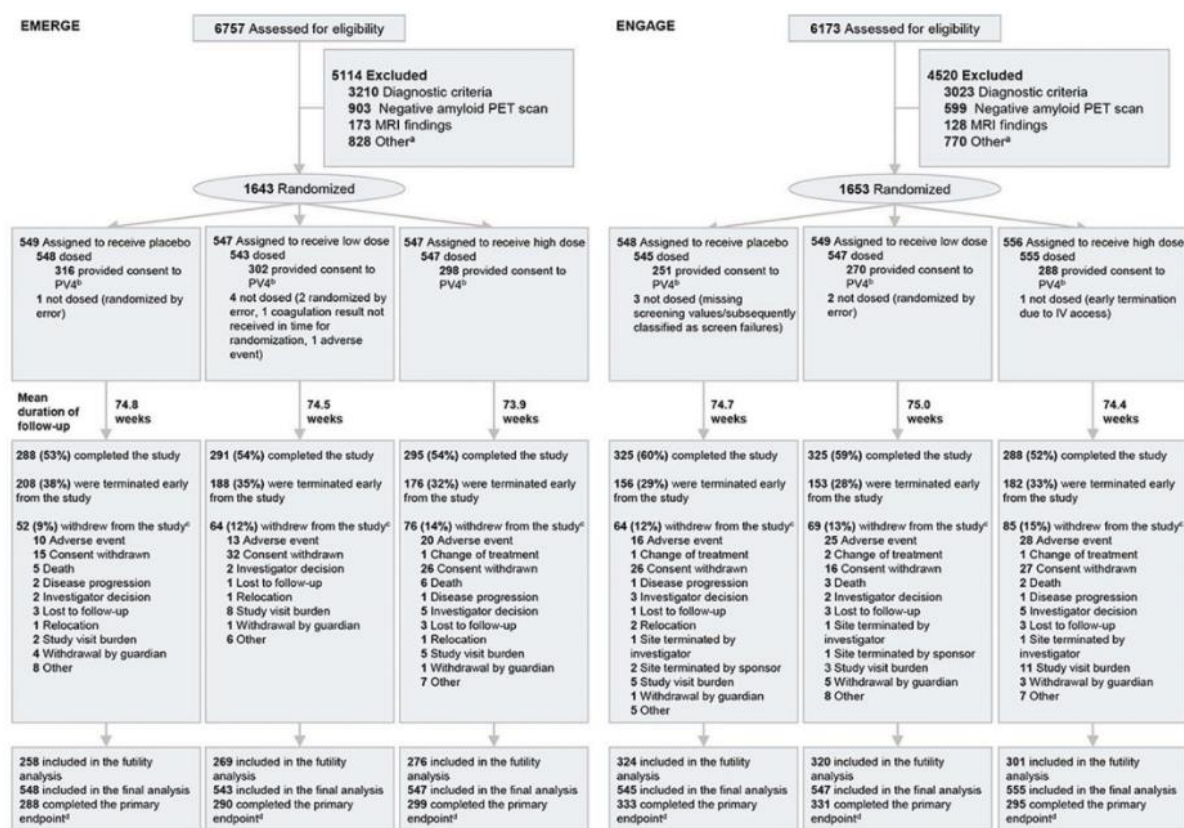


Figure 10 : Diagramme Consort illustrant le flux des participants au cours des essais cliniques EMERGE et ENGAGE. Reproduit de Budd Haeberlein et al., *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 2022.

2.2.B.d Modification des niveaux de plaques amyloïdes

Dans les essais ENGAGE et EMERGE, l'effet de l'aducanumab sur la charge amyloïde cérébrale a été évalué par imagerie TEP en mesurant le SUVR, un marqueur reflétant le degré de fixation des plaques amyloïdes. Les résultats à la semaine 78 mettent en évidence une réduction dose-dépendante de la charge amyloïde dans les deux études.

Dans l'étude EMERGE, la proportion de participants atteignant le "seuil de négativité" ($SUVR \leq 1.10$) est passée d'environ 5 % à l'inclusion à 48 % dans le groupe traité par forte dose d'aducanumab à la semaine 78. Une augmentation plus

modérée a été observée dans le groupe à faible dose (15 %), tandis que cette proportion est restée stable dans le groupe placebo (5%).

L'étude ENGAGE présente une tendance similaire, bien que la proportion de patients ayant un $SUVR \leq 1.10$ soit plus faible que dans EMERGE. En effet, à la semaine 78, ce seuil a été atteint par 31 % des participants traités par forte dose contre 8 % dans le groupe placebo (Tableau 5).

	EMERGE			ENGAGE		
	Placebo (n=159)	Low dose (n=159)	High dose (n=170)	Placebo (n=204)	Low dose (n=198)	High dose (n=183)
Baseline, n (%)						
Number evaluable	159 (100)	159 (100)	170 (100)	204 (100)	198 (100)	183 (100)
Amyloid PET composite $SUVR \leq 1.10$	10 (6)	10 (6)	9 (5)	17 (8)	16 (8)	9 (5)
Week 26, n (%)						
Number evaluable	129 (100)	129 (100)	138 (100)	168 (100)	169 (100)	156 (100)
Amyloid PET composite $SUVR \leq 1.10$	6 (5)	9 (7)	10 (7)	18 (11)	15 (9)	11 (7)
Week 78, n (%)						
Number evaluable	93 (100)	100 (100)	109 (100)	124 (100)	138 (100)	112 (100)
Amyloid PET composite $SUVR \leq 1.10$	5 (5)	15 (15)	52 (48)	10 (8)	29 (21)	35 (31)

Tableau 5 : Effets de l'aducanumab sur les niveaux de plaques amyloïdes mesurés par tomographie par émission de positons sur une période de 78 semaines. Reproduit de Budd Haeberlein et al., *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 2022.

Ces résultats suggèrent que le traitement par aducanumab est associé à une réduction du niveau de plaques amyloïdes cérébrales. Cependant, il est à noter que ces analyses reposent sur des sous-échantillons de patients (respectivement $n = 488$ et $n = 585$ dans EMERGE et ENGAGE), inférieurs aux populations totales des essais. Cet effectif réduit s'explique par la complexité logistique qu'impliquent les examens d'imagerie TEP ainsi que l'arrêt prématuré des études, réduisant le nombre de données disponibles (51).

2.2.B.e Effets cliniques de l'Aducanumab

Dans l'essai clinique EMERGE, le critère clinique principal a été atteint. L'aducanumab à forte dose (10 mg/kg) a démontré une réduction significative du déclin clinique par rapport au placebo. À la semaine 78, la différence moyenne ajustée sur le score CDR-SB était de -0,39 point par rapport au placebo ($p = 0,012$), ce qui représente un ralentissement du déclin de 22 %.

A l'inverse, l'essai ENGAGE n'a présenté aucune différence significative entre le groupe traité par une forte dose et le placebo ($p=0,83$), celle-ci étant de 0,03 point, soit quasiment nulle. L'analyse graphique de l'évolution du score CDR-SB à la semaine 78 permet de mettre en évidence une divergence majeure entre les deux essais cliniques de phase III (Figure 11). L'évolution du score est exprimée en moyenne ajustée du changement par rapport à la ligne de base (baseline), une augmentation du score indiquant une aggravation clinique.

Dans l'essai EMERGE, on observe une séparation progressive des courbes qui s'accroît à partir de la semaine 50. La courbe correspondant au groupe de patients ayant reçu une dose de 10 mg/kg se maintient en dessous de la courbe correspondant au groupe placebo, suggérant un ralentissement du déclin clinique sous traitement.

Le graphique de l'essai ENGAGE montre, à l'inverse, des courbes qui restent superposées ou s'entrecroisent tout au long des 78 semaines de suivi. Ainsi, malgré une réduction de la charge amyloïde confirmée par imagerie, aucun ralentissement du déclin clinique mesuré par le score CDR-SB n'a pu être mis en évidence dans cette étude.

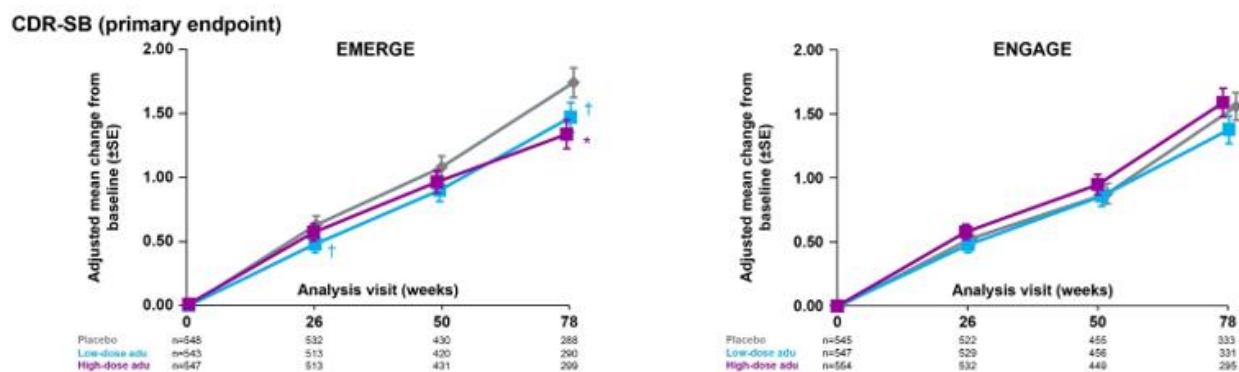


Figure 11 : Évolution du score CDR-SB au cours de la période de suivi dans les essais EMERGE et ENGAGE. Reproduit de Budd Haeberlein et al., *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 2022.

Par ailleurs, l'analyse des critères secondaires dans l'essai EMERGE confirme un ralentissement du déclin clinique et fonctionnel chez les patients traités par la dose de 10 mg/kg.

Tout d'abord, sur le plan cognitif, une différence significative de 0,6 point a été observée sur le score MMSE par rapport au placebo ($p=0,049$), ce qui représente une réduction du déclin clinique de 18 %. De plus, l'ADAS-Cog 13 montre un bénéfice de -1,40 point ($p=0,010$), soit un ralentissement du déclin de 27 % à la semaine 78.

Ensuite, sur le plan comportemental, les résultats sur le NPI-Q 10 sont aussi remarquables, avec une réduction du déclin des symptômes atteignant 87 % dans le groupe forte dose par rapport au placebo ($p=0,022$). Enfin, l'autonomie des patients dans les activités quotidiennes évaluée par le score ADCS-ADL-MCI, a été préservée de manière significative avec une réduction du déclin de 40 % par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$).

Ces résultats, observés tant sur le critère principal que sur les différents critères secondaires, renforcent la crédibilité des données de l'essai EMERGE, suggérant un réel impact positif de l'aducanumab à forte dose sur le quotidien des patients.

En revanche, le critère principal n'a pas été atteint dans l'essai de phase III ENGAGE. Dans le groupe à forte dose d'aducanumab, les trois critères secondaires prédéfinis n'ont pas non plus été atteints à la semaine 78. Les résultats présentés montrent une absence de divergence entre le groupe traité à forte dose et le groupe placebo.

En effet, sur le plan cognitif, les variations des scores sont restées quasi identiques entre les deux groupes. La différence sur le MMSE n'était que de -0,1 point (soit une réduction de 3 %, $p = 0,811$). De même, l'ADAS-Cog 13, la différence de -0,59 point (soit -11%, $p=0,258$) ne permet pas de conclure à une efficacité du traitement.

Par ailleurs, l'ADCS-ADL-MCI, critère mesurant l'impact sur l'autonomie quotidienne, affiche une différence de 0,7 point soit -18 % ($p=0,151$). Enfin, les troubles du comportement évalués par le NPI-Q 10 montrent une variation quasi nulle de 0,1 point correspondant à une réduction du déclin de seulement 8% ($p=0,907$).

L'essai ENGAGE n'a donc pas démontré de résultats notables malgré un protocole identique à celui d'EMERGE. Cette absence de bénéfice clinique est d'ailleurs l'élément qui a conduit à l'interruption prématurée des programmes de phase III en août 2019 (51).

2.2.B.f Analyse de futilité et interruption des essais

Le 21 mars 2019, le laboratoire Biogen a annoncé l'interruption prématurée des essais de phase III EMERGE et ENGAGE. Cette décision faisait suite à une analyse de futilité intermédiaire, dont l'objectif était d'évaluer la probabilité de succès des études avant leur terme, évitant ainsi d'exposer inutilement les patients à un traitement inefficace.

Cette analyse réalisée en décembre 2018 par un prestataire externe (IQVIA) et soumise à un comité indépendant de surveillance des données, portait sur environ 50 % des participants ayant atteint la semaine 78, correspondant à 35% de l'effectif final

d'EMERGE et 30 % de celui d'ENGAGE. Le critère principal de futilité reposait sur la probabilité statistique que l'essai démontre une différence significative sur le score CDR-SB à la semaine 78. Si cette probabilité était estimée à moins de 20 % dans chacune des études, l'arrêt des essais était recommandé.

Cependant, l'interprétation de cette analyse intermédiaire a fait l'objet de débats. En effet, elle reposait initialement sur deux hypothèses fondamentales : l'effet du traitement dans les deux études serait similaire et celui-ci ne changerait pas au fil du temps. Or les données ultérieures ont montré une divergence d'efficacité entre EMERGE et ENGAGE, ainsi qu'un effet thérapeutique dépendant de la dose et de la durée d'exposition.

De plus, l'analyse de futilité reposait sur un échantillon de 1 748 participants. L'intégration de données supplémentaires issues de participants ayant complété leur suivi entre décembre 2018 et l'arrêt effectif des essais a conduit à une modification des estimations statistiques, l'essai EMERGE atteignant finalement un seuil de significativité suffisant sur son critère principal.

Enfin, il est essentiel de noter que l'interruption soudaine des essais a limité l'interprétation du profil de tolérance de l'aducanumab. La population incluse présentait en effet, une faible diversité ethnique avec environ 80 % de patients caucasiens, 4% de participants hispaniques et moins de 1 % de patients afro-américains ou d'origine africaine. Cette faible représentation limite les conclusions sur le profil de sécurité de l'aducanumab, notamment concernant l'incidence des ARIA au sein de populations plus diversifiées (51).

3. Le Lécanémab (*Leqembi*®)

Le lécanémab est une immunothérapie développée par Eisai Inc. en collaboration avec l'entreprise américaine Biogen. Son développement clinique a débuté en 2010 par un essai de phase I, suivi l'année d'après par une étude de phase

Il randomisée en double aveugle chez des patients présentant une forme précoce de la maladie d'Alzheimer (52).

Le lécanémab est un anticorps monoclonal humain recombinant de sous-type IgG1. Il présente une forte affinité pour les formes agrégées solubles de la protéine bêta-amyloïde, ciblant préférentiellement les oligomères et les protofibrilles, tout en conservant une activité sur les fibrilles insolubles constituant les plaques. La liaison de l'anticorps à ces agrégats permet le recrutement et l'activation de cellules microgliales (cellules immunitaires du cerveau), par reconnaissance du fragment Fc de l'anticorps. Cette activation favorise la phagocytose des agrégats, contribuant ainsi à leur élimination (53).

3.1 Essai de Phase III : Clarity AD

3.1.A Matériel et méthodes

3.1.A.a Type d'étude

L'essai clinique Clarity AD (NCT03887455) est un essai de phase III multicentrique, randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo sur une période de 18 mois. Cette étude a inclus 1 906 patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade prodromique ou léger, répartis sur un ensemble de 247 sites mondiaux. Les participants ont été randomisés selon un ratio de 1 : 1 pour recevoir soit du Lécanémab par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines, soit un placebo.

L'objectif majeur était de démontrer la supériorité du lécanémab par rapport au placebo dans le ralentissement du déclin clinique chez les participants atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce ou de démence légère. Le critère d'évaluation principal reposait sur l'évolution du score CDR-SB entre l'inclusion et le 18ème mois de suivi.

Ce paramètre a été complété par plusieurs critères secondaires. L'efficacité biologique a été mesurée par l'évolution de la charge amyloïde cérébrale via l'imagerie TEP, tandis que le déclin cognitif a été quantifié par l'échelle ADAS-Cog 14, dont les scores s'étendent de 0 à 90, les valeurs les plus hautes signifiant une atteinte plus sévère. Par ailleurs, l'essai a intégré le score ADCOMS, où une augmentation des valeurs (sur une échelle de 0 à 1,97) traduit un ralentissement du déclin clinique plus important. L'échelle ADCS-MCI-ADL (valeurs allant de 0 à 53) a permis par ailleurs, d'évaluer l'autonomie des patients dans leurs activités quotidiennes, une diminution du score étant ici le témoin d'une perte d'autonomie accrue (54).

À l'issue de la période initiale de 18 mois contrôlée par placebo, les participants ayant complété l'étude en double aveugle ont eu la possibilité d'intégrer une phase d'extension dont la clôture est prévue pour l'année 2029. Dans le cadre de cette extension, tous les participants, y compris ceux initialement randomisés dans le bras placebo, reçoivent le lécanémab à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines. L'objectif de cette phase est d'évaluer la sécurité de l'emploi et l'efficacité clinique du traitement sur le long terme, tout en évaluant l'effet au niveau de la charge amyloïde et des biomarqueurs de la maladie (55).

3.1.A.b Population étudiée

L'essai clinique Clarity AD a été réalisé sur un ensemble de 1 795 participants, répartis en deux groupes : 898 ont reçu du lécanémab et 897 ont été assignés au groupe placebo. La population de l'étude comprenait des hommes et des femmes âgés de 50 et 90 ans, à l'exclusion de volontaires sains. Les participants devaient être ambulatoires et devaient présenter un score MMSE compris entre 22 et 30 inclus ainsi qu'un score CDR $\geq$ 0.5. (55)

3.1.A.c Schéma thérapeutique

L'essai Clarity AD de phase III a débuté en mars 2019. La phase initiale de l'étude, appelée "Core Study", s'est déroulée sur une période de 18 mois en double aveugle et s'est achevée en 2022. Durant cette étape, les participants ont été

randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir, par voie intraveineuse, soit un placebo, soit une dose de 10 mg/kg de lécanémab.

Ces perfusions, d'une durée d'environ 60 minutes, ont été administrées selon un rythme bimensuel (toutes les deux semaines). La répartition des groupes de patients a été déterminée selon trois facteurs déterminants : l'usage de traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer, la zone géographique de l'étude et le statut APOE ϵ 4 (porteur ou non).

A l'issue de ces 18 mois, les participants ayant complété la phase initiale pouvaient intégrer une phase d'extension (LTE) d'une durée de 48 mois. Cette phase, toujours en cours et dont la clôture est estimée au mois de juin 2029, permet à l'ensemble des participants de recevoir le traitement actif afin d'en évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme. Le protocole de la phase LTE prévoit une période de suivi de 3 mois après la dernière administration afin d'évaluer la sécurité post-traitement (54).

3.1.B Résultats d'étude

3.1.B.a Effets Indésirables

L'incidence globale des événements indésirables (EI) s'est révélée comparable entre les deux bras de l'étude Clarity AD, avec 88,9 % dans le groupe traité par du lécanémab contre 81,9 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables graves ont concerné 14,0 % des participants recevant le lécanémab, contre 11,3 % dans le groupe contrôlé par placebo (Tableau 7.A).

Bien que l'écart observé soit faible, certains événements indésirables graves ont été rapportés uniquement dans le groupe traité, suggérant un lien direct avec le traitement. On retrouve notamment des réactions liées à la perfusion (1,2 % contre 0% dans le groupe placebo), l'ARIA-E (0,8% contre 0%). D'autres effets tels que la fibrillation auriculaire (0,7% contre 0,3%), la syncope (0,7% contre 0,1%) et l'angine

de poitrine (0,7 % contre 0%). Bien que l'incidence de ces effets soit faible, une vigilance cardiaque est nécessaire.

Concernant le taux de mortalité, les taux sont comparables dans les deux groupes, avec 6 décès sous lécanémab contre 7 décès sous placebo. Aucun de ces décès n'a été considéré par les investigateurs comme lié au lécanémab ni associé à un épisode d'ARIA (Tableau 6.A).

	Placebo N = 897	Lécanémab N = 898
Événements indésirables globaux	81,9 %	88,9 %
Événements indésirables graves	11,3 %	14,0 %
Décès	0.8 % / n= 7	0.7 % / n= 6

Tableau 6.A : Incidence des événements indésirables durant l'essai Clarity AD.

Les anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde de type œdème (ARIA-E) ont été beaucoup plus présentes dans le groupe traité par lécanémab, avec une incidence de 12,6 % contre 1,7 % dans le groupe placebo. Ces épisodes sont restés asymptomatiques dans 78 % des cas. Ils sont généralement survenus au cours des trois premiers mois de la période de traitement et se sont résolus, en général, dans les quatre mois suivant leur détection. Au total, 2,8 % de l'ensemble des participants traités par lécanémab ont présenté des symptômes, principalement des céphalées, des troubles visuels et de la confusion.

Le risque d'ARIA-E est apparu plus important chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$, atteignant 32,6 % chez les homozygotes contre 5,4 % chez les non-porteurs (Tableau 6.B).

	Placebo N = 897	Lécanémab N = 898
ARIA-E (global)	1.7 %	12.6 %
• Symptomatiques	0 %	2.8 %
• Non-porteurs APOE	0,3 %	5,4 %
- Hétérozygotes APOE ϵ4	1,9 %	10,9 %
- Homozygotes APOE ϵ4	3,8 %	32,6 %

Tableau 6.B : Incidence des ARIA-E selon le statut génétique APOE ϵ 4 dans l'essai Clarity AD.

Par ailleurs, l'incidence globale des anomalies d'imagerie de type hémorragique (ARIA-H) a été rapportée chez 17,3 % des patients traités contre 9,0 % sous placebo. Un écart plus faible est mis en évidence concernant l'ARIA-H isolée (sans ARIA-E associée), avec une incidence de 8,9 % dans le groupe lécanémab contre 7,8 % dans le groupe placebo. Ces résultats suggèrent que le risque hémorragique lié à au lécanémab (sidérose superficielle, micro-hémorragies et macro-hémorragies) survient préférentiellement de manière concomitante aux épisodes d'œdème (ARIA-E).

Les formes symptomatiques d'ARIA-H sont restées rares dans les deux groupes, avec une incidence de 0.7 % sous lécanémab contre 0,2 % sous placebo, le vertige étant le symptôme le plus fréquent. Enfin, l'incidence des ARIA-H reste significativement plus élevée chez les porteurs homozygotes de l'allèle ϵ 4, avec 39,0 % sous lécanémab contre 21,1 % sous placebo (Tableau 6.C) (54).

	Placebo N = 897	Lécanémab N = 898
ARIA-H (global)	9,0 %	17,3 %
• Symptomatiques	0,2 %	0,7 %
• Non-porteurs APOE	4,2 %	11,9 %
• Hétérozygotes APOE ε4	8,6 %	14,0 %
• Homozygotes APOE ε4	21,1 %	39,0 %

Tableau 6.C : Incidence des ARIA-H selon le statut génétique APOE ε4 dans l'essai Clarity AD.

3.1.B.b Devenir des participants

Dans l'essai de phase III Clarity AD, 1 795 patients ont été randomisés, parmi ces patients, 898 ont été assignés au groupe recevant du lécanémab et 897 au groupe placebo. Parmi ces participants, 81,2 % du groupe lécanémab et 84,4 % du groupe placebo ont complété l'essai. L'analyse de l'efficacité a été réalisée sur une population dite en "intention de traiter modifiée" (mITT), comprenant 1 734 patients ayant reçu au moins une dose de traitement et disposant d'au moins une évaluation clinique après le début de l'étude.

En complément de l'analyse principale, des sous-études ont été menées sur la charge amyloïde mesurée par TEP (698 participants), la protéine Tau (257 participants) et sur les biomarqueurs du liquide cébrospinal (281 participants). Cet essai, réalisé en Amérique du Nord, en Asie et en Europe a permis d'obtenir un groupe diversifié avec 20 % de personnes non blanches (Figure 12) (54).

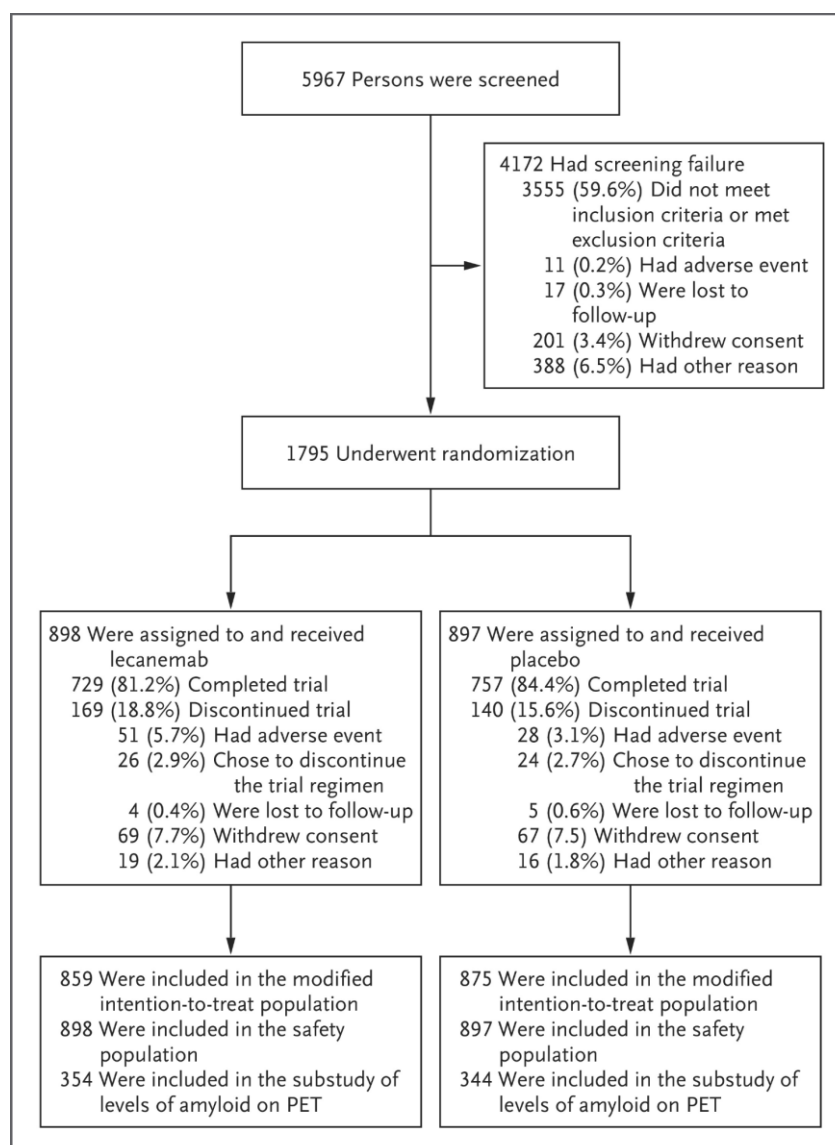


Figure 12 : Diagramme Consort illustrant le flux des participants au cours de l'essai clinique Clarity AD. Reproduit de van Dyck et al., *New England Journal of Medicine*, 2023.

3.1.B.d Modification des niveaux de plaques amyloïdes

La charge amyloïde cérébrale a été évaluée par TEP scan au sein d'une sous-étude portant sur 698 participants. Au début de l'étude, les niveaux moyens de la charge amyloïde étaient comparables dans les deux bras, avec 77,92 centiloïdes pour le groupe lécanémab et 75,03 centiloïdes pour le groupe placebo.

À 18 mois, les résultats montrent une divergence majeure : une légère progression de la charge amyloïde a été observée dans le groupe placebo (+3,64 centiloïdes) tandis que le groupe traité par du lécanémab affiche une réduction significativement importante ($p < 0,001$) de cette charge amyloïde (-55,48 centiloïdes).

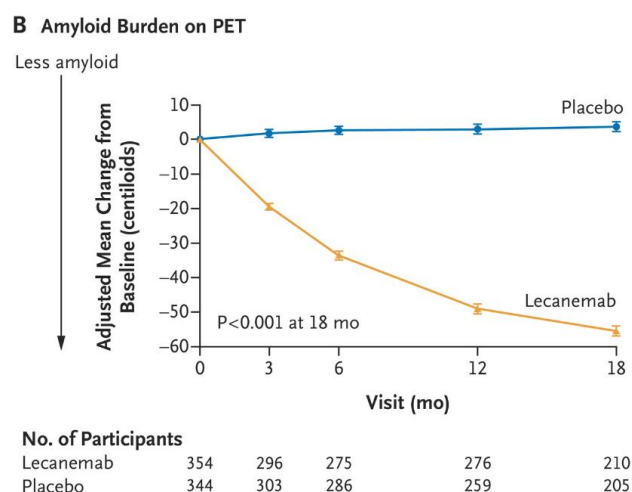


Figure 13 : Évolution de la charge amyloïde cérébrale mesurée par TEP scan sur 18 mois au cours de l'essai clinique Clarity AD. Reproduit de van Dyck et al., *New England Journal of Medicine*, 2023.

La figure 13 illustre cette différence significative sur le niveau de charge amyloïde entre les deux groupes. On observe une décroissance rapide et continue de la courbe du lécanémab, visible dès le premier contrôle à 3 mois, contrairement à la courbe du placebo qui reste stable sur un plateau élevé.

3.1.B.e Effets cliniques du Lécanémab

Le critère de jugement principal de l'essai Clarity AD était l'évolution du score CDR-SB à 18 mois. Au début de l'étude, le score moyen était de 3,2 dans les deux groupes, résultats compatibles avec un stade précoce de la maladie d'Alzheimer.

À 18 mois, une augmentation de 1,21 est constatée dans le groupe lécanémab contre 1,66 dans le groupe placebo. Cela constitue une différence de 0,45 points entre les deux groupes, soit un ralentissement du déclin clinique de 27,1 % par rapport au placebo ($p<0,001$).

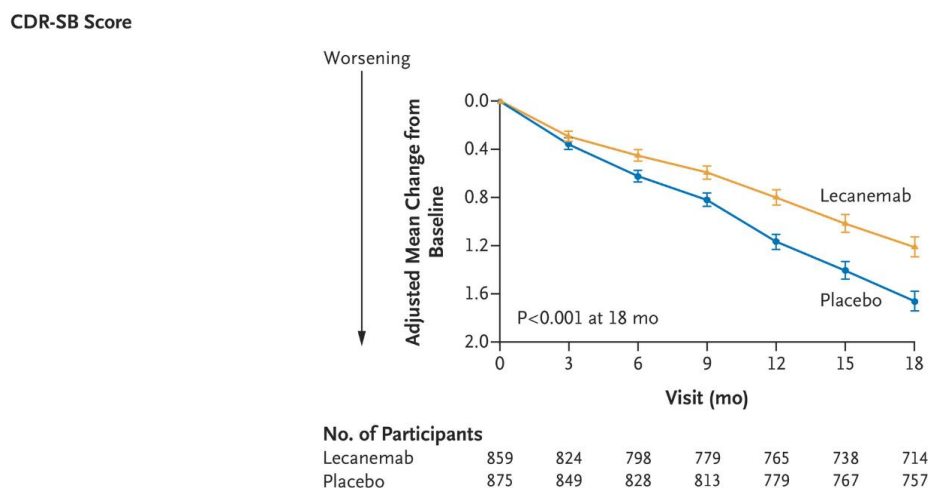


Figure 14 : Évolution du score CDR-SB sur 18 mois au cours de l'essai clinique Clarity AD. Reproduit de van Dyck et al., *New England Journal of Medicine*, 2023.

Sur le plan graphique (Figure 14), l'évolution du score CDR-SB se traduit par deux courbes ascendantes, ce qui correspond d'ailleurs à la progression naturelle de la maladie. Dès le 6ème mois, on observe une séparation des courbes : celle du groupe lécanémab présente une pente plus faible que celle correspondant au groupe placebo. Cet écart s'accroît à mesure que l'essai clinique progresse.

Par ailleurs, le lécanémab a également été évalué par des critères secondaires dont l'analyse a confirmé l'effet clinique du traitement.

Tout d'abord, le score ADAS-cog14, outil de référence pour évaluer le déclin cognitif, a démontré au début de l'étude des scores comparables (24,45 pour le lécanémab contre 24,37 pour le placebo). À 18 mois, le groupe traité a montré une progression du score (synonyme de déclin) moins importante que le groupe placebo,

avec respectivement 4,14 points contre 5,58 points. Cette différence de -1,44 point correspond à un ralentissement du déclin clinique de 25,8 % ($p<0,001$).

Le score ADCOMS évalue également le déclin cognitif. Au terme de l'étude, la variation moyenne ajustée par rapport départ à la référence initiale était de 0,164 dans le groupe lécanémab et de 0,214 dans le groupe placebo. Cette différence de -0,050 ($p<0,001$) correspond à un ralentissement de la progression de la maladie de 23,36 %.

L'échelle ADCS-MCI-ADL, critère secondaire évaluant les capacités du patient dans les gestes du quotidien, a renforcé l'hypothèse d'un effet clinique du lécanémab. En effet, le déclin fonctionnel a considérablement été ralenti: le groupe lécanémab a perdu 3,5 points contre 5,5 points pour le placebo. Cette différence de 2,0 points ($p<0,001$) représente un ralentissement du déclin de 36.36 %. Ce résultat suggère que lécanémab permet de mieux préserver l'autonomie du patient, un enjeu majeur pour la qualité de vie des patients et de leurs familles.

En conclusion, dans l'essai clinique Clarity AD, le lécanémab a atteint son critère de jugement principal ainsi que l'ensemble de ses critères secondaires (54).

4. Le Donanémab (*Kisunla* ®)

Le donanémab est une immunothérapie anti-amyloïde développée par le groupe Eli Lilly and Company. Les premières études de phase I, menées entre 2013 et 2019 sur environ 250 participants aux États-Unis et au Japon, ont permis de valider la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique du traitement chez des patients aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer.

En décembre 2017, le groupe pharmaceutique Eli Lilly a mis en place une nouvelle stratégie de traitement lors d'essai de phase II (TRAILBLAZER-ALZ) : une association du donanémab avec un inhibiteur de la BACE-I (LY320626). L'enzyme BACE-I joue en effet, un rôle dans la génération de plaques amyloïdes car elle est

responsable du clivage initial de la protéine précurseur amyloïde (APP). Le blocage de cette enzyme peut donc être considéré comme une cible thérapeutique pour freiner l'évolution de la maladie (56).

Enfin, un essai clinique a débuté en octobre 2020 (TRAILBLAZER-ALZ 2). Initialement conçu comme une étude sur la sécurité et l'efficacité du donanémab, il a ensuite été élargi pour devenir l'étude d'enregistrement de phase III incluant environ 1 800 participants (57).

Le donanémab est un anticorps monoclonal de type IgG1 humanisé dirigé spécifiquement contre la forme insoluble de la protéine β -amyloïde, présente uniquement dans les plaques amyloïdes cérébrales. Cette liaison facilite l'élimination des plaques amyloïdes grâce aux cellules immunitaires du cerveau, aussi appelées microglies, qui vont alors activer le mécanisme de phagocytose (58).

4.1 Essai de Phase III : TRAILBLAZER-ALZ 2

4.1.A Matériel et méthodes

4.1.A.a Type d'étude

L'essai clinique TRAILBLAZER-ALZ 2 (NCT04437511) est un essai clinique randomisé, en double aveugle, de phase III, portant sur 1736 patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade prodromique ou léger, répartis sur 277 sites dans le 8 pays du monde. Les patients éligibles ont été assignés au hasard selon un ratio 1:1 pour recevoir soit du Donanémab, soit un placebo administré par voie intraveineuse toutes les quatre semaines jusqu'à la 72ème semaine (59).

L'efficacité et la sécurité du donanémab ont été évaluées sur une période de 76 semaines selon des critères cliniques et biologiques précis.

Dans l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2, l'iADRS (integrated Alzheimer's Disease Rating Scale) a été désigné comme critère principal. Contrairement aux essais

cliniques précédents, qui utilisaient souvent une échelle unique comme le CDR-SB, ce score combine deux dimensions de la maladie : l'ADAS-Cog13, qui évalue le dysfonctionnement cognitif et l'ADCS-iADL, qui mesure les capacités fonctionnelles dans la vie quotidienne. Le score ADCS-iADL varie de 0 à 59, les valeurs les plus faibles traduisant une plus grande perte d'autonomie. A l'inverse, pour l'ADAS-Cog 13 (graduée de 0 à 85), ce sont les valeurs les plus élevées qui indiquent un déficit cognitif plus important. Le score iADRS global s'étend de 0 à 144, une diminution du score indiquant une progression du déficit cognitif et une altération plus marquée de la capacité du patient à accomplir ses activités quotidiennes.

Par ailleurs, une analyse statistique hiérarchisée a été menée sur plusieurs critères secondaires. L'évaluation clinique du patient a été approfondie par le score CDR-SB, ainsi que par l'ADAS-Cog 13 et de l'ADCS-iADL analysés également individuellement et pour finir, du MMSE.

Enfin, l'étude a intégré une analyse des marqueurs biologiques par imagerie (TEP-scan). Celle-ci a permis de mesurer l'évolution de la charge amyloïde tandis que l'évaluation de la charge globale de la protéine tau a été effectuée à l'aide d'un algorithme tenant compte de la distribution spatio-temporelle de tau (60).

À l'issue de la phase initiale de 76 semaines, une période d'extension à long terme (LTE) de 78 semaines a été mise en place afin d'approfondir l'évaluation de l'efficacité et la sécurité du donanémab au fil du temps. Cette phase d'extension, toujours en cours et dont la fin est estimée à novembre 2028, permet d'observer les effets du traitement sur une durée prolongée. De plus, les participants ayant reçu du donanémab ont été intégrés à une étude de suivi d'une durée de trois ans. L'objectif de ce suivi a été défini pour surveiller la possible réaccumulation des plaques amyloïdes après l'arrêt du traitement (59).

4.1.A.b Population étudiée

L'essai clinique TRAILBLAZER-ALZ 2 a été réalisé sur un ensemble de 1 736 participants, répartis en deux groupes : 860 ont reçu du lécanémab et 876 ont été assignés au groupe placebo. La population de l'étude comprenait des hommes et des femmes âgés de 60 et 85 ans, à l'exclusion de volontaires sains. Les participants devaient être ambulatoires et présenter un score MMSE compris entre 20 et 28.(59)

4.1.A.c Schéma thérapeutique

Les participants de l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2 ont été randomisés selon un ratio de 1 : 1 pour recevoir soit le donanémab, soit un placebo, par voie intraveineuse toutes les quatre semaines sur une période de 76 semaines. Le schéma thérapeutique du groupe traité a commencé par une phase d'induction, trois premières doses à 700 mg, suivie d'une phase d'entretien à 1 400 mg à partir de la quatrième injection.

La poursuite du traitement actif était conditionnée par le taux de plaques amyloïdes cérébrales évalué par TEP-scan aux semaines 24 et 52. Le traitement était alors remplacé par un placebo dès que la charge amyloïde cérébrale passait sous un seuil prédéfini.

Les participants éligibles ont pu intégrer une phase d'extension à long terme, actuellement en cours. Durant cette période, le groupe initialement sous placebo a débuté un traitement par donanémab selon les mêmes modalités que lors de la période contrôlée par placebo. Par ailleurs, pour les patients déjà traités par l'immunothérapie, la poursuite ou l'arrêt du traitement a été déterminé par le niveau de charge amyloïde cérébrale. En cas d'atteintes des taux ciblés, les patients ont été basculés sous placebo, tout en respectant le principe du double aveugle.

Une fois la période d'extension achevée, les participants entreront dans une période de suivi post-traitement afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement sur le long terme (58).

4.1.B Résultats d'étude

4.1.B.a Effets Indésirables

Afin de garantir la sécurité des participants, la surveillance des effets indésirables s'est concentrée sur la détection des ARIA. Ce suivi a été réalisé par l'intermédiaire d'IRM programmées aux semaines 4, 12, 24, 52 et 76, ainsi que par des examens non programmés si l'état clinique du patient le justifiait. En cas de détection d'une anomalie, un suivi radiologique renforcé était instauré toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à la stabilisation ou la résolution des lésions. La gestion de ces anomalies et les directives d'interruption du traitement dépendaient de la gravité des symptômes observés. En revanche, une interruption définitive du donanémab était systématiquement recommandée en cas de survenue d'une macro-hémorragie.

Dans cet essai, l'incidence globale des effets indésirables s'est révélée comparable entre le groupe placebo (82,2 %) et le groupe traité par du donanémab (89,0 %). De même, la fréquence des événements indésirables graves est restée équilibrée entre les deux groupes, affectant 17,4 % des patients traités contre 15,8 % dans le groupe placebo.

L'arrêt définitif du traitement en raison d'événements indésirables a été nettement plus fréquent dans le groupe donanémab ($n=112$, soit 13,1 %) que dans le groupe placebo ($n=38$, soit 4,3 %). La survenue d'ARIA (oedèmes, épanchements, micro ou macro-hémorragies), de réactions liées à la perfusion ou d'hypersensibilité a constitué la cause principale motivant l'arrêt.

Concernant la mortalité, l'incidence des décès s'élevait à 1,9 % ($n = 16$) sous donanémab contre 1,1 % ($n = 10$) dans le groupe placebo. Au sein du groupe traité, trois décès ont été jugés comme étant directement liés au traitement suite à la

survenue d'ARIA sévères. Parmi les décès observés, deux participants étaient porteurs hétérozygotes de l'allèle APOE ϵ 4 et un autre participant était non-porteur, aucun de ces patient ne recevait de traitement anticoagulant ou antiagrégants plaquettaire (Tableau 7.A).

	Placebo N = 874	Donanémab N = 853
Événements indésirables globaux	82,2 %	89,0 %
Événements indésirables graves	15,8 %	17,40 %
Décès	1,1 % / n= 10	1,9 % / n= 16

Tableau 7.A : Incidence des événements indésirables durant l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2.

Les ARIA ont constitué l'effet indésirable le plus préoccupant de l'essai. Ils sont apparus chez 36,8 % des participants sous donanémab ($n= 314$) contre 14,9 % sous placebo ($n = 130$).

L'analyse spécifique des ARIA-E a révélé une incidence nettement plus élevée dans le groupe traité (24,0 %) que dans le groupe placebo (2,1 %). La grande majorité des cas sous donanémab était d'intensité légère à modérée. De plus, le risque s'est avéré plus marqué en début de traitement, 57,9 % des épisodes survenant au cours des trois premières perfusions.

Seuls 6,1 % des patients traités ont rapporté des ARIA-E symptomatiques, cependant, ces symptômes se sont résolus pour une très grande majorité d'entre eux (86,5 %). Des formes graves d'ARIA-E sont survenues chez 1,5 % des participants recevant du donanémab avec un temps de résolution moyen de 72,4 jours et un taux de résolution radiologique de 98 %.

L'incidence de ces ARIA-E est corrélée au génotype APOE ϵ 4 du patient. En effet, elles ont été moins fréquentes chez les non-porteurs que chez les porteurs, le risque maximal étant observé chez les homozygotes (40,6 %) (Tableau 9.B).

	Placebo N = 874	Donanémab N = 853
ARIA-E (global)	2,1 %	24,0 %
• Symptomatiques	0,1 %	6,1 %
• Non-porteurs APOE	0,8 %	15,7 %
- Hétérozygotes APOE ϵ4	1,9 %	22,8 %
- Homozygotes APOE ϵ4	3,4 %	40,6 %
ARIA-H (global)	13,6 %	31,4 %
• Micro-hémorragies	12,5 %	26,8 %
• Sidérose superficielle	3,0 %	15,7 %

Tableau 7.B : Fréquence des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) dans l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2.

Par ailleurs, les ARIA-H ont présenté une incidence plus élevée dans le groupe donanémab, touchant 31,4 % des participants ($n = 268$) contre 13,6 % dans le groupe placebo ($n = 119$). Comme illustré dans le tableau ci-dessus (Tableau 7.B), deux types de lésions d'ARIA-H ont principalement été observés au cours de l'étude, à savoir les micro-hémorragies et la sidérose superficielle. Leur incidence était, là encore, plus élevée dans le groupe traité par donanémab.

Enfin, d'autres effets indésirables en dehors des ARIA ont été notifiés. Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 8,7 % des patients sous

donanémab contre 0,5 % sous placebo. La majorité de ces réactions étaient d'intensité légère à modérée, survenant généralement entre la deuxième et la cinquième perfusion, durant l'administration ou dans les 30 minutes suivant la fin de celle-ci.

4.1.B.b Devenir des participants

Dans l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2, 1 736 participants ont été randomisés pour recevoir soit le donanémab ($n= 860$), soit un placebo ($n= 876$). Au terme des 76 semaines de suivi, le taux de complétion de l'étude s'est élevé à 71,1 % dans le groupe traité et 79,7 % dans le groupe placebo. Les sorties prématurées de l'essai ont été plus marquées sous donanémab ($n= 213$) et cela s'explique par le retrait du consentement de 111 participants ainsi que la survenue d'effets indésirables.

Le protocole de cet essai imposait l'arrêt des perfusions dès l'atteinte d'un seuil prédéfini de clairance amyloïde; ainsi, 69,2% des patients traités par donanémab ($n = 429$) ont pu compléter leur traitement avant la semaine 76 (Figure 15) (58).

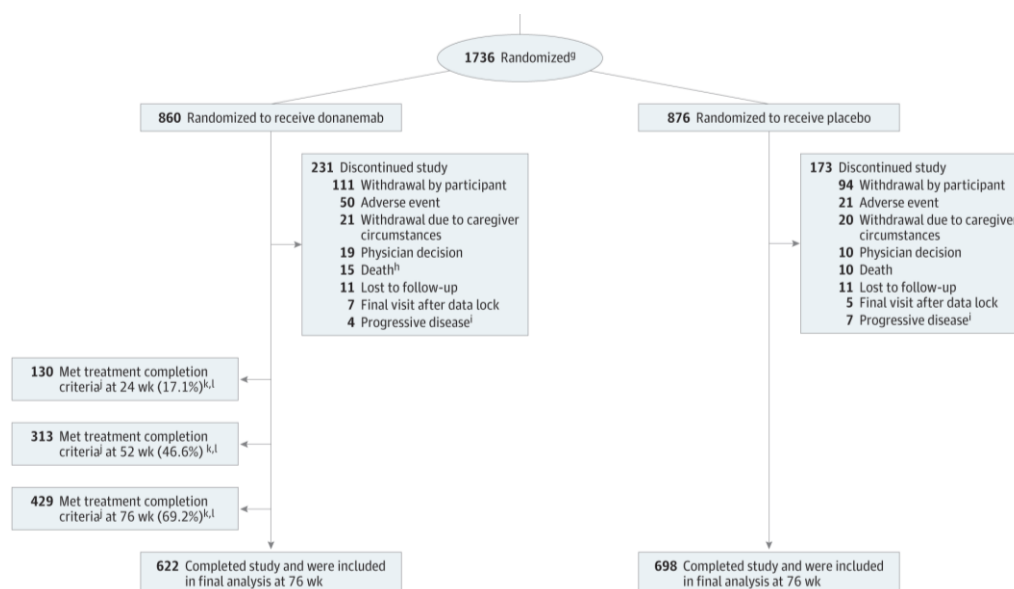


Figure 15 : Diagramme Consort illustrant le flux des participants au cours de l'essai clinique TRAILBLAZER-ALZ 2. Reproduit de Sims et al., Jama Neurology 2023.

4.1.B.d Évaluation des biomarqueurs spécifiques de la maladie d'Alzheimer

L'essai TRAILBLAZER-ALZ 2 repose sur une sélection des participants selon la présence de plaques amyloïdes cérébrales mais également sur le niveau de protéine Tau observée par imagerie TEP. Tous les patients inclus présentaient initialement une pathologie amyloïde d'une valeur supérieure ou égale à 37 centiloïdes et parallèlement, le taux de protéine Tau a été quantifié. Ainsi, les participants ont été regroupés selon deux populations distinctes :

- La population "Tau faible à moyen" : regroupant les patients à un stade clinique précoce.
- La population " Tau élevé" : regroupant les patients à un stade de la maladie plus avancé.

L'analyse des résultats porte sur le groupe "Tau faible à moyen" (critère principal) ainsi que sur la population combinée, réunissant l'ensemble des participants de l'étude.

Tout d'abord, tout comme les autres thérapies anti-amyloïdes l'ayant précédé, l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2 a évalué la capacité du donanémab à induire une réduction de la charge amyloïde cérébrale. A l'issue de la 76ème semaine, le niveau moyen de plaques amyloïdes dans le groupe traité par du donanémab a diminué de 88,0 centiloïdes au sein de la population "Tau faible à moyen" et de 87,0 centiloïdes dans la population combinée. Dans le groupe placebo, celui-ci a augmenté de 0,2 centiloïdes dans le groupe "Tau faible à moyen" et a diminué de 0,67 centiloïdes au sein de la population combinée (Figure 16.A).

De plus, l'essai clinique a également mesuré la proportion de patients ayant atteint une clairance amyloïde complète, définie par un passage sous le seuil de 24,1 centiloïdes. Les pourcentages de participants traités par du donanémab dans la population "Tau faible à moyen" ayant atteint le seuil de négativité de la clairance amyloïde étaient de 34,2 % à 24 semaines et de 80,1 % à 76 semaines, contre respectivement 0,2 % et 0 % dans le groupe placebo. Au sein de la population

combinée, cette proportion était légèrement plus faible, avec 29,7 % à 24 semaines et 76,4 % à 76 semaines contre respectivement 0,2 % et 0,3 % pour le groupe placebo. Ces observations confirment l'efficacité majeure du donanémab dans l'élimination des plaques amyloïdes (Figure 16.B).

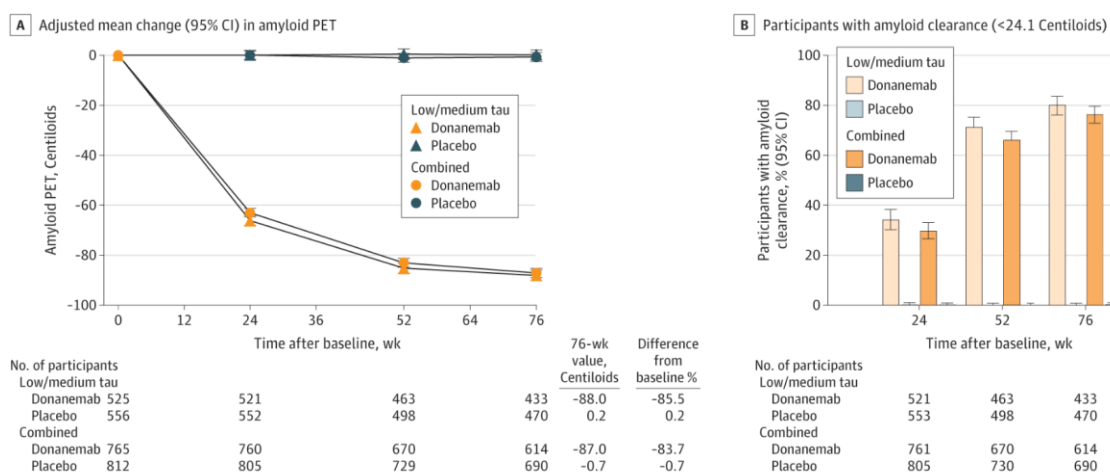


Figure 16.A et 16.B : Évaluation de l'efficacité biologique du donanémab par imagerie TEP au cours de l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2. Reproduit de Sims et al., *Jama Neurology* 2023.

Par ailleurs, l'évaluation de l'accumulation de la protéine Tau dans l'essai de phase III n'a pas montré une différence significative entre le groupe traité et le groupe placebo à l'issue de la 76ème semaine de suivi. En effet, la progression de la charge Tau est restée similaire dans les groupes étudiés, que ce soit pour la population "Tau faible à moyen" ($P = 0,97$) ou pour la population combinée ($P = 0,45$).

Pour conclure, bien que le donanémab semble exercer un effet majeur sur l'élimination des plaques amyloïdes, il ne semble pas, à l'inverse, exercer une activité significative sur la progression de la protéine Tau au terme des 76 semaines de suivi (58).

4.1.B.e Effets cliniques du Donanémab

Dans l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2, le critère d'évaluation principal a été atteint. Celui-ci consistait en la mesure d'un changement du score iADRS (échelle composite évaluant à la fois les fonctions cognitives et les capacités fonctionnelles du patient) à 76 semaines.

Les résultats confirment l'hypothèse de l'étude. En effet, dans la population "Tau faible à moyen", les patients sous donanémab ont présenté un déclin de leur score iADRS de - 6,02 points à la semaine 76 contre un déclin plus important de -9,27 points dans le groupe placebo ($P<0,001$). Cette différence significative correspond à un ralentissement de 35,1 % de la progression de la maladie chez les patients atteints d'un stade précoce (Figure 17.A).

Bien qu'il soit plus faible, le bénéfice du donanémab se confirme également dans la population combinée avec un ralentissement du déclin de 22,3 %. Dans ce groupe, la variation du score était de -10,19 points sous traitement contre -13,11 points sous placebo (Figure 17.B).

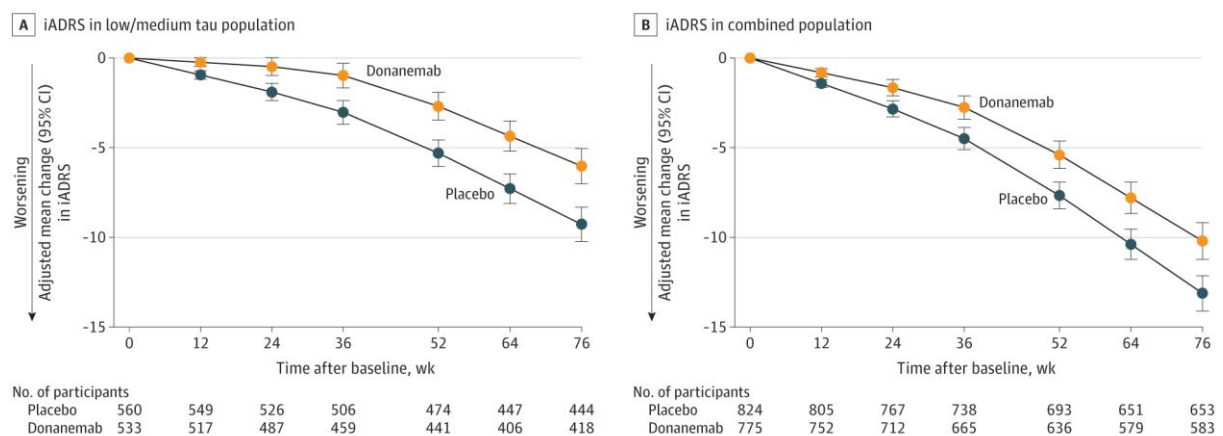


Figure 17.A et 17.B : Évolution du score iADRS à 76 semaines dans l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2. (A) Population "Tau faible à moyen". (B) Population combinée. Reproduit de Sims et al., Jama Neurology 2023.

L'analyse du score CDR-SB qui évalue la sévérité globale de la démence montre également un ralentissement significatif du déclin clinique.

Dans la population “Tau faible à moyen”, le donanémab a permis un ralentissement de 36,0 % de la progression de la maladie par rapport au placebo à l’issue des 76 semaines de suivi (Figure 17.C). Ce bénéfice est également observé au sein de la population combinée avec un ralentissement de 28,9% (Figure 17.D). D’ailleurs, l’écart entre le groupe traité et le groupe placebo devient significatif dès la 24ème semaine et continue de s’accroître jusqu’au terme de l’étude ($P<0,001$).

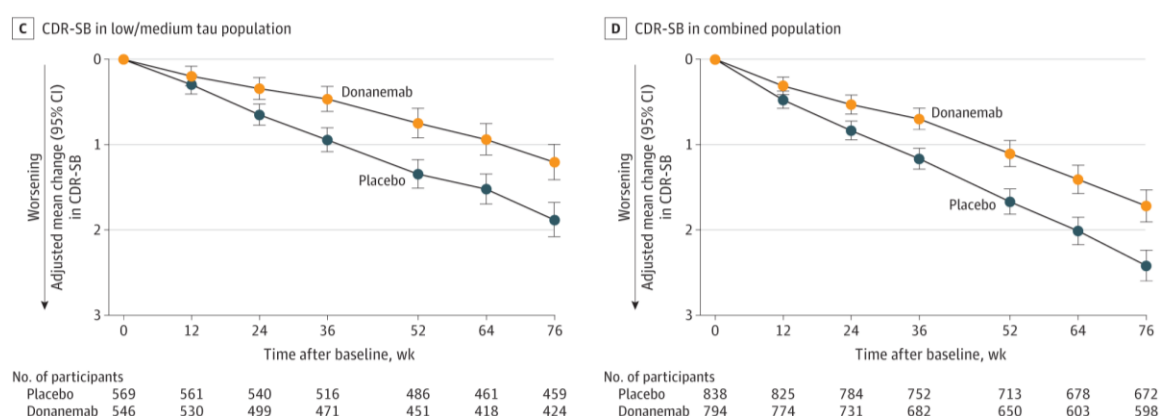


Figure 17.C et 17.D : Évolution du score CDR-SB à 76 semaines dans l’essai TRAILBLAZER-ALZ 2. (A) Population “Tau faible à moyen”. (B) Population combinée. Reproduit de Sims et al., *Jama Neurology* 2023.

Enfin, l’analyse des critères secondaires a permis de corroborer l’effet du donanémab sur le ralentissement du déclin clinique.

Tout d’abord, l’évaluation du score ADCS-iADL, reflet de l’autonomie du patient, a révélé un bénéfice important au sein de la population “Tau faible à moyen”, avec un ralentissement de 39,9 % de la perte d’autonomie. L’étude des fonctions cognitives via le score ADAS-Cog 13 montre également un ralentissement du déclin de 32,4 % chez ces patients. Enfin, les résultats du test MMSE corroborent ces observations avec un ralentissement de la dégradation clinique établi à 22,9 %.

L'ensemble de ces critères secondaires ont atteint une significativité statistique ($P < 0,001$ sauf pour le MMSE où $P = 0,02$). Ces données suggèrent que le donanémab (*Kisunla*®) exerce un effet protecteur sur la progression de la maladie d'Alzheimer (58).

5. Synthèse comparative des anticorps monoclonaux anti-amyloïdes

L'étude des anticorps monoclonaux anti-amyloïdes constitue une avancée majeure dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, passant d'un traitement simplement symptomatique à une approche pouvant modifier le cours de la pathologie. Cependant, l'utilisation de ces biothérapies impose une surveillance particulière, principalement à cause du risque de survenue d'anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA). La gestion de ces anomalies constitue un défi majeur dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.

Critères d'efficacité	Aducanumab (Aduhelm®)	Lécanémab (Leqembi®)	Donanémab (Kisunla®)
Critère principal	CDR-SB	CDR-SB	iADRS
Ralentissement du déclin (Critère principal)	22,0 %	27,0 %	35,1 %*
Mode administration	IV / 4 semaines	IV / 2 semaines	IV / 4 semaines
Durée du traitement	À vie	À vie	Arrêt selon clairance amyloïde

*Valeur correspondant à la population "Tau faible à moyen" de l'essai TRAILBLAZER-ALZ 2.

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques et de l'efficacité clinique des principaux anticorps monoclonaux anti-amyloïdes.

III. Évaluation réglementaire de la place des anticorps monoclonaux dans la stratégie de prise en charge de la maladie d'Alzheimer

1. L'Aducanumab au cœur de divergences d'expertise

L'aducanumab a été le premier anticorps monoclonal dirigé contre la protéine β -amyloïde à obtenir une autorisation de commercialisation aux États-Unis. En juillet 2021, la FDA (Food and Drug Administration) lui a accordé une approbation conditionnelle d'utilisation via son programme d'approbation accélérée. Cette décision a suscité une controverse majeure au sein de la communauté scientifique internationale. En effet, les essais EMERGE et ENGAGE, avaient été interrompus suite à une analyse de futilité. Malgré l'atteinte du critère de jugement principal de l'étude EMERGE lors d'une analyse ultérieure, la persistance de résultats non significatifs dans l'essai ENGAGE a conduit des chercheurs comme Knopman et al. à conclure que l'efficacité de l'aducanumab ne pouvait être formellement démontrée.

Cet avis a été partagé par le comité consultatif de la FDA qui, en novembre 2020, aboutit au verdict quasi unanime selon lequel les essais cliniques n'avaient pas démontré de preuves d'efficacité cliniques suffisantes. La FDA est passée outre ce jugement et a accordé une approbation accélérée pour l'aducanumab dans le traitement de maladie d'Alzheimer chez les patients atteints d'un stade léger. En privilégiant un critère biologique (la réduction de plaques amyloïdes) au détriment de l'efficacité clinique réelle, la FDA a provoqué une crise entraînant la démission de trois membres du comité consultatif, jugeant la décision prise comme "la pire décision d'approbation prise par la FDA" (61).

Finalement, l'entreprise Biogen a annoncé en janvier 2024, l'arrêt de la commercialisation de l'aducanumab. Si le laboratoire a officiellement invoqué "une repriorisation de ses activités", cet échec est indissociable des obstacles médico-économiques rencontrés sur le marché américain (62). Avec un coût initial d'environ 56 000 \$ par an et par patient, le système d'assurance maladie américain Medicare a restreint le remboursement de la thérapie aux patients inclus dans des essais cliniques approuvés par la CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services). Cette institution

reconnaît un potentiel prometteur mais juge qu'il n'y a pas suffisamment de preuves démontrant une amélioration des résultats de santé. Ce blocage financier, ajouté à la réticence des prescripteurs, a finalement forcé Biogen à arrêter la commercialisation de l'aducanumab (63).

À l'inverse de la décision américaine, L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a rendu un avis négatif en décembre 2021, jugeant que si l'aducanumab réduisait effectivement la charge amyloïde, la preuve d'un bénéfice clinique réel n'était pas établie car son ampleur reste inférieure à la différence minimale cliniquement importante (MCID). D'ailleurs, les résultats des études pivots étant contradictoires, l'EMA a estimé que l'efficacité globale du traitement n'avait pas été prouvée.

Le profil de sécurité a également représenté un point décisif. Le CHMP a jugé les risques d'anomalies d'imagerie cérébrale liées à l'amyloïde (ARIA) trop fréquents et potentiellement graves et l'efficacité des mesures de réduction des risques n'a pas été assez démontrée. Considérant que les bénéfices attendus de ces thérapies ne surpassaient pas les risques induits, l'EMA a finalement conclu à une balance bénéfice-risque négative. Face à cette décision, le laboratoire Biogen a officiellement retiré sa demande d'autorisation en Europe en avril 2022 (64) .

Ce retrait de la procédure européenne a, de ce fait, empêché toute évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS) en France.

2. Un rapport bénéfice risque défavorable pour le Lécanémab et le Donanémab

Le Lécanémab, thérapie anti-amyloïde développée par Eisai et Biogen, a obtenu une approbation traditionnelle par la FDA en juillet 2023, après une première autorisation accélérée en janvier de la même année. Cette fois-ci, l'ensemble des membres du comité consultatif ont voté favorablement et à l'unanimité pour reconnaître que les résultats de l'étude de phase III, Clarity AD, confirmaient le bénéfice clinique du traitement (65).

L'indication retenue aux États-Unis cible les patients à un stade précoce de la maladie. Suite à cette approbation traditionnelle, le lécanémab est désormais remboursé pour tous les patients éligibles, à la condition que les cliniciens participent à un registre national (CMS) permettant de suivre les bénéfices et les risques du traitement au long cours (63).

Par ailleurs, le laboratoire Eisai continue de faire évoluer le lécanémab pour faciliter son usage clinique. En janvier 2026, la FDA a accepté d'examiner en "révision prioritaire" une demande pour une forme d'administration en sous-cutanée. Ce nouveau dispositif d'auto-injection pourrait permettre un traitement à domicile, réduisant la charge hospitalière tout en améliorant ainsi le confort du patient (66).

Enfin, les données présentées par Eisai lors du congrès international en mars 2026 ont permis de faire un état des lieux de l'utilisation du traitement au sein de la population sur ces trois dernières années. L'analyse s'est portée sur une cohorte de 10 763 patients, parmi lesquels, 78,4 % poursuivent leurs injections à 18 mois ce qui confirme l'adhésion au traitement. De plus, l'écart du déclin cognitif (mesuré par l'échelle CDR-SB) par rapport à l'évolution naturelle de la maladie est d'autant plus marqué avec le temps (67).

La mise sur le marché du lécanémab en Europe est soumise à une vigilance plus importante des autorités sanitaires. L'EMA a initialement émis un avis défavorable en juillet 2024, concluant que le rapport bénéfice/risque du traitement était négatif. Le CHMP considérait alors que le bénéfice clinique ne compensait pas le risque important d'anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA), risque particulièrement prononcé chez les patients porteurs homozygotes de l'allèle ApoE $\epsilon 4$.

Cette décision a cependant été révisée à la suite d'une procédure de réexamen sollicitée par le laboratoire. Une modification de l'indication cible, restreignant désormais le traitement aux patients adultes non-porteurs ou hétérozygotes pour l'allèle ApoE $\epsilon 4$ a permis d'obtenir un rapport bénéfice/risque jugé favorable sous réserve qu'un plan de gestion des risques soit instauré (68).

En revanche, suite à l'autorisation de l'EMA, la HAS a conclu à un service médical rendu (SMR) insuffisant en octobre 2025, excluant ainsi toute possibilité de remboursement.

La Commission de la transparence estime que les données d'efficacité, limitées à 18 mois, engendrent une incertitude sur le bénéfice thérapeutique à long terme. Sur le plan de la sécurité, le risque d'ARIA impose des mesures de précaution strictes dont la faisabilité s'avère être contraignante pour le système de soins. Il subsiste également une incertitude sur le profil de tolérance à long terme, notamment concernant la possible accélération de la progression de la maladie due à l'atrophie cérébrale induite par l'ARIA.

Enfin, la Commission souligne l'absence de corrélation prouvée entre la réduction de la charge amyloïde et une amélioration réelle des fonctions cognitives. En conséquence, selon la HAS, le lécanémab n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle en France (69).

Par ailleurs, un an après le lécanémab, en juillet 2024, la FDA a approuvé l'autorisation de mise sur le marché du donanémab. Il s'agit de la deuxième approbation traditionnelle pour un anticorps monoclonal anti-amyloïde destiné aux patients au stade de troubles cognitifs légers. Cette décision offre une nouvelle possibilité de prise en charge pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer aux États-Unis (70).

Le donanémab a ensuite connu en Europe, une trajectoire similaire au lécanémab. En effet, l'EMA avait initialement émis un avis défavorable en mars 2025, estimant que le bénéfice clinique ne compensait pas le risque de survenue d'effets indésirables graves (ARIA). Toutefois, cette décision a elle aussi été révisée à la suite d'une procédure de réexamen sollicitée par le laboratoire Eli Lilly.

En restreignant l'utilisation de la molécule aux patients non-porteurs du gène ApoE4, l'EMA a finalement accordé l'autorisation de mise sur le marché, tout en imposant des mesures strictes de surveillance comme un programme d'accès contrôlé

un plan de gestion des risques incluant par exemple, un programme d'accès contrôlé en lien avec les autorités nationales et un guide de détection précoce des ARIA à destination des professionnels de santé (71).

Pour finir, suite à l'autorisation de mise sur le marché accordée par l'EMA, la HAS a rendu un avis défavorable en mars 2026 à l'autorisation d'accès précoce en France. La Commission de la Transparence a jugé l'effet du traitement cliniquement modeste et associé à un profil de tolérance préoccupant. En conséquence, le donanémab n'a pour l'instant pas sa place dans la stratégie thérapeutique française mais la Commission évoque la possible "mise en œuvre différée" du traitement, dans l'attente de résultats plus convaincants.

Discussion et conclusion

Depuis quelques années, la recherche thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer s'est intensifiée, avec l'objectif de pouvoir enfin obtenir un traitement efficace contre la maladie. Jusqu'alors, seuls des traitements symptomatiques étaient instaurés mais leur efficacité jugée insuffisante a conduit à leur déremboursement, créant ainsi une perte d'espoir pour les patients et leurs aidants. Dans cette volonté de vouloir pallier ce néant thérapeutique, l'étude des anticorps monoclonaux anti-amyloïdes constitue une avancée majeure, faisant passer la prise en charge d'une simple gestion des symptômes à une approche au niveau de la physiopathologie (72).

Ces thérapies ont démontré des résultats positifs concernant leur capacité à réduire la charge amyloïde cérébrale. L'analyse comparative des essais cliniques a d'ailleurs mis en évidence une amélioration progressive de l'efficacité clinique. En effet, l'aducanumab affichait un ralentissement du déclin clinique de 22 % (critère CDR-SB), le lécanémab de 27 % (critère CDR-SB), tandis que le Donanémab atteignait 35,1 %. Malgré ces résultats prometteurs, une question se pose, leur pertinence clinique réelle au quotidien. Le ralentissement mesuré est significatif cependant il ne traduit pas nécessairement une amélioration perceptible de la qualité de vie du patient.

De plus, cette efficacité n'est démontrée qu'au stade précoce de la maladie (troubles cognitifs légers), or la maladie évolue silencieusement pendant des années avant de pouvoir être diagnostiquée. Cette difficulté de détection précoce constitue un obstacle majeur puisque l'initiation de ces traitements doit être réalisée au stade précoce de la maladie. Par ailleurs, leurs effets indésirables et notamment les ARIA, constituent également un obstacle important. Ces anomalies imposent une surveillance radiologique étroite par IRM, dont les contraintes logistiques peuvent alourdir la prise en charge de la maladie.

Si les autorités comme la FDA ont privilégié l'innovation rapide en accordant des autorisations accélérées, les instances européennes et françaises ont adopté une posture plus réservée. Suite au récent réexamen favorable de l'EMA, la HAS demeure réservée quant à l'instauration de ces thérapies au sein de l'arsenal thérapeutique français. Elle juge en effet leur bénéfice clinique trop modeste face à un risque de survenue d'effets indésirables graves importants. De plus, la mise en place de ces traitements impose une logistique complexe et coûteuse, constituant un frein supplémentaire à leur instauration. Cependant, la recherche continue de progresser, avec un recul clinique et une meilleure gestion des risques, il est possible qu'à l'avenir, la balance bénéfice/risque de ces thérapies anti-amyloïde soit réévaluée.

Par ailleurs, au-delà de la cascade amyloïde, la recherche scientifique explore désormais de nouvelles perspectives thérapeutiques. La 37^e conférence *d'Alzheimer's Disease International* menée en avril 2026 a notamment mis en avant une nouvelle méthode de détection des biomarqueurs impliqués dans la maladie. Un test sanguin mesurant la protéine p-tau217 s'impose désormais comme une option de dépistage primaire. Moins invasive que la ponction lombaire et plus accessible que l'imagerie TEP, cette méthode facilite la détection précoce tout en réduisant les coûts de santé. Ce diagnostic précoce constitue un enjeu primordial dans la prise en charge de la maladie, les thérapies actuelles étant surtout utilisées au stade précoce. Toutefois, l'utilisation isolée de la p-tau217 peut conduire à un surdiagnostic, ce marqueur pouvant être élevé chez des sujets âgés asymptomatiques. Il est donc important de le combiner au marqueur eMTBR-tau243 dont la présence peut être liée à un déclin cognitif dû à la maladie d'Alzheimer (73,74) .

La recherche tente également de se diversifier en ciblant la pathologie tau. Plusieurs thérapies sont actuellement en développement clinique avec pour objectif de freiner la phosphorylation anormale et l'agrégation de ces protéines. Le Bepranemab, anticorps monoclonal humanisé apparaît ainsi comme une alternative ciblant la pathologie tau sans provoquer d'effets types ARIA. À terme, l'enjeu sera de développer des thérapies combinées, associant anti-amyloïdes et anti-Tau, pour agir de manière synergique sur les différents stades de la maladie comme celle avec le lécanémab (75,76).

Dans ce contexte d'absence de thérapeutiques ayant un bénéfice cliniquement pertinent, le rôle du pharmacien apparaît comme indispensable. Disponible, il est souvent le premier interlocuteur des familles. Au comptoir, il est capable de repérer les premiers signaux d'alerte tels que des épisodes de confusion ou des oublis répétés et son rôle est d'alors, réorienter le patient vers son médecin traitant. Face à la complexité induite par l'absence de ressources thérapeutiques, la formation continue des pharmaciens est primordiale afin qu'ils puissent garantir un accompagnement de qualité. Elle s'appuie sur le développement professionnel continu (DPC), qui constitue une obligation légale et qui permet à chacun, de maintenir ses connaissances et compétences actualisées. Cette veille scientifique est d'ailleurs facilitée par l'accès à des revues médicales et pharmaceutiques spécialisées. Enfin, le pharmacien occupe une place centrale dans l'accompagnement du patient et de ses aidants. Il devient un conseiller de vie en les orientant vers des structures de soutien indispensables, telles que les associations de patients, les groupes de parole ou les dispositifs de répit pour les aidants.

Longtemps considérée comme une impasse thérapeutique, la maladie d'Alzheimer connaît aujourd'hui différentes pistes de traitement. La recherche vise la mise sur le marché de médicaments actifs sur les mécanismes physiopathologiques responsables de la maladie, offrant ainsi, un espoir concret aux patients et à leurs familles.

Bibliographie

1. Folliot C. La maladie d'Alzheimer au fil des siècles: Rev Biol Médicale. 1 déc 2021;n°363(6):59-66. doi:10.3917/rbm.363.0059
2. Bermejo-Pareja F, Del Ser T. Controversial Past, Splendid Present, Unpredictable Future: A Brief Review of Alzheimer Disease History. J Clin Med. 17 janv 2024;13(2):536. doi:10.3390/jcm13020536 PubMed PMID: 38256670; PubMed Central PMCID: PMC10816332.
3. Ferrari C, Sorbi S. The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle. Physiol Rev. 1 juill 2021;101(3):1047-81. doi:10.1152/physrev.00015.2020 PubMed PMID: 33475022.
4. Société Alzheimer du Canada [Internet]. 2024 [cité 30 juill 2025]. Qu'est-ce que la maladie d'Alzheimer? Disponible sur: <https://alzheimer.ca/fr/au-sujet-des-troubles-neurocognitifs/quest-ce-que-la-maladie-dalzheimer>
5. Maladie d'Alzheimer · Inserm, La science pour la santé. Inserm [Internet]. janv 2019 [cité 30 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/alzheimer-maladie/>
6. Ankri J. La mystérieuse disparition de la maladie d'Alzheimer pendant la crise de la Covid-19. Npg. oct 2020;20(119):257-8. doi:10.1016/j.npg.2020.06.002 PubMed PMID: null; PubMed Central PMCID: PMC7298491.
7. La maladie d'Alzheimer : qu'est-ce que c'est? [Internet]. 2025 [cité 30 juill 2025]. Disponible sur: https://institutducerveau.org/fiches-maladies/maladie-dalzheimer?gad_source=1&gad_campaignid=22667443842
8. Georges J, Bintener C, Miller O. Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe [Internet]. Alzheimer Europe; janv 2020 [cité 25 juill 2025]. p. 1-108. Disponible sur: https://www.alzheimer-europe.org/resources/publications/dementia-europe-yearbook-2019-estimating-prevalence-dementia-europe?language_content_entity=en
9. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. mai 2024;20(5):3708-821. doi:10.1002/alz.13809 PubMed PMID: 38689398; PubMed Central PMCID: PMC11095490.
10. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. 2020 [cité 7 août 2025]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291#graphique-figure1>
11. Ined - Institut national d'études démographiques [Internet]. 2024 [cité 7 août 2025]. L'évolution démographique récente de la France (2024) - Focus - Les mémos de la démo. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/focus/evolution-demographique-recente-france-2023/>
12. Aggarwal NT, Mielke MM. Sex Differences in Alzheimer's Disease. Neurol Clin. mai 2023;41(2):343-58. doi:10.1016/j.ncl.2023.01.001 PubMed PMID: 37030962; PubMed Central PMCID: PMC10321561.

13. Brinton RD, Yao J, Yin F, Mack WJ, Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat Rev Endocrinol.* juill 2015;11(7):393-405. doi:10.1038/nrendo.2015.82 PubMed PMID: 26007613; PubMed Central PMCID: PMC9934205.
14. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, Berkowitz C, Isaacson RS, Diaz Brinton R, et al. Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection. *J Prev Alzheimers Dis.* 2018;5(4):225-30. doi:10.14283/jpad.2018.34 PubMed PMID: 30298180; PubMed Central PMCID: PMC6198681.
15. Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein Cell.* 1 févr 2025;16(2):83-120. doi:10.1093/procel/pwae026 PubMed PMID: 38733347; PubMed Central PMCID: PMC11786724.
16. Zola NKN, Balty C, Vertommen D, Hanseeuw BJ. Des modifications post-traductionnelles de la protéine tau soluble distinguent la maladie d'Alzheimer des autres tauopathies. *médecine/sciences.* 1 avr 2024;40(4):328-31. doi:10.1051/medsci/2024032
17. Dégénérescences neurofibrillaires. *Neuromedia* [Internet]. 4 févr 2025 [cité 15 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.neuromedia.ca/degenerescences-neurofibrillaires/>
18. Réseau Alzheimer. Alzheimer : facteurs génétiques clés ? [Internet]. [cité 20 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.reseau-alzheimer.org/facteurs-genetiques-impliques-dans-le-developpement-de-la-maladie-d-alzheimer/>
19. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 30 août 2012;367(9):795-804. doi:10.1056/NEJMoa1202753
20. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis.* 10 avr 2021;8(3):313-21. doi:10.14283/jpad.2021.15 PubMed PMID: 34101789; PubMed Central PMCID: PMC12280729.
21. Varadharajan A, Davis AD, Ghosh A, Jagtap T, Xavier A, Menon AJ, et al. Guidelines for pharmacotherapy in Alzheimer's disease – A primer on FDA-approved drugs. *J Neurosci Rural Pract.* 2023;14(4):566-73. doi:10.25259/JNRP_356_2023 PubMed PMID: 38059250; PubMed Central PMCID: PMC10696336.
22. VIDAL [Internet]. 2020 [cité 21 oct 2025]. Les médicaments de la maladie d'Alzheimer. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-alzheimer/medicaments.html>
23. VIDAL [Internet]. [cité 27 oct 2025]. Mémantine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/memantine-21946.html>
24. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 12 avr 2026]. Évaluation 2016 des médicaments Alzheimer – Intérêt médical insuffisant. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974197/fr/evaluation-2016-des-medicaments-alzheimer-interet-medical-insuffisant
25. Rodier A. Maladie d'Alzheimer : complexité de la recherche clinique et pistes d'avenir. 18 sept 2023;250.

26. caropasto@gmail.com. Interventions non médicamenteuses et maladie d'Alzheimer : la Fondation Médéric Alzheimer publie un nouveau guide pratique – SFGG. Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) [Internet]. 8 juill 2021 [cité 17 avr 2026]. Disponible sur: <https://sfgg.org/actualites/interventions-non-medicamenteuses-et-maladie-dalzheimer-la-fondation-mederic-alzheimer-publie-un-nouveau-guide-pratique/>
27. Privilégier les approches non médicamenteuses. Fondation Médéric Alzheimer [Internet]. [cité 17 avr 2026]. Disponible sur: https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/documentary_base/privilegier-les-approches-non-medicamenteuses/
28. Aides financières pour les malades d'Alzheimer et leurs aidants. France Alzheimer [Internet]. [cité 17 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/comprendre-la-maladie/la-maladie-dalzheimer/aides-sociales-financieres/>
29. DYNSEO. Les bienfaits de l'orthophonie pour Alzheimer. DYNSEO - App éducative et jeux de mémoire [Internet]. 10 juin 2025 [cité 17 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.dynseo.com/bienfaits-orthophoniste-alzheimer/>
30. Quelles activités stimulent la mémoire et les fonctions cognitives ? Conseils pratiques inspirés du terrain [Internet]. [cité 17 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.maladie-alzheimer-gral.com/activites-stimulation-memoire-fonctions-cognitives.html>
31. Interventions Non Médicamenteuses Maladie Alzheimer [Internet]. [cité 17 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.emeis.fr/fr/ehpad/fragilites-grand-age/alzheimer/interventions-non-medicamenteuses-maladie-alzheimer>
32. Villain N. Actualités thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer : bientôt un traitement de fond ? Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil. 1 juin 2022;20(2):256-60. doi:10.1684/pnv.2022.1042
33. FA W. Le Leqembi validé par la Commission européenne. France Alzheimer [Internet]. avr 2025 [cité 16 août 2025]. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/le-leqembi-valide-par-la-commission-europeenne/>
34. Wimo A, Seeher K, Cataldi R, Cyhlarova E, Dielemann JL, Frisell O, et al. The worldwide costs of dementia in 2019. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* juill 2023;19(7):2865-73. doi:10.1002/alz.12901 PubMed PMID: 36617519; PubMed Central PMCID: PMC10842637.
35. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 1 avr 2016;15(5):455-532. doi:10.1016/S1474-4422(16)00062-4 PubMed PMID: 26987701.
36. Le MMSE ou test de Folstein: Dépister les troubles cognitifs [Internet]. 2024 [cité 14 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.capretraite.fr/prevenir-dependance/maladie-d-alzheimer/le-mmse-ou-test-de-folstein/>
37. Albi-Gériatrie. CDR [Internet]. 2026 [cité 26 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.geriatrie-albi.com/CDR.html>
38. Alzheimer's Disease Assessment Scale (cognition) - Neuromedia [Internet]. [cité 14 mars 2026]. Disponible sur: https://www.neuromedia.ca/alzheimer-disease-assessment-scale-adass/#google_vignette

39. HAS. 08R07_MEMO_Maladie_ALzheimer_Troubles_comportement_NPI_réduit_NPI-R [Internet]. n.d [cité 14 mars 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/08r07_memo_maladie_alzheimer_troubles_comportement_npi_reduit_npi-r_2013-02-26_14-59-15_289.pdf
40. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 1 déc 2025]. NEURACEQ (florbétabène 18F) - Maladie d'Alzheimer. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3427910/fr/neuraceq-florbetabene-18f-maladie-d-alzheimer
41. Barakos J, Purcell D, Suhy J, Chalkias S, Burkett P, Marsica Grassi C, et al. Detection and Management of Amyloid-Related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Anti-Amyloid Beta Therapy. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(2):211-20. doi:10.14283/jpad.2022.21 PubMed PMID: 35542992.
42. Hampel H, Elhage A, Cho M, Apostolova LG, Nicoll JAR, Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain.* 6 juin 2023;146(11):4414-24. doi:10.1093/brain/awad188 PubMed PMID: 37280110; PubMed Central PMCID: PMC10629981.
43. WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki [Internet]. 16 déc 2025 [cité 16 déc 2025]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/ce-que-nous-faisons/ethique/declaration-dhelsinki/>
44. Ramakrishnan V, Friedrich C, Witt C, Sheehan R, Pryor M, Atwal JK, et al. Quantitative systems pharmacology model of the amyloid pathway in Alzheimer's disease: Insights into the therapeutic mechanisms of clinical candidates. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 6 nov 2022;12(1):62-73. doi:10.1002/psp4.12876 PubMed PMID: 36281062; PubMed Central PMCID: PMC9835125.
45. Vinluan F. Biogen Says Goodbye to Beleaguered Alzheimer's Drug Aduhelm. *MedCity News* [Internet]. 31 janv 2024 [cité 6 nov 2025]. Disponible sur: <https://medcitynews.com/2024/01/biogen-alzheimers-disease-aduhelm-neurimmune/>
46. Study Details | NCT01677572 | Multiple Dose Study of Aducanumab (BIIB037) (Recombinant, Fully Human Anti-Aβ IgG1 mAb) in Participants With Prodromal or Mild Alzheimer's Disease | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 14 mars 2026]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01677572>
47. Chen T, O'Gorman J, Castrillo-Viguera C, Rajagovindan R, Curiale GG, Tian Y, et al. Results from the long-term extension of PRIME: A randomized Phase 1b trial of aducanumab. *Alzheimers Dement.* 3 avr 2024;20(5):3406-15. doi:10.1002/alz.13755 PubMed PMID: 38567735; PubMed Central PMCID: PMC11095417.
48. Study Details | NCT02477800 | 221AD301 Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 24 oct 2025]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02477800>
49. Study Details | NCT02484547 | 221AD302 Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 24 oct 2025]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02484547>
50. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early

Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 1 janv 2022;79(1):13-21. doi:10.1001/jamaneurol.2021.4161

51. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(2):197-210. doi:10.14283/jpad.2022.30 PubMed PMID: 35542991.
52. Eisai Co., Ltd. [Internet]. [cité 28 févr 2026]. Dementia | Key Therapeutic Areas. Disponible sur: https://www.eisai.com/innovation/research/key_therapeutic_areas/dementia/index.html
53. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther.* 17 avr 2021;13:80. doi:10.1186/s13195-021-00813-8 PubMed PMID: 33865446; PubMed Central PMCID: PMC8053280.
54. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease | NEJM. *N Engl J Med* [Internet]. [cité 27 févr 2026]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2212948>
55. Eisai Inc. A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, 18-Month Study With an Open-Label Extension Phase to Confirm Safety and Efficacy of BAN2401 in Subjects With Early Alzheimer's Disease [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; oct 2025 [cité 27 févr 2026]. Clinical trial registration no.: NCT03887455. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03887455>
56. Monteiro KLC, Alcântara MG dos S, Freire NML, Brandão EM, Nascimento VL do, Viana LM dos S, et al. BACE-1 Inhibitors Targeting Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 20(3):131-48. doi:10.2174/1567205020666230612155953
57. Fertan E, Lam JYL, Albertini G, Dewilde M, Wu Y, Akingbade OES, et al. Single-molecule characterisation of soluble beta-amyloid aggregate binding by Aducanumab, Lecanemab, Gantenerumab, and Donanemab [Internet]. *Neuroscience*; 2024 [cité 9 mars 2026]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.10.11.617910> doi:10.1101/2024.10.11.617910
58. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial | Neurology | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 9 mars 2026]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2807533>
59. Study Details | NCT04437511 | A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 14 mars 2026]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04437511>
60. Donanemab in Early Alzheimer's Disease | NEJM. *N Engl J Med* [Internet]. [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2100708>
61. Padda IS, Parmar M. Aducanumab. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 6 nov 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573062/> PubMed PMID: 34424635.
62. Dyer O. Aduhelm: Biogen abandons Alzheimer's drug after controversial approval left it unfunded by Medicare [Internet]. 2 févr 2024. doi:10.1136/bmj.q281

63. Déclaration : Couverture Medicare élargie de Leqembi disponible après l'approbation traditionnelle de la FDA | CMS [Internet]. [cité 17 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/statement-broader-medicare-coverage-leqembi-available-following-fda-traditional-approval>
64. Aduhelm | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2022 [cité 17 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aduhelm>
65. Commissioner O of the. FDA [Internet]. FDA; 2025 [cité 17 avr 2026]. FDA Converts Novel Alzheimer's Disease Treatment to Traditional Approval. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-converts-novel-alzheimers-disease-treatment-traditional-approval>
66. Eisai Newsroom [Internet]. [cité 17 avr 2026]. FDA Accepts LEQEMBI® IQLIKTM (lecanemab-irmb) Supplemental Biologics License Application as a Subcutaneous Starting Dose for the Treatment of Early Alzheimer's Disease under Priority Review. Disponible sur: <https://media-us.eisai.com/2026-01-25-FDA-Accepts-LEQEMBI-R-IQLIKTM-lecanemab-irmb-Supplemental-Biologics-License-Application-as-a-Subcutaneous-Starting-Dose-for-the-Treatment-of-Early-Alzheimers-Disease-under-Priority-Review>
67. Eisai Newsroom [Internet]. [cité 17 avr 2026]. Results from Real-World, Long-Term Treatment Persistence with LEQEMBI® (lecanemab-irmb) in the United States Presented at AD/PD™ 2026. Disponible sur: <https://media-us.eisai.com/2026-03-20-Results-from-Real-World,-Long-Term-Treatment-Persistence-with-LEQEMBI-R-lecanemab-irmb-in-the-United-States-Presented-at-AD-PD-TM-2026>
68. Leqembi | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cité 20 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>
69. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 avr 2026]. LEQEMBI (lécanémar) - Maladie d'Alzheimer. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3702487/fr/leqembi-lecanemab-maladie-d-alzheimer
70. ADI - Donanemab update: new Alzheimer's disease treatment approved by the FDA [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.alzint.org/news-events/news/donanemab-update-new-alzheimers-disease-treatment-approved-by-the-fda/>
71. Kisunla | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2025 [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisunla>
72. Boyer JC. Maladie d'Alzheimer: à Lyon, de nouveaux espoirs pour la recherche. Ma Santé [Internet]. 16 avr 2026 [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://ma-sante.news/lyon-capitale-mondiale-de-la-maladie-alzheimer/>
73. mag sciences. Alzheimer : espoir et progrès scientifiques. Sciences Mag [Internet]. 7 janv 2026 [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.sciences-mag.fr/alzheimer-avancees-scientifiques/>
74. Mattsson-Carlgrén N, Palmqvist S, Horie K, Barthélemy N, Salvadó G, Binette AP, et al. Integration of plasma eMTBR-tau243 and p-tau217 in the diagnosis and stratification of Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 1 avr 2026;25(4):357-67. doi:10.1016/S1474-4422(26)00029-3

75. Tau in Alzheimer's disease: Shaping the future patient journey. *J Prev Alzheimers Dis.* 1 févr 2026;13(2):100447. doi:10.1016/j.tpad.2025.100447
76. The evolving landscape of Alzheimer's disease therapy: From A β to tau. *Cell.* 24 déc 2025;188(26):7337-54. doi:10.1016/j.cell.2025.11.033
77. Boost Santé [Internet]. [cité 20 avr 2026]. Disponible sur: <https://boost-sante.fr/article/maladie-dalzheimer-le-pharmacien-au-cur-de-laccompagnement-1115>
78. CNOP [Internet]. [cité 19 avr 2026]. Le développement professionnel continu. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-parcours-et-mes-demarches/mes-obligations-de-formation/le-developpement-professionnel-continu>
79. Les plateformes d'accompagnement et de répit [Internet]. [cité 19 avr 2026]. Disponible sur: <https://aides.francealzheimer.org/aidants/dispositif-aidants/lieux-dinformation-scenario-9-5/les-plateformes-de-repit/>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : OUAKID
Prénom : Majdeline

Titre de la thèse : Nouvelles perspectives thérapeutiques : Actualités sur les anticorps monoclonaux anti-amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer

Mots-clés : maladie d'Alzheimer - biothérapies anti-amyloïdes - aducanumab - lécanémab - donanémab - EMERGE – ENGAGE – CLARITY AD – TRAILBLAZER-AZL 2

Résumé : Face à la prévalence croissante de la maladie d'Alzheimer, la recherche s'est orientée vers le développement d'immunothérapies anti-amyloïdes visant à ralentir le déclin cognitif. Ce travail analyse les résultats de trois molécules : l'aducanumab, le lécanémab et le donanémab. Si ces biothérapies ont démontré une efficacité biologique sur la réduction de la charge amyloïde, leur bénéfice clinique n'a pu être mis en évidence. Les résultats des essais (EMERGE, ENGAGE, CLARITY AD et TRAILBLAZER-ALZ 2) ne permettent pas de mettre en évidence un impact concret sur le quotidien des patients. Par ailleurs, la fréquence d'effets indésirables graves de type ARIA accentue la décision d'un rapport bénéfice-risque défavorable au sein des instances françaises.

Membres du jury :

Président : Monsieur BERTIN Benjamin, Professeur des Universités - Immunologie - Département de pharmacie – UFR3S - Université de Lille

Assesseur(s) : Monsieur DÉCAUDIN Bertrand, Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien hospitalier, Université de Lille, CHU de Lille

Membre extérieur : Madame MARCHAL Laure, Pharmacien d'officine, titulaire de la Pharmacie Verlaine à ARRAS