

## Aducanumab : une avancée enthousiasmante teintée d'incertitudes

BIER J.-C.

Service de Neurologie, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 412-413

Doi : 10.30637/2021.21-065

Le 7 juin 2021, l'Aducanumab (Aduhelm) a été approuvé par la *Food and Drug Administration* des États-Unis (FDA) pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA) sur base d'un processus d'approbation accéléré, basé sur des preuves que l'Aducanumab réduit la quantité de dépôts de Peptide  $\beta$ -amyloïde (A $\beta$ ) dans le cerveau. Cette approbation est très controversée dans la littérature<sup>1,2,3</sup>.

L'Aducanumab est un anticorps monoclonal recombinant anti-Amyloïde qui se donne en perfusion mensuelle progressivement croissante.

En 2015, suite à leur étude de phase 1B sur 165 patients<sup>4</sup>, Biogen a lancé deux essais de phase 3 EMERGE et ENGAGE<sup>1</sup>. Chaque essai incluait 1600 participants, A $\beta$  confirmés positifs, atteints d'une MA précoce. Les participants ont été randomisés en 3 groupes : dose élevée (10 mg/kg), dose faible (6 mg/kg) ou placebo. En 2017, l'augmentation progressive de 6 à 10 mg/kg a été effectuée pour les porteurs du gène APO $\epsilon$ <sub>4</sub><sup>1,2</sup>. En mars 2019, une analyse globale planifiée de futilité n'a pas montré de différence entre les groupes. Les deux essais EMERGE et ENGAGE ont donc été arrêtés.

Les données en aveugle ont continué à être accumulées un temps. Une nouvelle analyse à 3 mois de plus a montré qu'EMERGE considéré isolément avait atteint son critère de jugement principal avec une différence Aducanumab-placebo de 22 % du déclin fonctionnel (CDR-SB) dans le groupe à 10 mg/kg<sup>1</sup>. Des différences significatives ont aussi été retrouvées entre les groupes avec un déclin des capacités cognitives plus important de 27 % sur base de l'ADAS-cog et de 18 % sur base du MMSE dans le groupe placebo<sup>1</sup>. Par contre, l'essai ENGAGE s'est révélé négatif pour les résultats cliniques primaires et secondaires alors qu'on y observe aussi une diminution significative de l'A $\beta$  dans les deux bras traités<sup>1</sup>. Cette diminution des plaques s'observait déjà, dans l'étude de phase 1B suivant un effet dose-réponse<sup>4</sup>.

Notons que les participants d'EMERGE ont reçu des doses plus élevées pendant des périodes plus longues que ceux de l'essai ENGAGE<sup>1,2</sup>. En analyse complémentaire des seuls participants ENGAGE ayant terminé 14 mois de traitement à la dose de 10 mg/kg (la dose recommandée), on observe un ralentissement de 27 % sur le CDR-SB comparable au ralentissement observé dans EMERGE<sup>1</sup>.

Les principaux événements indésirables furent liés aux anomalies d'imagerie en IRM liées à l'Amyloïde (Hémorragies ou œdème) et sont survenus chez 34 % des personnes du groupe à dose élevée EMERGE et 35,5 % du groupe ENGAGE. Ils ont imposé 6,6 % et 7,3 % d'arrêts respectifs<sup>1</sup>.

La FDA a approuvé l'Aducanumab en utilisant la voie d'approbation accélérée qui permet la commercialisation d'un médicament sur la base indirecte d'un biomarqueur susceptible d'en prédire raisonnablement un bénéfice clinique. L'approbation est alors accompagnée d'une exigence particulière de confirmation par la réalisation d'études post-commercialisation. Le biomarqueur considéré par la FDA était l'abaissement de la plaque amyloïde démontré par PET<sup>1</sup>.

Outre les débats que cette autorisation accélérée génère quant aux doutes de certains sur l'efficacité du produit<sup>2,5,6</sup>, la question se pose aussi des conditions d'accompagnement au traitement (centres de perfusion qualifiés), de suivi de celui-ci (ressources IRM et cliniques nécessaires) et des importants coûts directs et indirects liés à la mise en œuvre de l'Aducanumab, y compris en termes de nécessité d'un marqueur Amyloïde fiable (PET ou LCR)<sup>1</sup>. Ce coût est actuellement évalué à 4,312 \$ par mois pour un patient de 74 Kg sous Aducanumab à 10 mg/kg.<sup>3</sup> Les futurs progrès dans le développement d'un test sanguin seraient évidemment très utiles dans ce contexte.

Aujourd'hui, et malgré l'approbation par la FDA, il existe toujours un doute quant aux patients qui devraient effectivement bénéficier cliniquement du traitement. L'indication de traitement par Aducanumab sera systématiquement une décision particulière individuelle, discutée longuement avec le patient. Elle devra probablement se limiter aux quelques patients présentant une MA pauci-symptomatique précoce avec confirmation de la pathologie cérébrale Amyloïde et demandeurs d'un traitement malgré les risques et la nécessité du suivi très attentif régulier, en excluant *a priori* tous les patients à risque de saignement (présence de « *microbleeds* » sur une IRM dans l'année, traitements par anticoagulants, ...)<sup>2</sup>.

Quoi qu'on en dise, L'Aducanumab ouvre une nouvelle ère dans la recherche et les soins de la MA et fournit une base pour le développement de thérapies futures tout en générant de très nombreuses questions voire de nouvelles difficultés dans la communication avec nos patients et leur prise en charge.

**Conflits d'intérêt : Le Dr J.-C. Bier est expert-consultant pour le laboratoire Biogen (2021-2022).**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Salloway S, Cummings J. Aducanumab, Amyloid Lowering, and Slowing of Alzheimer Disease. *Neurology*. 2021;97(11):543-4.
2. Knopman DS, Perlmutter JS. Prescribing Aducanumab in the Face of Meager Efficacy and Real Risks. *Neurology*. 2021;97(11):545-7.
3. Hershey LA, Tarawneh R. Clinical Efficacy, Drug Safety, and Surrogate Endpoints: Has Aducanumab Met All of Its Expectations? *Neurology*. 2021 Sep 14;97(11):517-8.
4. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50-6.
5. Planche V, Villain N. US Food and Drug Administration Approval of Aducanumab-Is Amyloid Load a Valid Surrogate End Point for Alzheimer Disease Clinical Trials? *JAMA Neurol*. 2021. Doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3126.
6. Kuller LH, Lopez OL. ENGAGE and EMERGE: Truth and consequences? *Alzheimers Dement*. 2021;17(4):692-5.

*Travail reçu le 17 septembre 2021 ; accepté dans sa version définitive le 21 septembre 2021.*

### CORRESPONDANCE :

J.-C. BIER  
Hôpital Erasme  
Service de Neurologie  
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles  
E-mail : jean-christophe.bier@erasme.ulb.ac.be

## CERTIFICAT TRANSDISCIPLINAIRE : LES DYNAMIQUES DES VIOLENCES INTERPERSONNELLES — OUTILS POUR UNE APPROCHE INTÉGRÉE

- **Un tronc commun : Les violences interpersonnelles**

- **Deux orientations au choix**

**ORIENTATION 1 : La 1<sup>ÈRE</sup> LIGNE - INTERVENANTS ET SERVICES GÉNÉRALISTES**

Module 1 Violences entre Partenaires (en ce compris les violences sexuelles)  
Module 2 Maltraitance des enfants et enfants exposés  
Module 3 Maltraitance à l'égard de la personnes âgée  
Module 4 Violences envers les personnes vulnérables

**ORIENTATION 2 : Les 2<sup>ÈME</sup> ET 3<sup>ÈME</sup> LIGNE - INTERVENANTS ET SERVICES SPÉCIALISÉS**

Module 1 Violences entre partenaires  
Module 2 Violences sexuelles  
Module 3 Mariages forcés  
Module 4 Mutilations génitales  
Module 5 La traite des êtres humains et l'exploitation sexuelle

**Nouveau en 2022 –  
Un partenariat DMG ULB  
et HELB Ilya Prigogine**

**Renseignement, calendrier et inscription :** [dmgulb.be](http://dmgulb.be)

