Compte-rendu

Donanemab : Espoir pour la Maladie d'Alzheimer ?

Mots-clés

Donanemab; Maladie d'Alzheimer; Alzheimer; tau; TRAILBLAZER-ALZ 2
Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial

J.R. Sims et al., JAMA, 17.07.2023

DOI: 10.1001/jama.2023.13239

Introduction

Les patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) précoce ont rarement accès à un traitement efficace. La phase 3 de l'étude clinique sur le donanemab, un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine amyloïde bêta, introduit une perspective encourageante.

Méthode

Etude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée sur 1'736 participant.e.s atteints de MA à un stade précoce. **Inclusion :** âge ≥55 ans, diagnostic de MA probable ou possible, sans démence sévère (CDR-SB = 1 ou 2), sans autre affection neurodégénérative, sans trouble majeur de santé. **Exclusion :** non-éligibilité évaluée par les investigateurs selon de nombreux critères, antécédent de traitement anti-amyloïde, absence d'accès à une IRM, allergie ou intolérance au donanemab. **Issue primaire** : évolution d'une échelle composite prenant en considération les troubles cognitifs et fonctionnels de la MA (*integrated Alzheimer Disease Rating Scale* (iADRS), 0 à 144 points avec une atteinte plus sévère à mesure que la valeur est basse) à l'inclusion puis à 76 semaines.

Résultats

Sur un screening de **8'240** participants, seuls **1'736** enrôlés (860 dans le groupe donanemab vs 876 dans le groupe placebo), âge médian 73.0 ans, 57.4% de femmes, seuls 76% des participants avec un suivi complet. Le groupe recevant du donanemab a montré une amélioration significative du score iADRS à 76 semaines (-10.19, IC 95%, -11.22 à -9.16) par rapport au groupe placebo (-13.11, IC 95%, -14.10 à -12.13) ce qui correspond à une diminution de 22.3% de progression de la MA (différence absolue de 2.92 points, IC 95%, 1.51 à 4.33, p<0.001). L'effet était plus important avec une diminution de 35.1% dans la sous-population des participants avec une atteinte tau légère à modérée jugée par PET-CT (différence absolue de 3.25 points, IC 95%, 1.88 à 4.62, p<0.001). Les analyses secondaires avec d'autres scores (*Clinical Dementia Rating* (CDR-SB) et *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-cog)) ont également révélé une amélioration significative dans le groupe traité avec donanemab.

Discussion

Les auteurs de cette étude sponsorisée par Eli Lilly jugent que le donanemab montre une efficacité clinique pour ralentir la progression de la MA à un stade précoce (considéré si >20% de ralentissement), offrant un nouvel espoir pour les patients et leurs familles. L'étude du sous-groupe avec présence de protéine tau légère à modérée est également significative en faveur du groupe recevant le donanemab, indiquant qu'une valeur seuil de protéine tau n'est pas indispensable pour la mise en place de ce traitement. Il subsiste d'importantes **limitations de cette étude**, notamment dans la sélection des participants avec un nombre très élevé d'exclusions. Par ailleurs, un suivi

prolongé est en cours en particulier pour évaluer les risques de ce traitement au niveau central (œdème et hémorragies cérébrales) au vu d'effets secondaires sévères ayant touché 1.6% des patients (dont 3 décès) dans le groupe donanemab.

Conclusion

Le donanemab se présente comme une avancée potentielle dans la recherche sur la MA, s'agissant d'un nouveau traitement montrant un effet bénéfique significatif sur la progression de la MA à un stade précoce.

Date de publication	Auteurs
31.08.2023	