Récapitulatif 1

AD/PD et CONy : ce qu'il faut retenir

Découvrez un résumé des principales données dévoilées et des grands sujets abordés lors des congrès AD/PD et CONy 2024, plus particulièrement concernant les nouveaux biomarqueurs et les anti-amyloïdes.

1

AD/PD™ 2024
Lisbonne, Portugal
5-9 mars

2

CONy 2024
Londres, Royaume-Uni
21-23 mars

Springer Healthcare IME

Programme financé par une bourse pédagogique de Lilly.

Biomarqueurs

Messages clés :

- Les biomarqueurs sanguins, principalement la protéine p-tau, présentent un lien solide avec les niveaux de bêta-amyloïdes à la TEP.
- Les biomarqueurs sanguins permettraient potentiellement de différencier les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer et les sujets témoins à divers stades de la maladie (ou au moins du risque). Ils pourraient servir au prédépistage dans le cadre des essais, afin d'éviter la TEP/le scanner et de réduire les coûts tout en accélérant la phase de sélection.
- L'âge, l'IMC, le sexe, l'origine ethnique et les taux de créatinine peuvent jouer sur les niveaux des biomarqueurs sanguins.
- Les biomarqueurs sanguins sont utiles en cas de déclin cognitif subjectif, mais il est trop tôt pour mener des tests précliniques ou auprès d'une large population.

Protéine p-tau

Analyse massive et complète des protéines tau plasmatiques par spectrométrie, dans le cadre de la neuropathologie et de l'évaluation clinique (AD/PD ; ID 2302)

Intervenante : Laia Montoliu-Gaya (Suède)

- Étude de six protéines p-tau (181, 199, 202, 205, 217 et 231) sur des sujets atteints ou non d'une maladie d'Alzheimer et ayant donné leur cerveau à la science.
- Le rapport entre les protéines p-tau 217 et 212-221 est celui qui permet de détecter la maladie d'Alzheimer avec le plus de précision (96 %), y compris quand on distingue les cas atteints de comorbidités. Cette donnée pourrait réduire l'impact de la CDK.

Supériorité des niveaux plasmatiques de protéine p-tau 217 comparativement à d'autres biomarqueurs plasmatiques pour ce qui est de prédire la présence de plaques amyloïdes à la TEP chez les patients fréquentant des centres mémoire (AD/PD ; ID 1768)

Intervenant : Marco Bucci (Suède)

- Comparaison des protéines p-tau 217, p-tau 181, p-tau 231 et de la GFAP.
- Le biomarqueur p-tau 217 est celui qui présentait le lien le plus élevé avec les niveaux de bêta-amyloïdes à la TEP. C'était également le biomarqueur le plus précis pour identifier les patients présentant des bêta-amyloïdes (93,1 %), devant la GFAP (78,0 %), p-tau 231 (68,9 %) et p-tau 181 (67,8 %).
- La précision atteignait 97,5 % quand la protéine p-tau 217 était ajoutée à tous les biomarqueurs ainsi qu'aux neurofilaments à chaîne légère, à la bêta-amyloïde 40 et à la bêta-amyloïde 42. Lorsqu'ils étaient utilisés sans la protéine p-tau 217, les autres biomarqueurs offraient une précision prédictive de 85,9 %, chiffre qui ne différait pas significativement de celui obtenu avec la protéine p-tau 217 seule.

Zoom sur la protéine tau multiphosphorylée : les niveaux plasmatiques de la protéine tau phosphorylée simultanément en T217 et T231 sont plus efficaces que la protéine p-tau 217 (AD/PD ; ID 149)

Intervenante : Anna Lidia Wojdała (Pays-Bas)

- Une analyse plasmatique détectant la protéine tau phosphorylée simultanément en T217 et T231 (C231D217) a permis de distinguer les patients présentant une maladie d'Alzheimer préclinique des sujets témoins selon une précision de 91 %. En comparaison, les niveaux plasmatiques de protéine p-tau en position 231 ou en 217 seuls affichaient une précision de respectivement 85 et 77 %.
- De même, le test plasmatique C231D217 a permis d'identifier 100 % des 21 patients atteints de troubles cognitifs légers / d'une maladie d'Alzheimer comparativement aux sujets témoins, tandis que les protéines p-tau 231 et p-tau 217 plasmatiques ont permis d'identifier respectivement 97 et 90 % de ces patients. Le niveau de précision respectif, lorsqu'il s'agissait d'identifier 19 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer comparativement aux sujets témoins, était de 100 %, contre 92 % et 91 %.

Programme financé par une bourse pédagogique de Lilly.

Le niveau plasmatique de p-tau 212 présente un lien avec le déclin cognitif et l'évolution de la maladie chez les patients qui ne présentent aucun trouble cognitif. (AD/PD ; ID 1562)

Intervenant : Przemyslaw Kac (Suède)

- Les niveaux plasmatiques initiaux de protéine p-tau 212 présentaient un lien significatif avec le score Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite modifié chez les patients sans trouble cognitif dans le cadre de la cohorte Biofinder-1. Ces niveaux présentaient également un lien longitudinal significatif avec une hausse du risque de conversion en une maladie d'Alzheimer ou autre démence : HR de 2,62 et de 2,3 après correction en fonction de la présence de bêta-amyloïdes.

Le niveau plasmatique de protéine p-tau 217 en tant qu'outil de dépistage avant la vérification des bêta-amyloïdes à la TEP dans le cadre des essais cliniques aux différents stades de la maladie d'Alzheimer(AD/PD ; ID 2392)

Intervenante : Pamela Lukasewicz Ferreira (États-Unis)

- Le niveau plasmatique de protéine p-tau 217 est un outil de dépistage qui permet de moins avoir recours à la TEP pour la détection des bêta-amyloïdes.
- Chez 808 sujets ne présentant aucun trouble cognitif, mais des plaques amyloïdes, un seuil de protéine p-tau 217 de 0,32 pg/ml, relativement large, a permis de réduire de 42 % le nombre de TEP nécessaires. Cette réduction atteignait respectivement 64 et 75 % quand des seuils intermédiaires et plus restrictifs de 0,48 et 0,65 pg/ml étaient appliqués.
- Parmi 916 patients présentant des troubles cognitifs et des plaques amyloïdes, une TEP des bêta-amyloïdes a été évitée chez respectivement 24, 47 et 52 % des sujets lorsque les seuils étaient de 0,19, 0,47 et 0,76 pg/ml.
- D'après les estimations, les économies les plus élevées étaient respectivement de 40 et 15 % dans les deux groupes.

Prédépistage au moyen des biomarqueurs sanguins dans le cadre de l'étude de phase III SKYLINE portant sur la prévention secondaire avec le ganténérumab (AD/PD ; ID 589)

Intervenant : Tobias Bittner (Suisse)

- Le test prototype d'Elecsys® analysant les niveaux plasmatiques de phospho-tau (181P) et d'apolipoprotéine E4 a permis d'identifier davantage de patients porteurs de plaques amyloïdes.
- Dans le cadre de cette étude de phase III concernant la prévention secondaire, l'identification des ces patients est passée à 19,3 %, contre 12,3 % avec l'analyse du LCR / la TEP.
- Ce prédépistage a permis d'éviter plus de 40 % d'examens ultérieurs, par exemple les tests cognitifs, l'imagerie par résonance magnétique, la TEP et l'analyse du LCR, sans exclure de nombreux patients réellement porteurs de plaques amyloïdes élevées (valeur prédictive négative de 98 %).

Neurofilaments (NfL)

Élaboration d'un test prototype à utiliser dans les établissements de soin et doté de la technologie FOPPR pour une détection ultrasensible des neurofilaments à chaîne légère dans le plasma (AD/PD ; ID 1418)

Intervenante : Madison Honey (Pays-Bas)

- Ce test de type FONLISA (Fiber Optic Nanogold-linked Immunosorbent Assay) au stade de prototype, reposant sur la technologie de résonance plasmonique de surface, a démontré sa faisabilité pour la mesure ultrasensible des NfL dans le plasma et l'éthylène diamide tétra-acétique, dans le cadre d'un essai auprès de patients atteints d'une maladie d'Alzheimer comparativement à des sujets témoins.
- Il pourrait être utilisé directement dans les établissements de soin après une amélioration de la stabilité technique et de la sensibilité.

GFAP

Lien entre les NfL, la GFAP, l'Aβ1-42/Aβ1-40 et la protéine p-tau 181 plasmatiques, la densité synaptique et les caractéristiques de la maladie d'Alzheimer chez l'adulte âgé ne présentant aucune démence (AD/PD ; ID 124)

Intervenante : Steffi De Meyer (Belgique)

- Un niveau supérieur de GFAP dans le plasma est significativement associé à une densité synaptique inférieure, lien qui est en partie médié (20 %) par une réduction des enchevêtrements neurofibrillaires au niveau des structures du système limbique. Cette association est indépendante de la charge amyloïde et aucun lien n'a été observé entre la protéine p-tau 181 et la densité synaptique.

Anti-amyloïdes

Messages clés :

- Élimination supérieure des plaques amyloïdes sous donanémab comparativement à l'aducanumab.
- Capacité potentielle à améliorer l'issue de la prise en charge en cas de traitement précoce avant les signes et symptômes cognitifs, d'après les niveaux de protéine tau faibles et élevés.
- Le prolongement du lécanémab au-delà de 18 mois montre une efficacité au niveau des modèles statistiques, mais les données cliniques restent insuffisantes.
- Les niveaux initiaux d'amyloïde à la TEP pourraient prédire l'élimination de ces plaques.
- Les traitements de demain pourraient être des associations thérapeutiques à base d'anti-amyloïdes.

Donanémab

TRAILBLAZER-ALZ 4 : résultats à 18 mois du donanémab comparativement à l'aducanumab

TRAILBLAZER-ALZ 4 : Comparaison directe entre le donanémab et l'aducanumab en ce qui concerne la réduction des plaques amyloïdes chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer symptomatique à un stade précoce - résultats à 18 mois (AD/PD ; ID 2573)

Intervenant : Stephen Salloway (États-Unis)

- À 18 mois, élimination des plaques amyloïdes (< 24,1 sur l'échelle Centiloid [CL]) chez 77,5 % des patients sous donanémab, contre 42,5 % des patients sous aducanumab, différence qui est significative (p < 0,001).
- Parmi les patients présentant des niveaux initiaux faibles à intermédiaires de protéine tau (recapture standardisée des protéines tau [SUVr] > 1,10 et ≤ 1,46), 77,0 % des patients sous donanémab ont obtenu une élimination des plaques amyloïdes, contre 34,6 % des patients sous aducanumab. Cette différence était significative (p = 0,022).
- Les niveaux d'amyloïde ont diminué par rapport aux valeurs initiales, de 86,3 CL (moyenne des moindres carrés) sous donanémab, soit une baisse significativement supérieure aux 72,8 CL obtenus sous aducanumab.
- Les ARIA-E liés au traitement étaient inférieurs sous donanémab : 23,9 %, contre 34,8 %.

Analyse de l'essai TRAILBLAZER- ALZ : liens entre les biomarqueurs plasmatiques et l'élimination des plaques amyloïdes

Avancées dans la compréhension des traitements anti-amyloïdes (AD/PD ; ID 113)

Intervenant : Mark Mintun (États-Unis)

- Il existe un lien positif entre les modifications précoces de l'élimination des plaques amyloïdes et les biomarqueurs plasmatiques. La capacité à prédire l'élimination des plaques amyloïdes via les biomarqueurs plasmatiques reste malgré tout limitée.
- Chez les patients sous donanémab, la prédiction de l'élimination des plaques amyloïdes à 24 semaines était la suivante :
  - p-tau 181 précision 64 % ;
  - p-tau 217 précision 66 % ;
  - GFAP précision 57 % ;
  - les trois réunies précision 68 %.
- La prédiction de l'élimination des plaques amyloïdes à 52 semaines était la suivante :
  - p-tau 181 précision 61 % ;
  - p-tau 217 précision 64 % ;
  - GFAP précision 60 % ;
  - les trois réunies précision 66 %.
- Le donanémab retarde la perte d'indépendance (CDR-SB = 11) de 37,3 mois comparativement au placebo chez les patients présentant des niveaux faibles à intermédiaires de protéine tau, et de 4,6 mois en cas de protéine tau élevée.

Programme financé par une bourse pédagogique de Lilly.

Analyse post-hoc de TRAILBLAZER-ALZ 2 : facteurs associés à une élimination des plaques amyloïdes (< 24,1 CL)

Caractéristiques initiales associées à une élimination rapide des plaques amyloïdes à la suite d'un traitement par donanémab (AD/PD ; ID 1274)

Intervenant : Sergey Shcherbinin (États-Unis)

- Parmi 41 facteurs initiaux, 5 ont permis de prédire l'élimination des plaques amyloïdes à 24 semaines (précision 81 %) :
  - les plaques amyloïdes initiales à la TEP et le niveau initial de protéine tau ;
  - l'âge ;
  - le poids ;
  - le génotype APOE4.
- Le niveau initial de plaques amyloïdes était le facteur prédictif le plus fiable, avec une précision de 73 %.
- Odds ratios significatifs dans le cadre de l'étude TRAILBLAZER-ALZ 2 :
  - amyloïde (≥ 118 CL, contre < 86 CL) = OR 0,12 ;
  - âge (≥ 76 ans, contre < 70 ans) = OR 4,85 ;
  - protéines tau à la TEP (≥ 1,77 CL, contre < 1,44 CL) = OR 0,40 ;
  - poids (≥ 78 kg, contre < 64 kg) = OR 0,49 ;
  - APOE4 (homozygotes, contre non porteurs) = OR 0,37.

Lécanémab

CLARITY AD : phase d'extension

Le lécanémab en traitement de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce : données d'efficacité dans l'extension de l'étude CLARITY AD (AD/PD ; ID 2911)

Intervenant : Christopher Van Dyck (États-Unis)

- Pendant la phase ouverte, de 18 à 24 mois, les patients initialement traités par lécanémab et ceux traités par placebo ont continué de suivre une trajectoire parallèle et ont conservé un écart significatif au niveau des scores CDR-SB, ADAS-cog14 et ADCS MCI-ADL.
- Chez un groupe témoin historique (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) présentant les mêmes caractéristiques démographiques et cliniques initiales que la population de l'étude CLARITY AD, l'évolution de la maladie était similaire à celle du groupe placebo de l'étude CLARITY AD jusqu'à 18 mois, puis « le déclin s'accélérait » entre 18 et 24 mois, alors que le passage au lécanémab était associé à une plus grande stabilité de la maladie.

Résultats exploratoires dans le cadre d'un traitement plus précoce

- À 18 mois, d'après les estimations, 93,3 % des 42 patients ayant un niveau initial de protéine tau faible d'après la TEP (< 1,06 SUVr) présentaient une élimination des plaques amyloïdes à la TEP (< 30 CL), contre 56,9 % des 37 patients ayant un niveau de protéine tau intermédiaire à élevé (1,06 à > 2,91 SUVr) et 71,8 % de l'ensemble des 79 patients ayant effectué une TEP.
- Ces données suggèrent que « les patients ayant un faible niveau de protéine tau (et donc situés à un stade plus précoce de la pathogenèse) présentent une stabilité ou une amélioration clinique », résultats qui « nous incitent à nous demander si le bénéfice pourrait être supérieur chez les patients situés à un stade précoce de la pathogenèse. »
- Des analyses à un stade similaire de la maladie, d'après un niveau d'amyloïdes à la TEP < 60 CL pour l'ensemble de la population de l'essai CLARITY AD, ont montré un déclin encore plus faible des scores CDR-SB, ADAS-cog14 et ADCS MCI-ADL à 18 mois sous lécanémab comparativement au placebo (51 %, 69 % et 72 %), suggérant que le bénéfice du lécanémab se prolonge jusqu'à 24 mois.

Sous-étude concernant l'effet sur l'accumulation de protéine tau

Le traitement par lécanémab infléchit l'accumulation de protéine tau dans diverses régions du cerveau à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer (AD/PD ; ID 2334)

Intervenant : Arnaud Charil (États-Unis)

- Au début de l'étude, les niveaux de protéine tau étaient élevés particulièrement dans les régions temporales du cerveau et chez les patients présentant davantage de plaques amyloïdes.
- En l'absence de traitement, un niveau supérieur de protéine tau à la TEP initiale était associé à une accumulation supérieure de protéine tau dans diverses régions du cerveau à mesure que la maladie évoluait. À l'opposé, le traitement par lécanémab ralentissait la progression de la protéine tau dans les régions temporales médiales, comparativement au placebo.

Autres anti-amyloïdes

GANTÉNÉRUMAB/SOLANÉZUMAB

Effets des traitements anti-bêta-amyloïdes sur les résultats d'autopsie chez des cas principalement héréditaires de maladies d'Alzheimer dans le cadre de l'essai DIAN-TU-001 portant sur le ganténérumab ou le solanézumab (AD/PD ; ID 2556)

Intervenant : Charles Chen (États-Unis)

- Dans le cadre de cet essai, les résultats préliminaires des autopsies ont montré que comparativement aux patients non traités ou traités par placebo, les patients sous ganténérumab présentaient une accumulation moins importante de bêta-amyloïdes dans 10 régions neuro-anatomiques pertinentes, résultats qui montraient par ailleurs un effet dose-dépendant. Néanmoins, aucun patient ne présentait une élimination totale.
- Le traitement n'avait aucun impact sur les fractions de pathologies dues à la protéine tau, sur la microglie et sur les astrocytes.

ADUCANUMAB

L'aducanumab module l'activation microgliale en fonction du sexe (AD/PD ; ID 2524)

Intervenante : Lis De Weerd (Allemagne)

- L'élimination des bêta-amyloïdes sous aducanumab est associée à une baisse de la réponse microgliale dans le cerveau de souris soumises à une triple invalidation génétique de type APP-SAA. Ce résultat a été mesuré via le gène TREM2 et sTREM2 soluble.
- La démonstration d'un lien entre les anti-amyloïdes et la fonction des cellules immunitaires constitue une avancée en vue de mieux comprendre par quel mécanisme ces traitements provoquent des effets indésirables comme l'ARIA-H et E.
- Ce même lien a également été observé au niveau du gène sTREM2 dans le LCR, chez les souris mâles uniquement.

TRONTINÉMAB

Suppression rapide et dose-dépendante des plaques amyloïdes sous trontinémab, nouvel anticorps de type brainshuttle™ pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (AD/PD ; ID 2578)

Intervenant : Luka Kulic (Suisse)

- Cohorte 3 : trontinémab en intraveineuse 1,8 mg/kg (n = 13) ou placebo (n = 12) toutes les 4 semaines.
- Réduction moyenne des plaques amyloïdes à la TEP comparativement aux données initiales (100 CL) : 60 CL à 12 semaines et 91 CL à 28 semaines. À 28 semaines, la TEP chez 8 patients a montré que 75 % d'entre eux ne présentaient aucune plaque amyloïde (≤ 24 CL).
- Cohorte 4 : L'analyse préliminaire chez 12 patients randomisés sous trontinémab 3,6 mg/kg a montré une réduction moyenne des plaques amyloïdes à la TEP à 12 semaines de 98 CL (119 CL au début de l'étude) et 5 patients sur 8 (63 %) présentant une absence de plaques amyloïdes.
- Faible incidence des ARIA-E et H : 6,7 % dans l'ensemble de la cohorte 3 et aucun dans la cohorte 4 à ce jour.

Programme financé par une bourse pédagogique de Lilly.