



Rappelez-moi : les médicaments qui ciblent les dépôts amyloïdes cérébraux améliorent-ils ma démence?

QUESTION CLINIQUE

Les anticorps monoclonaux anti-amyloïdes sont-ils sûrs et efficaces pour un déficit cognitif léger ou la démence d'Alzheimer?

CONCLUSION

Des essais contrôlés randomisés (ECR) d'anticorps monoclonaux réalisés avec des patients atteints de démence ou d'un déficit cognitif léger n'ont constaté aucune amélioration cliniquement significative des résultats cognitifs. Ces médicaments présentent un risque élevé d'effets indésirables graves et sont coûteux. On ne doit pas les utiliser à ce moment-ci.

DONNÉES PROBANTES

Essais randomisés contrôlés par placebo réalisés auprès de patients atteints de démence ou d'un déficit cognitif léger à cause de la maladie d'Alzheimer et présentant des dépôts amyloïdes selon l'imagerie TEP. Mini-examen de l'état mental (MMSE) : score d'environ 26, sauf indication contraire. De 50 à 60 % des patients prenaient des médicaments contre la démence. Les résultats sont statistiquement différents, sauf indication contraire.

- Aducanumab : 2 ECR, 3 285 patients, arrêtés pour futilité¹⁻³. Une nouvelle analyse a constaté un bienfait dans un groupe de dose (10 mg/kg) d'un ECR. Résultats à 18 mois :

- Échelle « Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes » (CDR-SB) [échelle de 0 à 18, différence minimale cliniquement importante = 1-2] : amélioration de 0,4 avec l'aducanumab, résultat non cliniquement significatif⁴.
- MMSE : Amélioration de 0,6¹, résultat non cliniquement significatif⁴.
- Préjudices^{2,5} : anomalies à l'imagerie liées à l'amyloïde (AILA)
 - AILA-CE (œdème cérébral) : 35 % par rapport à 2,7 % (placebo); nombre nécessaire pour nuire (NNN) = 3.
 - AILA-H (microhémorragie cérébrale) : 21 % par rapport à 6,5 % (placebo), NNN = 7.
- Lécanémab : 1 795 patients⁶. À 18 mois :
 - CDR-SB : amélioration de 0,5 avec le traitement.
 - AILA-H : 17 % par rapport à 9 % (placebo) (NNN = 13).
 - AILA-CE : 13 % par rapport à 1,7 % (placebo) (NNN = 10).
 - Réactions à la perfusion : 26 % par rapport à 7,4 % (placebo) (NNN = 6).
 - Abandon à cause d'événements indésirables : 6,9 % par rapport à 2,9 % (NNN = 25).
- Donanémap : 1 736 patients atteints de maladie d'Alzheimer précoce (MMSE : score d'environ 22)⁷. À environ 20 mois :
 - CDR-SB : amélioration de 0,7 avec le traitement.
 - AILA-CE ou H : 37 % par rapport à 15 % (placebo) (NNN = 5).
 - Abandon à cause d'événements indésirables : 13,1 % par rapport à 4,3 % (NNN = 12).
 - Mortalité : 1,9 % par rapport à 1,1 % (placebo) : aucune statistique compilée.
- Limites : Plusieurs résultats ont été signalés, souvent sans correction statistique; d'autres résultats (p. ex. les scores au MMSE) manquent; possibilité de levée de l'insu en raison d'événements indésirables. L'importance clinique des AILA n'est pas claire. L'établissement du bilan exigeait une hospitalisation ou des investigations supplémentaires³.
- D'autres ECR montrent l'absence de bienfait significatif du crénézumab⁸, du solanézumab^{9,10} et du ganténérumab¹¹.
- Revue systématique (14 ECR) : Les médicaments anti-amyloïdes n'améliorent pas la démence¹².

CONTEXTE

- Aucun médicament anti-amyloïde contre la démence n'est approuvé actuellement au Canada¹³.
- Coût annuel (excluant celui de la perfusion et d'autres prétraitements et post-traitements) : de 25 000 à 55 000 \$ US^{2,13}.
- Le donépézil possède une efficacité semblable (amélioration de 1,1 du score au MMSE par rapport à 0,6 avec l'aducanumab), sans préjudices graves¹⁴.

RÉFÉRENCES

1. Haeblerlein SB, Aisen PS, Barkhof F, et al. J Prev Alz Dis. 2022;2(9):197-210.
2. Watt JA, Marple R, Hemmelgarn B, Straus SE. CMAJ. 2021;193:E1680-1682. doi:10.1503/cmaj.211134-f.
3. Woloshin S, Kesselheim AS. JAMA Internal Medicine. Aug 2022;182(8):892.

AUTEURS

Michael R. Kolber, M.D., CCMF, M. Sc., **Christina Korownyk**, M.D., CCMF

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer.

4. Andrews JS, Desai U, Kirson NY, et al. *Alzheimers Dement*. 2019;5:354-363.
5. Salloway S, Chalkias S, Barkhof, F, et al. *JAMA Neurol*. Jan 1 2022; 79(1):13-21. doi:10.1001/jamaneurol.2021.4161.
6. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. *N Engl J Med*. 2023;388:9-21.
7. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. *JAMA*. 2023;330(6):512-527. doi:10.1001/jama.2023.13239.
8. Ostrowitzki S, Bittner T, Sink KM, et al. *JAMA Neurol*. 2022;79(11):1113-1121. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2909.
9. Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. *N Engl J Med*. 2018;378:321-330.
10. Sperling RA, Donohue MC, Raman R, et al. *N Engl J Med*. 2023;389:1096-1107.
11. Safety and Efficacy Study of Gantenerumab in Participants With Early Alzheimer's Disease (NCT03443973). Lien : [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Consulté le 14 décembre 2023.
12. Ackley SF, Zimmerman SC, Brenowitz WD, et al. *BMJ*. 2021; 372:n156. doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n156>.
13. Watt JA, Isaranuwachai W, Grossman L, Straus SE. *CMAJ*. Jan 29 2024;196:E110-E112.
14. Birks JS, Harvey RJ. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; Issue 6. Art. No.: CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3.

**OUTILS POUR LA PRATIQUE
RENDU POSSIBLE PAR**



EN PARTENARIAT AVEC



Les articles **Outils pour la pratique** sont des articles révisés par les pairs qui résument les données médicales pouvant transformer la pratique de première ligne. Ils sont coordonnés par les Drs **G. Michael Allan** et **Adrienne Lindblad** et rédigés par le groupe PEER (Patients, Experience, Evidence, Research), avec l'appui du Collège des médecins de famille du Canada, et des Collèges des médecins de famille de l'Alberta, de l'Ontario et de la Saskatchewan. Les commentaires sont les bienvenus à l'adresse toolsforpractice@cfpc.ca. La bibliothèque d'Outils pour la pratique en français de CMFCAprendre est en cours de construction. Elle sera disponible à l'été 2024.

Cette communication exprime l'opinion des auteurs et ne reflète pas nécessairement le point de vue ni la politique du Collège des médecins de famille du Canada.