

Le potentiel des thérapies anti-amyloïde pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer au Canada

Andrew Frank MD FRCPC Chris Frank MD CCFP(COE)(PC) Frank Molnar MSc MDCM FRCPC

Avec le vieillissement de la population canadienne, la prévalence de la démence due à la maladie d'Alzheimer augmente¹ et impose un stress considérable aux personnes touchées, à leurs proches et à l'ensemble de la société. Le développement de nouvelles pharmacothérapies pour la maladie d'Alzheimer a été semé d'embûches, et aucun traitement pour l'affection n'a été approuvé au Canada depuis 2004². Dans un essai de phase 3 publié en 2022, il a été démontré que les participants qui ont reçu du lécanémab, soit un anticorps monoclonal contre l'amyloïde, avaient connu un ralentissement de 27 % dans la progression clinique de la maladie sur une période de 18 mois par rapport à ceux qui avaient pris un placebo (en fonction de mesures cognitives et fonctionnelles)³. Cela représente un ralentissement d'environ 4 à 5 mois dans la progression clinique reliée à la maladie sur 1,5 an⁴. De plus, un essai de phase 3 sur le donanémab, un autre anticorps monoclonal anti-amyloïde, a démontré que la progression clinique de la maladie était freinée de 35 % par rapport à celle avec le placebo chez des participants dont les niveaux de la pathologie tau étaient de faibles à modérés, ce qui représente un stade plus précoce de la maladie d'Alzheimer⁵. Même si ces différences étaient statistiquement significatives, les débats se poursuivent entourant l'importance clinique de ces constatations. Le lécanémab et le donanémab faisaient l'objet d'un examen par Santé Canada, et leur utilisation n'était pas encore homologuée en date de juillet 2024.

En 2022, une demande auprès de Santé Canada d'approuver l'aducanumab, un agent anti-amyloïde plus ancien, a été retirée⁶. Un commentaire publié dans le *Médecin de famille canadien* discutait de ce processus⁷. Si Santé Canada homologue le lécanémab ou le donanémab, il est fort probable que les médecins de famille verront de nombreux patients qui les questionneront à propos de ces traitements.

L'admissibilité à une thérapie anti-amyloïde

L'admissibilité d'un patient à une thérapie anti-amyloïde se fondera sur de nombreux facteurs, comme il est expliqué dans les recommandations relatives à une utilisation appropriée du lécanémab aux États-Unis par Cummings et ses collègues⁸. Le traitement est indiqué chez les personnes atteintes d'une légère déficience cognitive (définie comme une anomalie cognitive objective selon les tests et une autonomie intacte dans le

fonctionnement au quotidien) ou d'une légère démence (définie comme une anomalie cognitive objective selon les tests et une perte d'autonomie dans au moins 1 activité instrumentale de la vie quotidienne) en raison de la maladie d'Alzheimer sous-jacente.

Sur le plan biologique, la maladie d'Alzheimer se caractérise par la présence d'une accumulation pathologique dans le cerveau de β -amyloïde et de tau phosphorylée⁹. Pour pouvoir envisager un traitement aux anticorps anti-amyloïde, la présence d'amyloïde doit être confirmée par le dosage des biomarqueurs au moyen de la tomographie par émission de positons ciblant l'amyloïde (TEP-amyloïde) ou une analyse du liquide cébrospinal (LCS) par ponction lombaire. Au Canada, l'accès à la TEP-amyloïde et à l'analyse du LCS est actuellement limité aux cliniques de la mémoire spécialisées, et les patients intéressés auront besoin d'une demande de consultation spécialisée. Des progrès considérables ont été réalisés dans le développement d'analyses sanguines pour doser les biomarqueurs amyloïde, tau et tau phosphorylée, qui pourraient un jour remplacer le recours à l'imagerie par TEP-amyloïde ou l'analyse du LCS pour les patients qui cherchent à se qualifier pour des thérapies anti-amyloïde¹⁰.

Le lécanémab et le donanémab sont tous 2 administrés par perfusions intraveineuses sur une période d'environ 1 heure par perfusion. Le lécanémab doit être perfusé toutes les 2 semaines, tandis que le donanémab doit l'être 1 fois par mois^{11,12}. Le lécanémab sous forme d'injection sous-cutanée hebdomadaire pouvant être administrée à la maison est aussi en voie de développement. Le traitement dure habituellement 18 mois, quoique des études en phase de prolongation à long terme se penchent sur des régimes thérapeutiques d'une plus longue durée. Les effets à long terme des traitements anti-amyloïde sont encore inconnus.

Le traitement par anticorps anti-amyloïde est associé à des risques—comme des anomalies à l'imagerie liée à l'amyloïde (AILA) qui peuvent représenter un œdème cérébral ou une hémorragie cérébrale—chez jusqu'à 37 % des personnes traitées^{3,5}. La plupart des cas d'AILA sont asymptomatiques, quoique de 3 à 6 % puissent être symptomatiques sous forme de céphalées, d'étourdissements, de confusion, de troubles de vision ou de manifestations neurologiques focales. Les AILA symptomatiques disparaissent habituellement après la cessation du traitement par anticorps anti-amyloïde, mais elles peuvent, quoique rarement, nécessiter une thérapie par corticostéroïdes par

voie intraveineuse ou orale et ne pas se résorber entièrement⁸. Des études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) de référence et systématiques du cerveau sont nécessaires pour surveiller le risque et le développement d'AILA, sous la supervision d'un spécialiste, mais des professionnels des soins primaires pourraient aussi être impliqués dans cette démarche. Des études d'IRM d'urgence non planifiées seront nécessaires pour les patients dont les AILA sont symptomatiques. Le génotypage de l'apolipoprotéine E, aussi prescrit en soins spécialisés, peut aider à stratifier le risque d'AILA chez les patients, le génotype e4/e4 étant associé au risque le plus élevé^{3,5}.

En nous basant sur les recommandations pour un usage approprié du lécanémab⁸, nous avons résumé à l'**Encadré 1** les principaux critères qui excluraient des patients du traitement; Cummings et ses collègues présentent une liste exhaustive des critères d'inclusion et d'exclusion⁸. S'ils constatent un critère d'exclusion chez un patient, les médecins de famille peuvent diriger ce dernier et sa famille vers des approches plus traditionnelles des soins pour la démence. Il faut informer les patients que le traitement anti-amyloïde peut ralentir la progression de la maladie, mais ne la guérit pas. Il est justifié de procéder à une évaluation cognitive précoce, car les bienfaits de la thérapie anti-amyloïde semblent plus importants aux stades initiaux de la maladie d'Alzheimer⁵, et les patients et leur famille pourraient soulever des préoccupations cognitives plus rapidement auprès de leur médecin si les traitements anti-amyloïde étaient approuvés. Les patients motivés (p. ex. ceux qui sont disposés à subir des investigations et des traitements intensifs) qui n'ont pas de facteurs d'exclusion peuvent faire l'objet d'une demande de consultation

Encadré 1. Facteurs chez le patient qui contre-indiquent l'utilisation du lécanémab

- État cognitivement intact, défini comme un rendement normal lors de tests cognitifs objectifs complets
- Démence modérée à sévère, définie comme une déficience cognitive suffisante pour perturber au moins 1 activité de base de la vie quotidienne (p. ex. se vêtir, l'hygiène)
- Démence autre que la maladie d'Alzheimer
- Étude d'IRM de référence révélant une maladie ischémique ou hémorragique cérébrale considérable, ou incapacité ou refus de subir de multiples études d'IRM
- Utilisation d'anticoagulants
- Non-réceptivité à recevoir de multiples perfusions intraveineuses ou injections sous-cutanées pendant 18 mois ou plus
- Fragilité considérable ou multiples comorbidités médicales (p. ex. AVC, trouble convulsif, trouble hémorragique, trouble immunologique) qui réduisent la résilience à un traitement intensif et à ses effets secondaires potentiels

IRM—imagerie par résonance magnétique.

auprès d'une clinique de la mémoire spécialisée pour une évaluation plus approfondie et un potentiel traitement anti-amyloïde, là où il est accessible.

Les essais cliniques portant sur le lécanémab et le donanémab n'ont pas inclus des nombres suffisants de personnes de populations diversifiées dans leurs échantillonnages^{3,5}. Les essais cliniques futurs doivent atteindre une inclusivité plus représentative durant le recrutement pour assurer que la sécurité et l'efficacité sont démontrées dans l'ensemble de la population.

Les obstacles possibles à l'accès

Si Santé Canada approuve des thérapies par anticorps anti-amyloïde pour le traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, des problèmes additionnels surviendront quant au remboursement de leurs coûts. Aux États-Unis, le lécanémab coûte 26 500 \$ US par année de traitement¹³. Son prix au Canada n'a pas encore été fixé. Il faudra une évaluation pharmacoéconomique complète du traitement anti-amyloïde dans le contexte canadien. Avec le temps, il est à espérer que les régimes d'assurance offerts par des employeurs et financés par le secteur privé prévoient le remboursement de tels traitements, mais les assurances provinciales et territoriales se limiteront probablement à des populations ciblées en fonction d'analyses de rentabilité. Les analyses sanguines moins coûteuses pour le dosage des biomarqueurs pourraient améliorer l'accès équitable au traitement, mais d'autres obstacles persistent, comme la compréhension limitée de la démence dans la population, le manque d'effectifs en médecine familiale et en spécialité de la cognition, de même que les capacités insuffisantes en IRM et en sites de perfusion. Un groupe multidisciplinaire d'experts en démence a été convoqué pour explorer des façons dont le système de santé canadien pourrait évoluer en vue d'accommoder le recours aux thérapies anti-amyloïde¹⁴.

Conclusion

À mesure que des données probantes concrètes en faveur de l'utilisation des thérapies par anticorps anti-amyloïde s'accumulent et que nous en apprenons davantage au sujet de leur efficacité et de leur innocuité dans diverses populations ciblées, les recommandations pour un usage approprié seront rajustées. Il est à espérer que les traitements anti-amyloïde seront les premiers, parmi de nombreuses avancées dans ce domaine, qui amélioreront la qualité de vie des personnes et des familles qui souffrent des effets de la démence et de la maladie d'Alzheimer. 

Le Dr Andrew Frank est neurologue cognitif et comportemental à l'Institut de recherche Bruyère de l'Hôpital Élisabeth-Bruyère à Ottawa (Ontario) et professeur adjoint au Département de médecine de l'Université d'Ottawa. Le Dr Chris Frank est médecin de famille; il se concentre sur les soins palliatifs et les soins aux personnes âgées, et il est professeur au Département de médecine de l'Université Queen à Kingston (Ontario). Le Dr Frank Molnar est spécialiste en médecine gériatrique; il exerce au Département de médecine de l'Université d'Ottawa (Ontario) et à l'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa.

Intérêts concurrents

Aucun déclaré

Correspondance

D^r Andrew Frank; courriel afrank@bruyere.org

Les opinions exprimées dans les commentaires sont celles des auteurs. Leur publication ne signifie pas qu'elles soient sanctionnées par le Collège des médecins de famille du Canada.

Références

1. *L'Étude marquante no. 1 : Les troubles neurocognitifs au Canada : quelle direction à l'avenir?*, Toronto, ON: Société Alzheimer du Canada; 2022. Accessible à : <https://alzheimer.ca/fr/la-recherche/rapports-sur-les-troubles-neurocognitifs/quelle-direction-etude-marquante-1>. Réf. du 15 juill. 2024.
2. Perras C. Memantine for treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Issues Emerg Health Technol* 2005;(64):1-4.
3. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M et coll. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023;388(1):9-21. Publ. en ligne du 29 nov. 2022.
4. Ramanan VK, Armstrong MJ, Choudhury P, Coerver KA, Hamilton RH, Klein BC et coll. Antiamyloid monoclonal antibody therapy for Alzheimer disease: emerging issues in neurology. *Neurology* 2023;101(19):842-52. Publ. en ligne du 26 juill. 2023.
5. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J et coll. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330(6):512-27.
6. *Sommaire de décision réglementaire - Aduhelm - Santé Canada*. Ottawa, ON: Santé Canada; 2022. Accessible à : <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detailTwo.php?linkID=RDS00966>. Réf. du 15 juill. 2024.
7. Hogan D, Frank C. Défis posés par les nouveaux traitements de la maladie d'Alzheimer. L'approbation accélérée de l'aducanumab aux États-Unis soulève des questions [Commentaire]. *Can Fam Physician* 2023;69:160-1 (ang), e49-51 (fr).
8. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S et coll. Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis* 2023;10(3):362-77.
9. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB et coll. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14(4):535-62.
10. Therriault J, Servaes S, Tissot C, Rahmouni N, Ashton NJ, Benedet AL et coll. Equivalence of plasma p-tau217 with cerebrospinal fluid in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2023;19(11):4967-77. Publ. en ligne du 20 avril 2023.
11. *Leqembi (lecanemab-irmb) injection, for intravenous use* [monographie du produit]. Silver Spring, MD: United States Food and Drug Administration; 2023. Accessible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269Orig1s001lbl.pdf. Réf. du 16 juill. 2024.
12. *Kisunla (donanemab-azbt) injection, for intravenous use* [monographie du produit]. Silver Spring, MD: United States Food and Drug Administration; 2024. Accessible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf. Réf. du 20216 juill. 2024.
13. *Eisai's approach to U.S. pricing for Leqembi (lecanemab), a treatment for early Alzheimer's disease, sets forth our concept of "societal value of medicine" in relation to "price of medicine" maximizing value for all stakeholders while giving back value to society* [communiqué]. Tokyo, Japon: Eisai Co Ltd; 2023. Accessible à : <https://www.eisai.com/news/2023/pdf/enews202302pdf.pdf>. Réf. du 16 juill. 2024.
14. Frank A, Ismail Z, Wilson M, Gauthier S, Verret L, Hsiung GR et coll. Health system change for Alzheimer's disease—modifying therapies in Canada: beginning the discussion. *Can J Neurol Sci* 2023;1-9. Publ. en ligne avant impression.

Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs.
Can Fam Physician 2024;70:537-8 (ang), e120-0 (fr).

DOI: 10.46747/cfp.7009e120

The English version of this article is available at <https://www.cfp.ca> on the table of contents for the **September 2024** issue on **page 537**.