

Q3 Traitements anti-amyloïdes de la maladie d'Alzheimer

Lequel des énoncés suivants concernant les traitements anti-amyloïdes de la maladie d'Alzheimer est faux ?

- 1. Ils se sont avérés efficaces quant au ralentissement de l'évolution clinique de la maladie.
- 2. Les critères d'admissibilité au traitement incluraient la confirmation de la présence d'amyloïde dans le cerveau par TEP ciblant l'amyloïde (TEP-amyloïde) ou par analyse du liquide cébrospinal (LCS).
- 3. Le traitement serait réservé aux patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie.
- 4. Une imagerie par résonance magnétique cérébrale de suivi est nécessaire pour déceler l'apparition d'anomalies liées à l'amyloïde à l'imagerie.

Résumé formatif : La prévalence de la démence due à la maladie d'Alzheimer augmente avec le vieillissement de la population canadienne. 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 2004. **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. 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 38 % 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'Alzheimer.** Même si ces différences étaient statistiquement significatives, les débats se poursuivent autour de l'importance clinique de ces constatations. En juillet 2024, aucun de ces deux médicaments n'était encore homologué au Canada.

L'admissibilité des patients à un traitement anti-amyloïde dépendra de nombreux facteurs. Le traitement est indiqué chez les personnes atteintes d'une légère déficience cognitive (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 phosphorylée. **Pour pouvoir envisager un traitement par 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.

Le lécanémab et le donanémab sont tous deux administrés par perfusions intraveineuses sur une période d'environ une heure par perfusion. Le lécanémab doit être perfusé toutes les 2 semaines, tandis que le donanémab doit l'être 1 fois par mois. Le traitement dure habituellement 18 mois, quoique des études en phase de prolongation à long terme se penchent sur des traitements d'une plus longue durée.

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 oedème cérébral ou une hémorragie cérébrale — chez jusqu'à 37 % des personnes traitées. 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 la 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 entièrement. **Des études d'IRM de référence et systématiques du cerveau sont nécessaires pour surveiller le risque et le développement d'AILA**, sous la supervision d'un spécialiste, bien que cela puisse également impliquer des professionnels des soins primaires.

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'Alzheimer, et les patients et leur famille pourraient soulever des préoccupations cognitives plus rapidement auprès de leur médecin si les traitements anti-amyloïde étaient approuvés.

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.

Reproduit avec l'autorisation du *Médecin de famille canadien*. Frank A, Frank C et Molnar F. Le potentiel des thérapies anti-amyloïde pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer au Canada. *Médecin de famille canadien*. 2024;70: 537-8.

Aux États-Unis, le lécanémab coûte 26 500 \$ US par année de traitement. Son prix n'a pas encore été déterminé au Canada. D'autres obstacles au traitement peuvent inclure l'accès limité à des spécialistes de la fonction cognitive et les capacités limitées en matière d'IRM et de centres de perfusion.

La bonne réponse est 3.

Référence : Frank A, Frank C et Molnar F. Le potentiel des thérapies anti-amyloïde pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer au Canada. *Médecin de famille canadien*. 2024;70: 537-8.

Lien : <https://www.cfp.ca/content/70/9/e120>

PMID : 39271231

Q4 Traitement de la maladie d'Alzheimer

Lequel des énoncés suivants concernant le traitement de la maladie d'Alzheimer est *faux* ?

- 1. L'efficacité des posologies inférieures de donépézil (10 mg par jour) est comparable à celle des posologies supérieures.
- 2. La mémantine est utilisée pour le traitement des formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer.
- 3. Le brexpiprazole peut contribuer à atténuer l'agitation associée à la maladie d'Alzheimer.
- 4. La rivastigmine est associée à un risque inférieur d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Résumé formatif : L'instauration d'un traitement pharmacologique de la démence de type Alzheimer exige une évaluation minutieuse du stade de la maladie, de la sévérité des symptômes et des caractéristiques de chaque patient. Les lignes directrices soulignent l'importance d'un diagnostic précoce et précis avant l'instauration d'une pharmacothérapie. La décision

de commencer un traitement doit être fondée sur l'évaluation des affections concomitantes et de la tolérance aux effets indésirables (gastro-intestinaux), et être prise conjointement avec les patients et les aidants. Les objectifs du traitement sont généralement de ralentir l'évolution de la maladie, de soulager les symptômes et d'améliorer la qualité de vie, entre autres