

AVIS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU COLLEGE NATIONAL DES GENERALISTES ENSEIGNANTS

A Paris, le 24/10/25,

Maladie d'Alzheimer : de nouveaux médicaments avec un bénéfice clinique aussi limité que les anciens

En France, environ 1,2 millions de personnes sont atteintes de troubles neurocognitifs dont 2 cas sur 3 sont attribués à la maladie d'Alzheimer (1). Le diagnostic est surtout clinique, fondé sur des symptômes cognitifs et fonctionnels caractéristiques (2,3). Le bilan biologique et l'IRM sont utiles pour éliminer des diagnostics différentiels (4). Malgré l'essor des biomarqueurs sanguins, ces derniers n'ont pas d'utilité pratique en soins courants. Leur présence isolée ne définirait au mieux qu'un état pré-Alzheimer, sans valeur diagnostique pour la maladie elle-même (3).

Sur le plan thérapeutique, les médicaments actuels indiqués dans la maladie d'Alzheimer (anticholinestérasiques et mémantine) n'ont jamais démontré d'efficacité cliniquement pertinente. Une revue systématique avec méta-analyse en réseau ayant inclus 142 études dont 110 essais randomisés a montré que leur effet sur les troubles cognitifs était faible de l'ordre de + 1,39 point (IC95 % = 0,53-2,24) sur 30 sur le MMSE et entre -3,29 (IC95 % = -4,57 ; -1,99) et + 2,59 points (IC95 % = 0,12-4,98) sur 70 sur l'ADAS-Cog. Ces résultats sont tous inférieurs aux seuils de pertinence clinique (différence de 3 points sur 30 pour le MMSE et de 3 points sur 70 pour l'ADAS-Cog) (5). En revanche, les effets indésirables digestifs sont fréquents avec des céphalées, des troubles digestifs et des hospitalisations principalement pour des causes cardiaques : OR = 1,21 (IC95 % = 1,01-1,46) et digestives : OR = 1,43 (IC95 % = 1,01-2,05) (5,6).

Dans ce contexte, de nouveaux médicaments, anticorps monoclonaux ciblant la protéine amyloïde (lecanemab, aducanumab, donanemab, gantenerumab), ont été promus comme une avancée thérapeutique majeure, suscitant l'espoir des patients et de leur entourage. Une méta-analyse récemment publiée dans *Annals of Family Medicine* freine cet engouement (7). Elle incluait 19 essais pour un total de 23 202 participants. Les résultats ont montré des améliorations statistiques très modestes sur l'ADAS-Cog : différence de moyenne standardisée (SMD) = -0,07 (IC95 % = -0,10 ; -0,04), MMSE = + 0,32 point (IC95 % = 0,13-0,50) et scores fonctionnels combinés : SMD = + 0,09 (IC95 % = 0,05-0,13). Aucune de ces valeurs n'atteignait le seuil minimal de pertinence clinique. Ces faibles effets cliniques s'accompagnaient d'une augmentation des événements indésirables : *amyloid-related imaging abnormalities* (ARIA) œdémateux (œdèmes vasogéniques) : RR = 10,29 (IC95 % = 7,40-14,3 ; NNH = 9), ARIA-hémorragiques (microhémorragies cérébrales) : RR = 1,74 (IC95 % = 1,24-2,44 ; NNH = 13) et ARIA symptomatiques : RR = 24,3 (IC95 % = 9,9-59,9 ; NNH = 86). De plus, aucun bénéfice clinique des anticorps monoclonaux sur les symptômes dépressifs ou la qualité de vie des patients n'a été démontré dans une revue systématique complémentaire (8).

Ainsi, compte-tenu des effets cliniques très modestes du lecanemab chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer débutante et de son profil de tolérance préoccupant, le collège de la Haute Autorité de santé (HAS) a estimé qu'il ne remplissait pas les critères pour un accès précoce (9) et le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) britannique s'est prononcé contre sa prise en charge par le National Health Service (10).

Conclusion

L'ensemble des résultats disponibles converge vers un constat clair : les médicaments dits « anti-Alzheimer », inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, mémantine ou anticorps monoclonaux anti-

amyloïdes, n'apportent aucun bénéfice clinique pertinent, tout en exposant les patients à des effets indésirables fréquents et parfois graves. Ces résultats confirment le rapport bénéfice/risque défavorable de ces médicaments ayant conduit au déremboursement des anticholinestérasiques, au refus d'accès précoce et à une non-recommandation par la HAS et le NICE du premier anticorps monoclonal disposant d'une AMM Européenne ainsi qu'à leur inscription dans la *Top 5 List* de la médecine générale française parmi les médicaments à éviter (11).

Dans ce contexte, le conseil scientifique du CNGE préconise de ne pas prescrire ces médicaments et de conseiller aux patients et à leur entourage de ne pas les consommer ce qui est aujourd'hui la stratégie la plus scientifiquement fondée et la plus respectueuse des patients. Dans l'attente de thérapeutiques réellement efficaces, la prise en soins des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et les moyens qui y sont consacrés doivent se concentrer sur les interventions non pharmacologiques visant à améliorer la qualité de vie, la prévention du déclin cognitif et fonctionnel, le soutien des aidants, le tout au service du patient.

Références

1. Rochoy M, Chazard E, Bordet R. Epidemiology of neurocognitive disorders in France. *Géiatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2019;17:99-105
2. Palmqvist S, Tideman P, Mattsson-Carlgren N, & al. Blood Biomarkers to detect Alzheimer Disease in Primary Care and Secondary Care. *JAMA* 2024;332:1245-57.
3. Dubois B, Villain N, Schneider L, & al. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct: An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol* 2024;81:1304-11.
4. Haute Autorité de santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Saint-Denis: HAS, 2011. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1148883/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-diagnostic-et-prise-en-charge
5. Tricco AC, Ashoor H, Soobiah C, & al. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Enhancers for Treating Alzheimer's Disease: Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAGS* 2018;66:170-8. <https://doi.org/10.1111/jgs.15069>
6. François M, Sicsic J, Pelletier-Fleury N. Drugs for Dementia and Excess of Hospitalization: A Longitudinal French Study. *J Alzheimer Dis* 2018;61:1627-37.
7. Ebell MH, Barry HC, Baduni K, & al. Clinically Important Benefits and Harms of Monoclonal Antibodies Targeting Amyloid for the Treatment of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Fam Med* 2024;22:50-62.
8. Gitlin-Leigh G, Wilson J, Howard R & al. Effects of Monoclonal Antibody Therapies on Depression in Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimer Dis* 2025 <https://doi.org/10.1177/13872877251378156>
9. Haute Autorité de santé. Décision n° 2025.0204/DC/SEM du 4 septembre 2025 du collège de la Haute autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité LEQEMBI (lecanemab). www.has-sante.fr/jcms/p_3644198/fr/legambi-lecanemab
10. NICE. Final draft guidance: Lecanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease. London: National Institute for Health and Care Excellence. June 2025 <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11220/documents/674>
11. Hazard A, Fournier L, Rossignol L, & al. A Top 5 List for French General Practice. *BMC Fam Pract* 2020;21:161.