

LES NOUVELLES THÉRAPIES DANS L'ALZHEIMER: MYTHE OU RÉALITÉ?

Robert Laforce MD PhD

Neurologue, neuropsychologue et chercheur
en neurologie comportementale au CHU de Québec,
Dépt. Sciences neurologiques, Hôp. de l'Enfant-Jésus
Professeur agrégé de neurologie, Université Laval
Titulaire de la Chaire APP – Fondation famille Lemaire

APACN Septembre 2025

▼ Réalité !!!



▼ Objectifs

Mise en contexte

Présenter les 2 nouveaux traitements approuvés par le reste de la planète dans la maladie d'Alzheimer

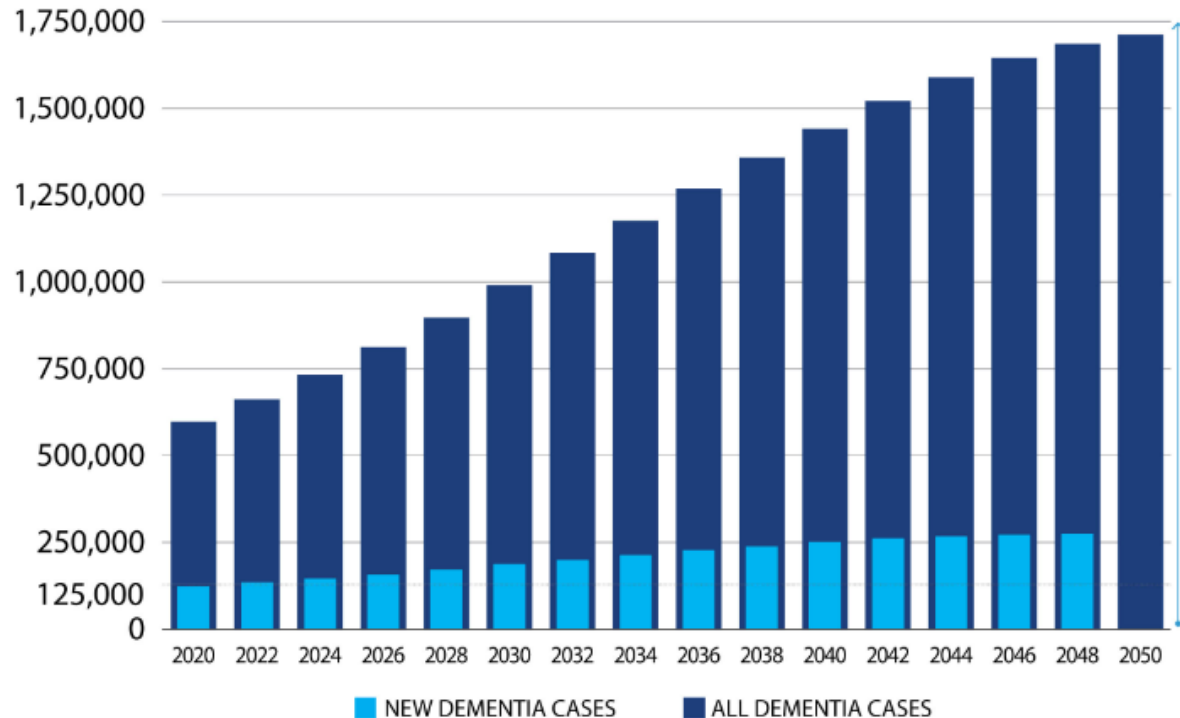
Défaire quelques mythes

Revoir la séquence de traitement prévue

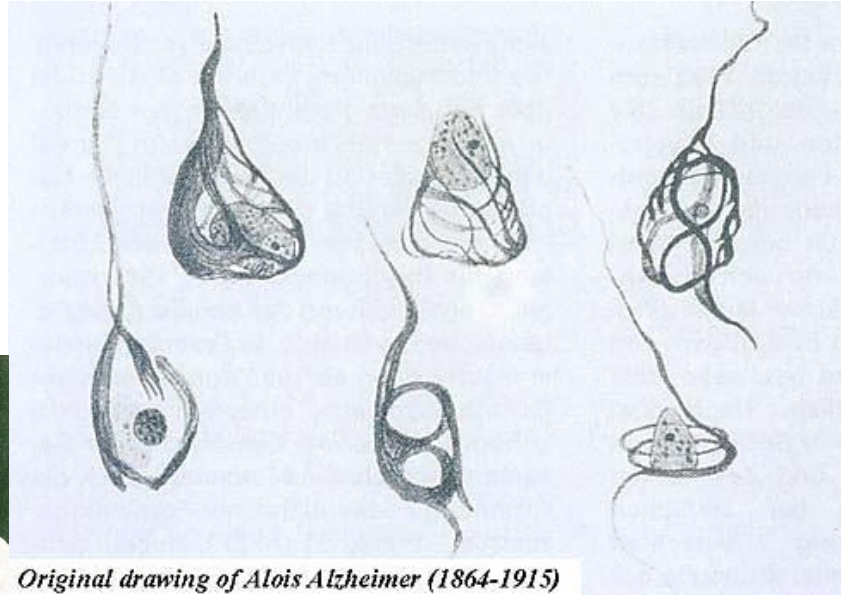
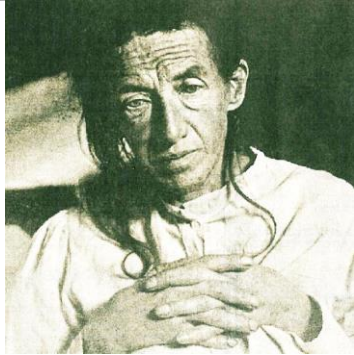
Le bon patient, les biomarqueurs, les IRM, la gestion des perfusions et des effets secondaires, l'arrêt de traitement

Real-world evidence

▼ Épidémiologie de la MA au Canada



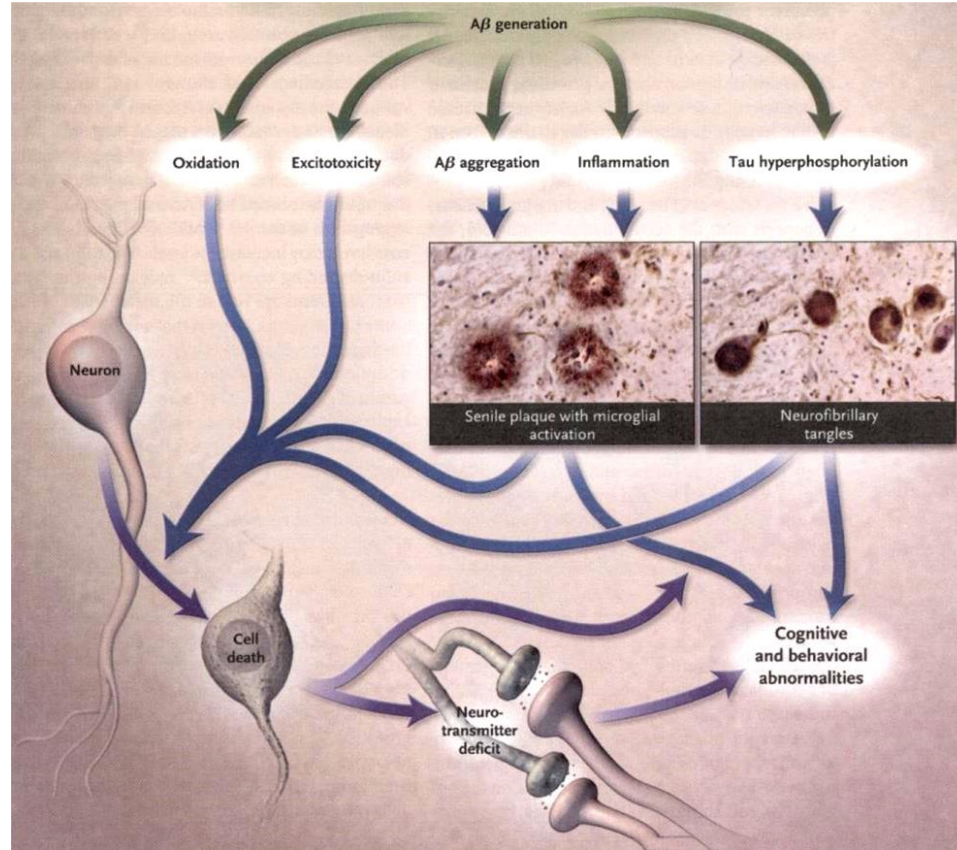
Alois Alzheimer, 1906



Original drawing of Alois Alzheimer (1864-1915)

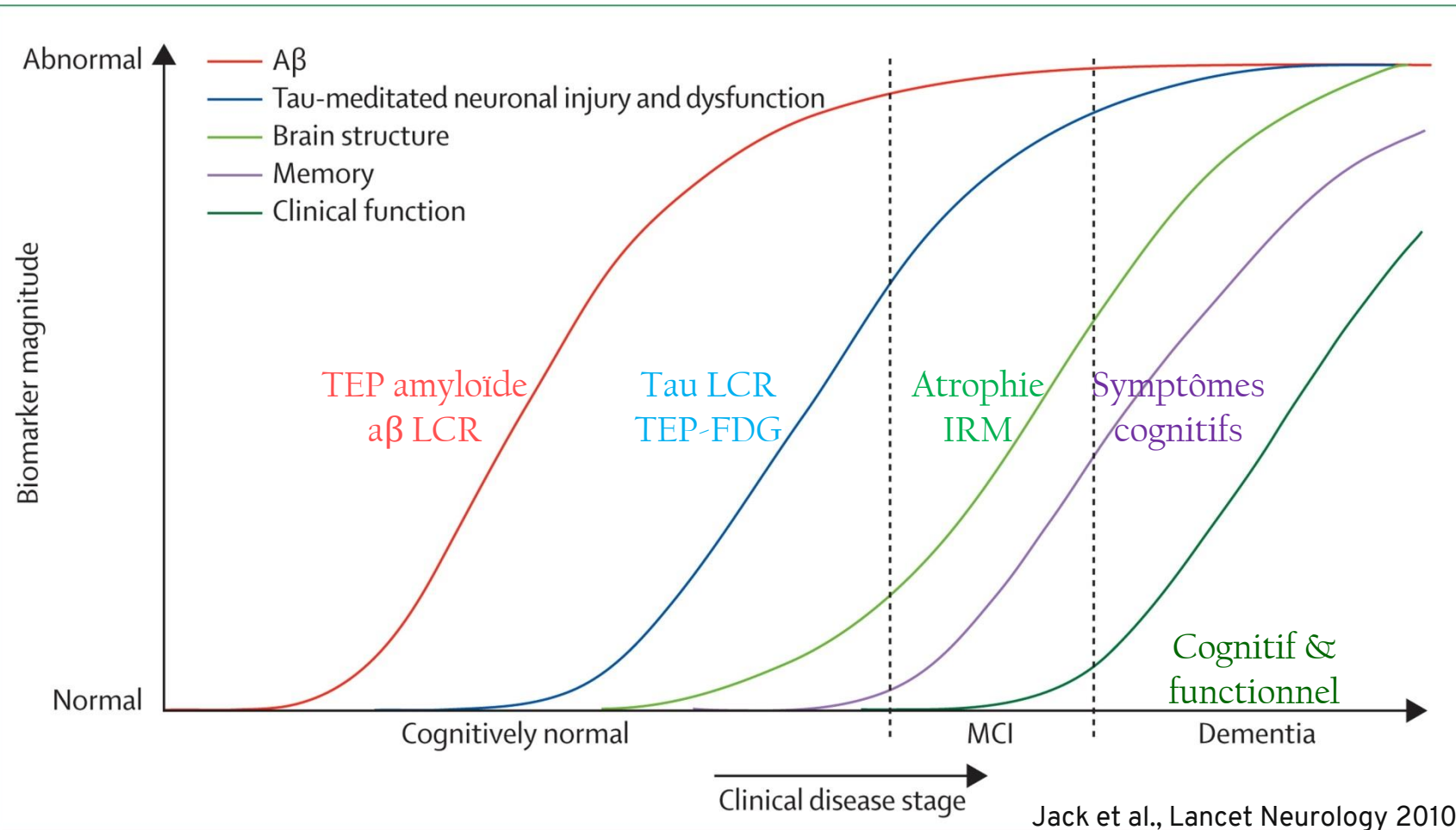
Maurer et al., Lancet 1997

La cascade amyloïde, 2004



Cummings, NEJM 2004

La séquence temporelle – les biomarqueurs, 2010



Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup

- Processus biologique qui débute alors que la personne est asx
- La progression de la charge neuropathologique amène les sx
- Les biomarqueurs (TEP amyloïde, LCR, p-tau 217 plasmatique) suivent cette trajectoire et permettent d'établir un dx de MA

Deux études marquantes, 2023

ORIGINAL ARTICLE

Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

JAMA | **Original Investigation**

Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial

John R. Sims, MD; Jennifer A. Zimmer, MD; Cynthia D. Evans, PhD; Ming Lu, MD, MS, MPH; Paul Ardayfio, PhD; JonDavid Sparks, PhD; Alette M. Wessels, PhD; Sergey Shcherbinin, PhD; Hong Wang, PhD; Emel Serap Monkul Nery, MD; Emily C. Collins, PhD; Paul Solomon, PhD; Stephen Salloway, MD; Liana G. Apostolova, MD; Oskar Hansson, MD, PhD; Craig Ritchie, MD, PhD; Dawn A. Brooks, PhD; Mark Mintun, MD; Daniel M. Skovronsky, MD, PhD; for the TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators

Randomisées, avec groupes parallèles, contrôlées par placebo, à double insu

Ac monoclonaux contre $a\beta$

TCLa et TNC léger

Outcome tous rencontrés à 18 mois

↓ significative de l' $a\beta$
↓ de la progression de la maladie (DMT)

	Clarity AD (Lecanemab) (n=859; placebo=875)	TRAILBLAZER ALZ 2 (Donanemab) (n=860; placebo=876)
Fréquence du tx	Aux 2 semaines	Aux 4 semaines
Durée du tx	Continu	Interrompu si le taux d'amyloïde descendait en dessous d'un seuil prédéfini
MMSE	22 à 30	20 à 28
Pathologie	TEP amyloïde ou LCR	TEP amyloïde et TEP tau
Critères d'inclusion IRM	≤4 microhémorragies, ≤1 aire de sidérose superficielle, pas de ARIA-E, pas de macrohémorragie, pas de maladie sévère de la substance blanche	
Résultat principal	Modification du CDR-SB (baseline vs 18 mois)	Modification de l'iADRS (baseline vs 76 sem) *CDR-SB: résultat secondaire
APOE ε4 homozygotes	Actifs 136 (15.8%); placebo 132 (15.1%)	Actifs 143 (16.7%); placebo 146 (16.7%)
Caractéristiques spécifiques		Deux populations pour l'analyse principale: 1. Tau faible à modéré 2. Population combinée

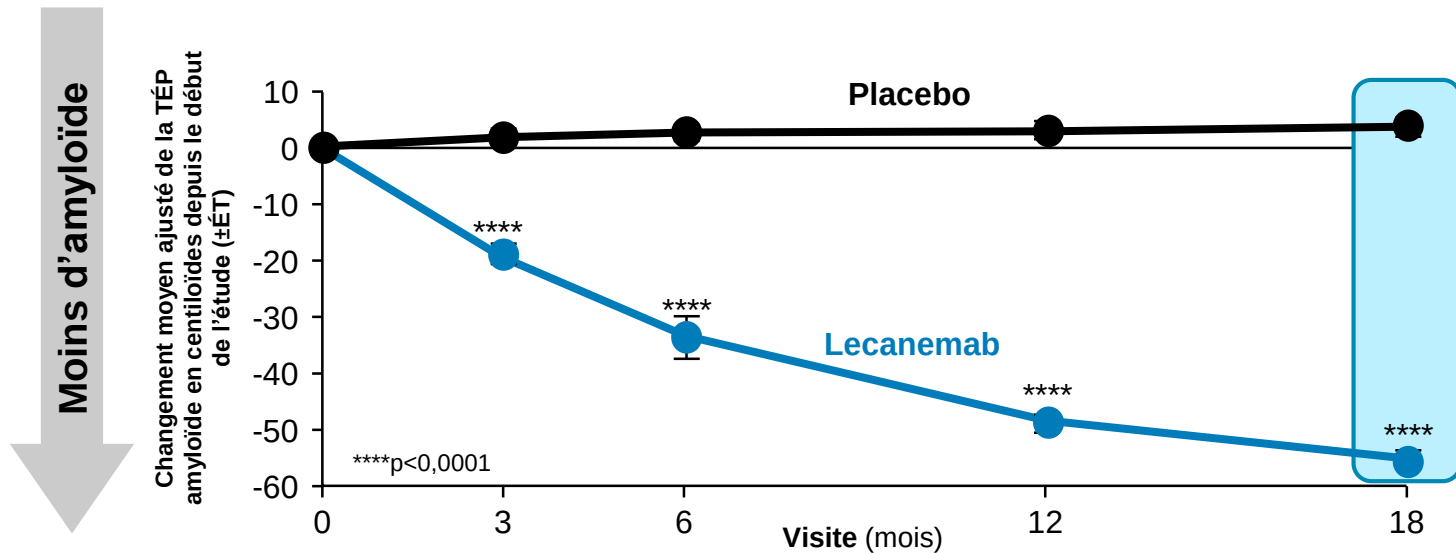
▼ Résultats:

Tous les outcomes rencontrés

Diminuer significativement l'amyloïde

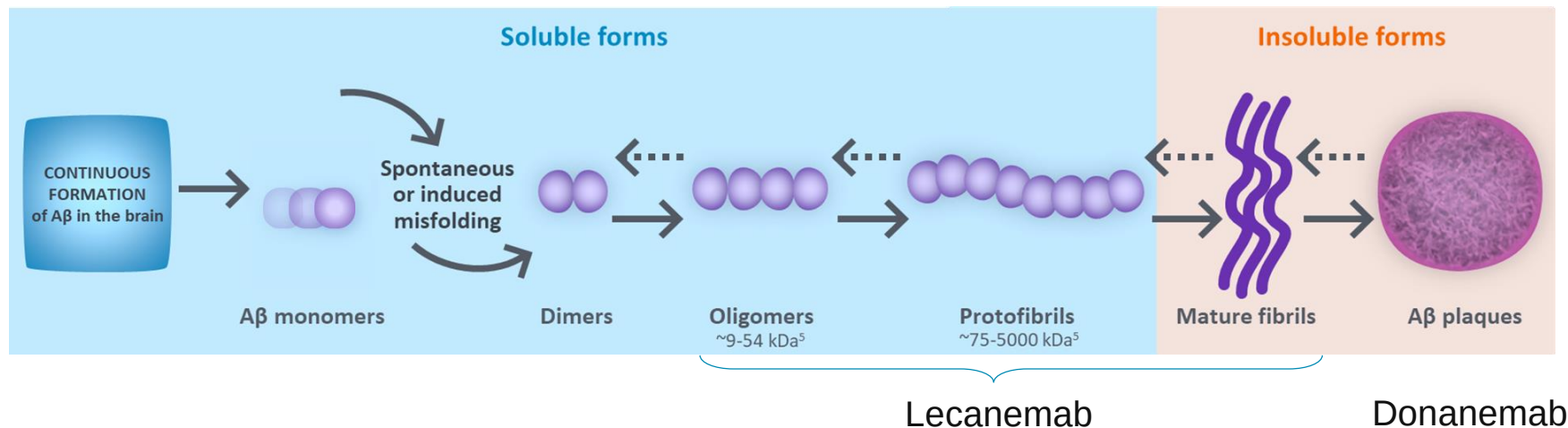
Avoir un impact clinique (cognitif, fonctionnel, aidant)

Impact du médicament sur l'amyloïde



van Dyck et al., NEJM 2023

Impact du médicament sur l'amyloïde



van Dyck et al., NEJM 2023; Sims et al., JAMA 2023

▼ Résultats:

Tous les outcomes rencontrés

Diminuer significativement l'amyloïde

Avoir un impact clinique (cognitif, fonctionnel, aidant)

CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR)

CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR):	0	0.5	1	2	3
---------------------------------	---	-----	---	---	---

	Impairment				
	None 0	Questionable 0.5	Mild 1	Moderate 2	Severe 3
Memory	No memory loss or slight inconsistent forgetfulness	Consistent slight forgetfulness; partial recollection of events; "benign" forgetfulness	Moderate memory loss; more marked for recent events; defect interferes with everyday activities	Severe memory loss; only highly learned material retained; new material rapidly lost	Severe memory loss; only fragments remain
Orientation					
Judgment & Problem Solving					
Community Affairs					
Home and Hobbies	Life at home, hobbies, and intellectual interests well maintained	Life at home, hobbies, and intellectual interests slightly impaired	Mild but definite impairment of function at home; more difficult chores abandoned; more complicated hobbies and interests abandoned	Only simple chores preserved; very restricted interests, poorly maintained	No significant function in home
Personal Care	Fully capable of self-care		Needs prompting	Requires assistance in dressing, hygiene, keeping of personal effects	Requires much help with personal care; frequent incontinence

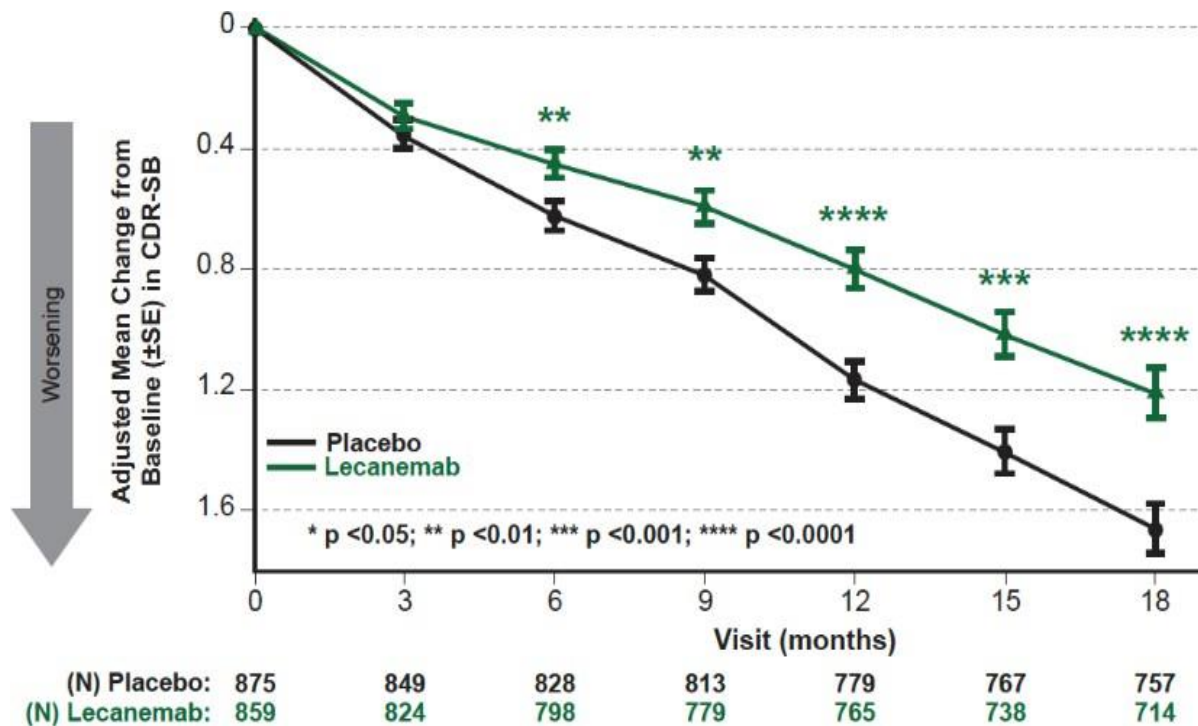
Points importants au CDR-SB

- De **0 à 0,5**: passage de normal à une incapacité légère
- De **0,5 à 1**: passage d'une incapacité légère à une perte d'autonomie

Score only as decline from previous usual level due to cognitive loss, not impairment due to other factors.

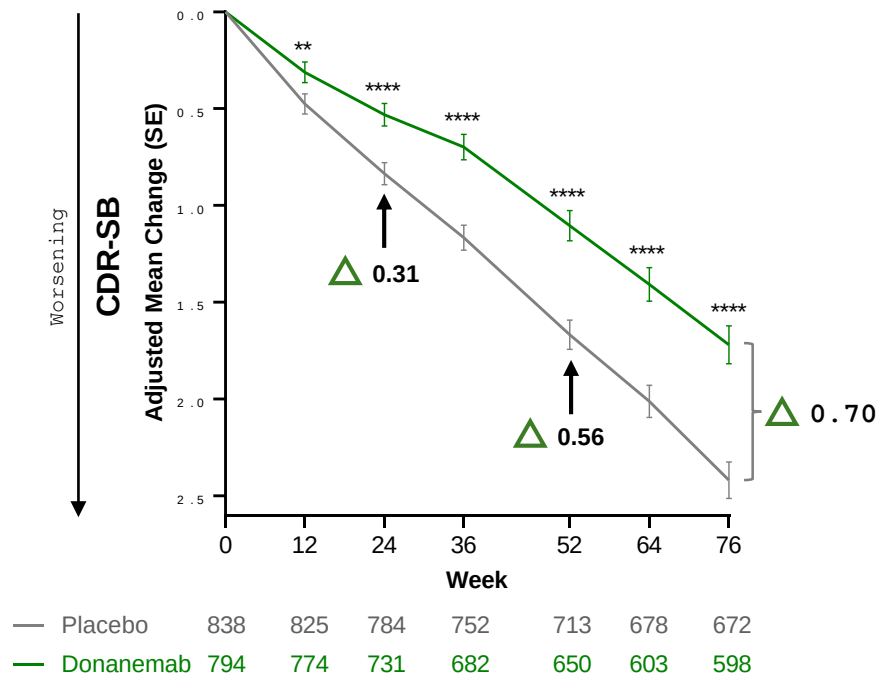
Morris, Neurology 1993

Lecanemab – Clinical Dementia Rating



van Dyck et al., NEJM 2023

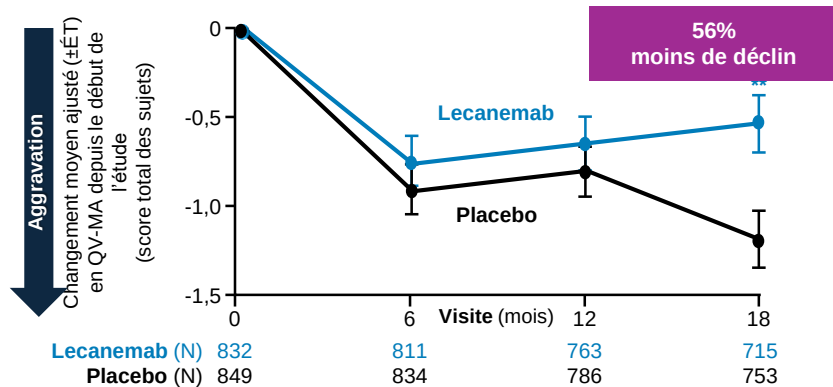
Donanemab – Clinical Dementia Rating



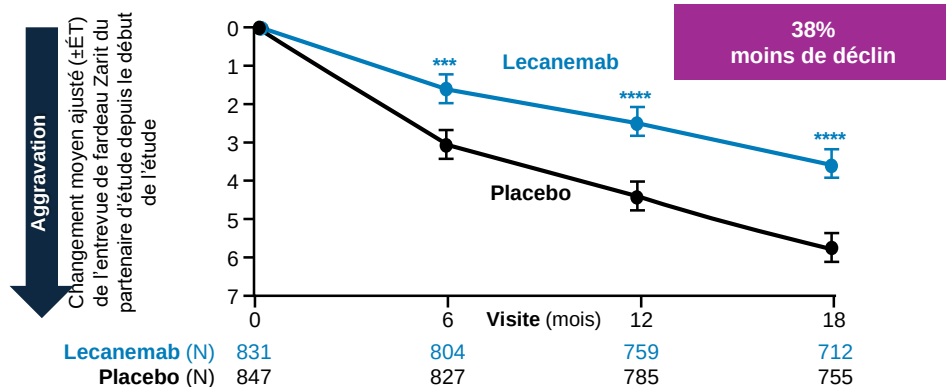
Sims et al., JAMA 2023

Mesures de qualité de vie liées à la santé

Qualité de vie



Fardeau sur le partenaire

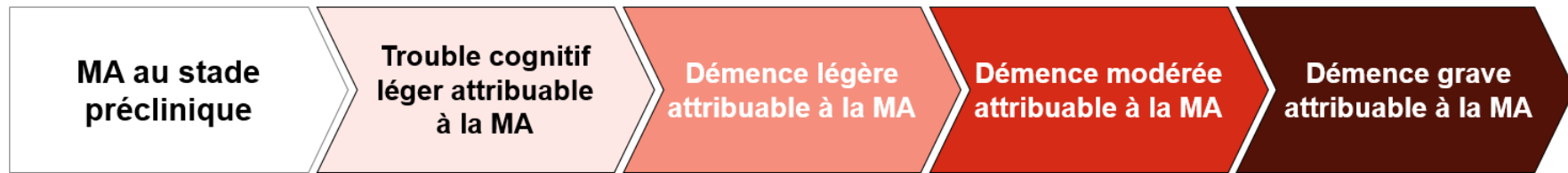


van Dyck et al., NEJM 2023

▼ La qx que plusieurs se posent...

Concrètement, à quoi on peut s'attendre?

Ralentissent la progression vers le prochain stade clinique



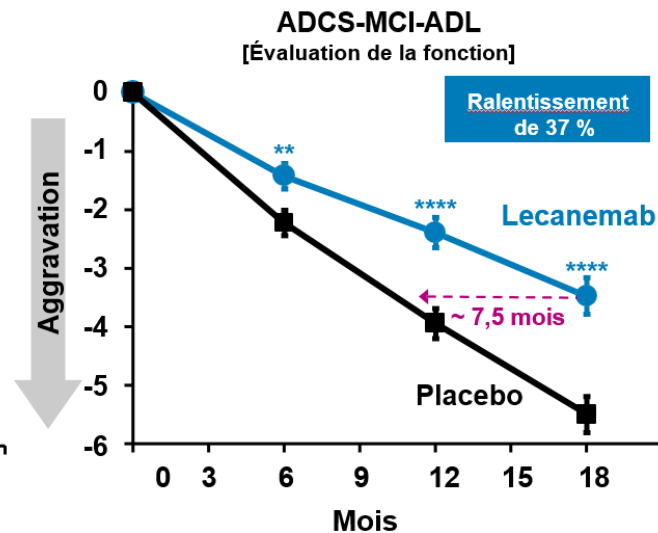
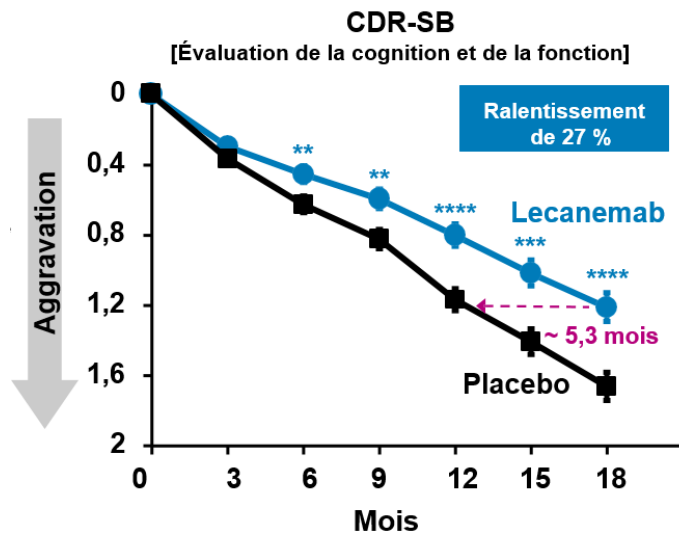
Aucun symptôme, mais présence d'une pathologie amyloïde

Symptômes très légers qui peuvent nuire ou non aux activités quotidiennes

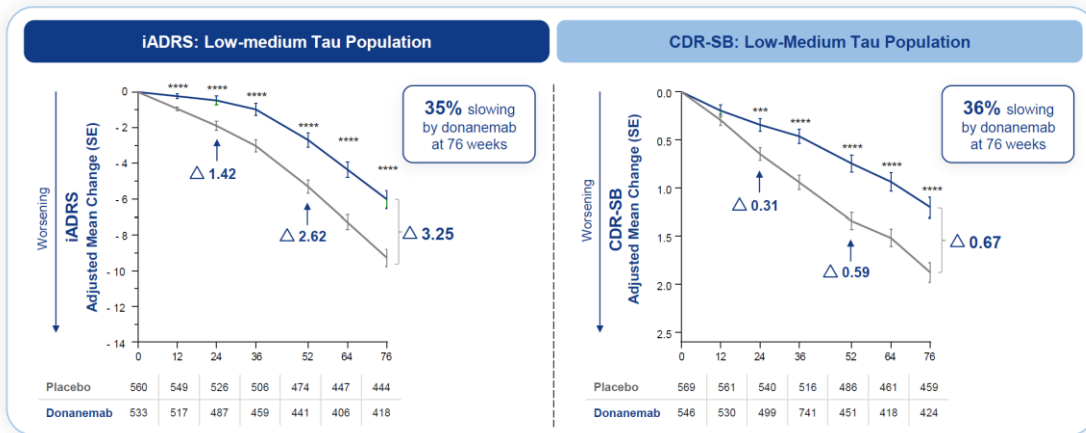
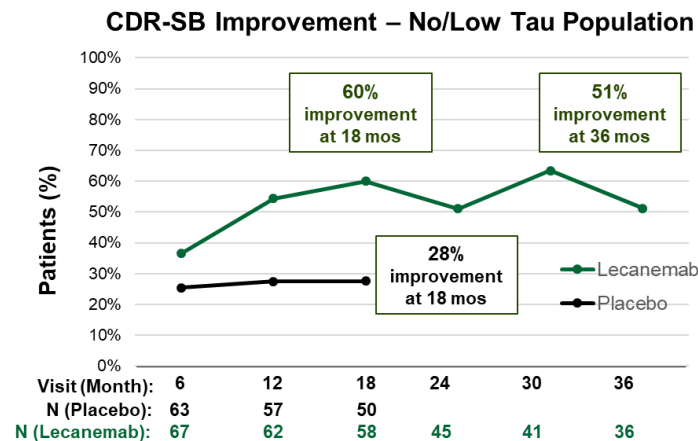
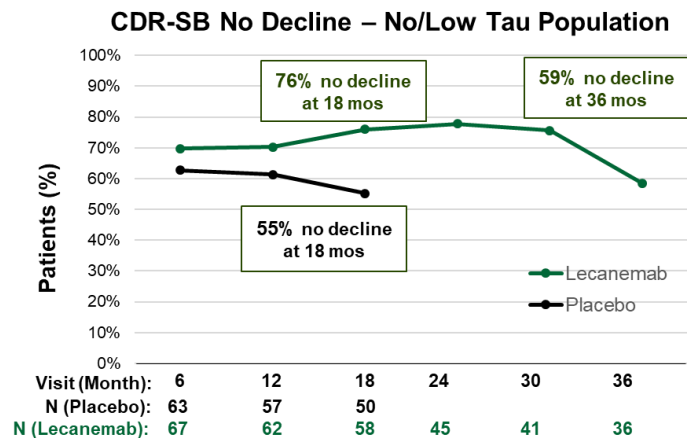
Symptômes qui nuisent à certaines activités quotidiennes

Symptômes qui nuisent à de nombreuses activités quotidiennes

Symptômes qui nuisent à la plupart des activités quotidiennes

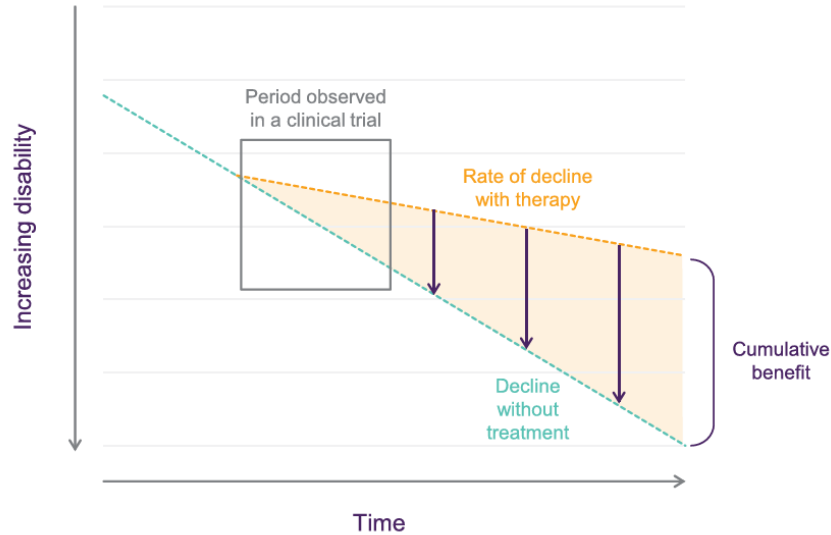


Effets des ac monoclonaux chez les plus légers



van Dyck et al., NEJM 2023; Sims et al., JAMA 2023

▼ Bénéfice cumulatif



Petersen et al., Alz & Dem 2023

Effets secondaires:

Réactions d'infusion, ARIA-E et ARIA-H

Céphalée, confusion, nausée/étourdi, tr équil, cog, visuel;

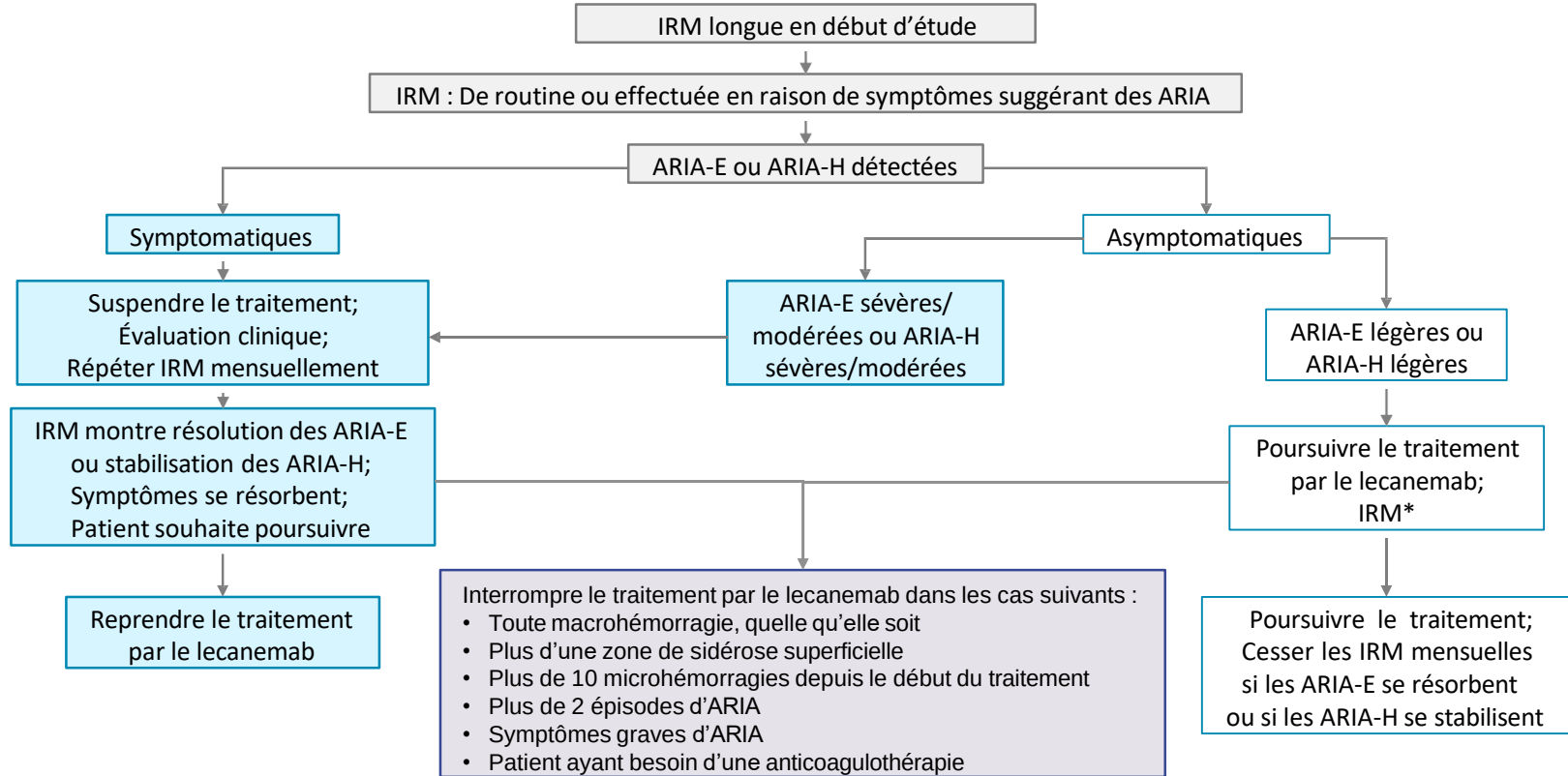
Convulsion/status, déficit focal, encéphalopathie



Infusion-Related Reactions	Lecanemab ³	Donanemab ⁴
Any infusion reaction	26.4% (lecanemab) vs. 7.4% (placebo)	8.7% (donanemab) vs. 0.5% (placebo)
Serious infusion reaction	1.2% (lecanemab) vs. 0% (placebo)	0.4% (donanemab) vs. 0% (placebo)

ARIA type	CLARITY-AD		TRAILBLAZER-ALZ 2	
	Lecanemab	Placebo	Donanemab	Placebo
Any ARIA (-E or -H)	21.5%	9.5%	36.8%	14.9%
ARIA-E (radiological)	12.6%	1.7%	24.0%	1.9%
ARIA-E (symptomatic)	2.8%	0.0%	6.1%	0.1%
ARIA-H (radiological, all types)	17.3%	9.0%	31.4%	13.6%
New microbleeds	14.0%	7.6%	26.8%	12.5%
New superficial siderosis	5.6%	2.3%	15.7%	3.0%
New macrobleeds	0.6%	0.1%	0.4%	0.2%
ARIA-H (symptomatic)	0.7%	0.2%	0.8%	0.2%

Prise en charge des ARIA



Les Ac monoclonaux Lecanemab et Donanemab sont une contre-indication à la thrombolyse

JAMA Neurology | **Original Investigation**

Amyloid-Related Imaging Abnormalities With Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease

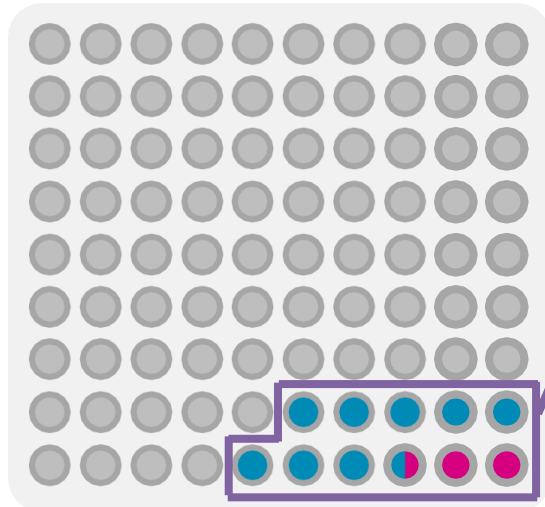
Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 Randomized Clinical Trials

Jennifer A. Zimmer, MD; Paul Ardayfio, PhD; Hong Wang, PhD; Rashna Khanna, MD; Cynthia D. Evans, PhD; Ming Lu, MD; JonDavid Sparks, PhD; Scott Andersen, MS; Steve Lauzon, PhD; Emel Serap Monkul Nery, MD; Chakib Battioui, PhD; Staci E. Engle, PhD; Alessandro Biffi, MD; Diana Svaldi, PhD; Stephen Salloway, MD; Steven M. Greenberg, MD; Reisa A. Sperling, MD; Mark Mintun, MD; Dawn A. Brooks, PhD; John R. Sims, MD

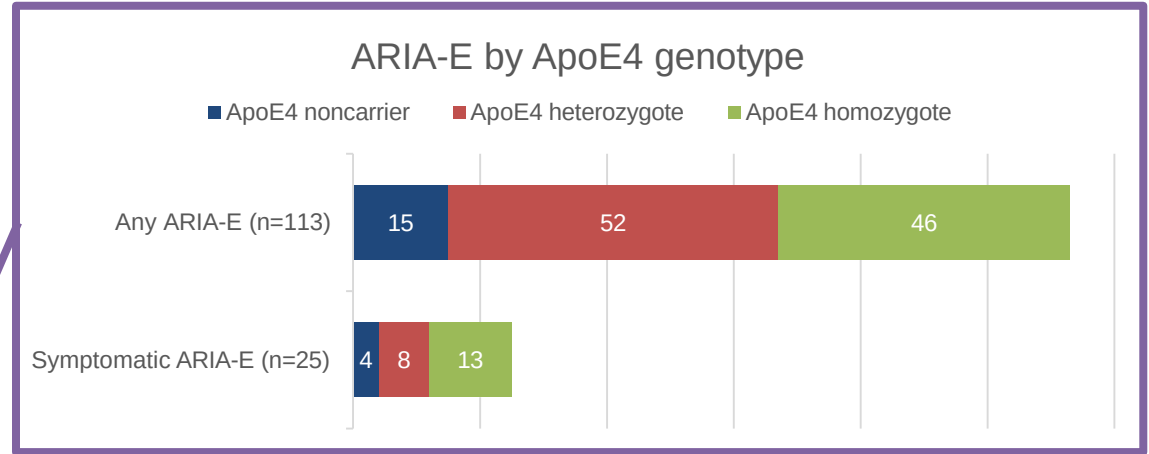
Zimmer et al., JAMA 2025

Porteurs APOE4 homozygotes et incidence des ARIA

Lecanemab patients (n=898)



	No ARIA-E	785 (87.4%)
	Asymptomatic ARIA-E	88 (9.8%)
	Symptomatic ARIA-E	25 (2.8%)



Donanemab – Modified Dosage Titration

Une titration plus lente diminue les taux d'ARIA à 52 sem (24.2 vs 15.6%)

Dose	1	2	3	4	5	6	7
Study Week	0	4	8	12	16	20	24
Standard							
Modified Titration							



=350 mg

Mintun et al., AD/PD Vienna 2025

▼ Objectifs

Mise en contexte

Présenter les 2 nouveaux traitements approuvés par le reste de la planète dans la maladie d'Alzheimer

Défaire quelques mythes

Revoir la séquence de traitement prévue

Real-world evidence

▼ Quelques mythes

On est rendu qu'on veut tx les Alzheimer, voyons donc!

Stades, épidémiologie, contre-indications, durée

Ça vaut tu vraiment la peine, anyway ça guérit pas l'Alzheimer

Retarde de 5-8 mois sur 18 mois = \$\$\$, qualité de vie, fardeau aidant

Quatre IRM de suivi, ça a pas de bons sens...

Protocole 10 min, scoring des ARIA, GBM analogy

En plus ça donne plein d'effets 2nd comme des hémorragies au cerveau

Peu d'effets secondaires sx, éducation

▼ Objectifs

Mise en contexte

Présenter les 2 nouveaux traitements approuvés par le reste de la planète dans la maladie d'Alzheimer

Défaire quelques mythes

Revoir la séquence de traitement prévue

Le bon patient, les biomarqueurs, les IRM, la gestion des perfusions et des effets secondaires, l'arrêt de traitement

Real-world evidence

La séquence prévue

- ✓ F/H entre 55 et 75 ans
- ✓ Plaintes cognitives, voit son MD de famille qui identifie un TCLa à l'histoire et au testing, peu d'impact fonctionnel, demande une IRM cérébrale et le réfère en Clinique de mémoire; en parallèle fait un biomarqueur Alzheimer sérique et l'APOE
- ✓ Discussion en Clinique de mémoire (Éligible? Risques? Attentes? Durée?) avec le patient et l'aidant
- ✓ **Passeport Cognitif**, médicament aux 2 sem ou mois dans cliniques de perfusion ou sc, et 4 IRM ultra-rapide 10 min planifiées d'avance
- ✓ Suivi annuel avec échelles cognitives et fonctionnelles pour évolution – module durée de tx et décision d'arrêt de tx

Real-world evidence

J Prev Alz Dis 2024;
Published online September 3, 2024, <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2024.159>

Original Research

Initial Evidence a Regional

RESEARCH ARTICLE

L.B.E. Shiel
W.Y. Shang

Assessing the progression of disease

Sarah M. Hartz¹ 

Jessica Mozersky³

Research

May 12th 2025

JAMA Neurology | Original Investigation

Lecanemab Treatment in a Specialty Memory Clinic

Madeline Paczynski, PA, MCMSc; Anna Hofmann, MD; Zachary Posey, MA; Maren Gregersen, MD; Michelle Rudman, MD, PhD; Dawn Ellington, RN; Melissa Aldinger, BS; Erik S. Musiek, MD, PhD; David M. Holtzman, MD; Randall J. Bateman, MD; Justin M. Long, MD, PhD; Nupur Ghoshal, MD, PhD; David B. Carr, MD; Alan Dow, MSHA, MBA; Sheyda Namazie-Kummer, MD, MBA; Nayid Jana, BA; Chengjie Xiong, PhD; John C. Morris, MD; Tammie L. S. Benzinger, MD, PhD; Suzanne E. Schindler, MD, PhD; B. Joy Snider, MD, PhD

Appropriate Use Criteria

J Prev Alz Dis 2023;3(10):362-377

Published online March 27, 2023, <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2023.30>

Review

Lecanemab: Appropriate Use Recommendations

J. Cummings¹, L. Apostolova², G.D. Rabinovici³, A. Atri⁴, P. Aisen⁵, S. Greenberg⁶, S. Hendrix⁷, D. Selkoe⁸, M. Weiner⁹, R.C. Petersen¹⁰, S. Salloway¹¹, For the Alzheimer's Disease and Related Disorders Therapeutics Work Group



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tjpad



Special Article

Donanemab: Appropriate use recommendations

G.D. Rabinovici^{a,*}, D.J. Selkoe^b, S.E. Schindler^c, P. Aisen^d, L.G. Apostolova^e, A. Atri^{f,g},
S.M. Greenberg^h, S.B. Hendrixⁱ, R.C. Petersen^j, M. Weiner^k, S. Salloway^{l,1}, J. Cummings^{m,1}

CCNA et INESSS

The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 12 (2025) 100068



Contents lists available at ScienceDirect

The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tjpad



Review

Use of lecanemab and donanemab in the Canadian healthcare system: Evidence, challenges, and areas for future research



Eric E. Smith^{a,*}, Natalie A. Phillips^b, Howard H. Feldman^c, Michael Borrie^d, Aravind Ganesh^a, Alexandre Henri-Bhargava^e, Philippe Desmarais^f, Andrew Frank^g, AmanPreet Badhwar^h, Laura Barlowⁱ, Robert Bartha^d, Sarah Best^d, Jennifer Bethell^j, Jaspreet Bhangu^d, Sandra E. Black^k, Christian Bocti^l, Susan E. Bronskill^m, Amer M. Burhanⁿ, Frederic Calon^o, Richard Camicioli^p, Barry Campbell^q, D. Louis Collins^r, Mahsa Dadar^r, Mari L. DeMarco^s, Simon Ducharme^t, Simon Duchesne^u, Gillian Einstein^v, John D. Fisk^w, Jodie R. Gawryluk^x, Linda Grossman^z, Zahinoor Ismail^a, Inbal Itzhak^y, Manish Joshi^a, Arthur Harrison^z, Edeltraut Kröger^{aa}, Sanjeev Kumar^v, Robert Laforce^u, Krista L. Lancot^{ab}, Meghan Lau^z, Linda Lee^{ac}, Mario Masellis^{ad}, Fadi Massoud^{ae}, Sara B. Mitchell^v, Manuel Montero-Odasso^{aj}, Karen Myers Barnett^z, Haakon B. Nygaardⁱ, Stephen H. Pasternak^{af}, Jody Peters^z, M. Natasha Rajah^{ag}, Julie M. Robillardⁱ, Ken Rockwood^w, Pedro Rosa-Neto^r, Dallas P. Seitz^a, Jean-Paul Soucy^r, Shanna C. Trenaman^{ah}, Cheryl L. Wellington^{ak}, Aicha Zadem^l, Howard Chertkow^{al}, on behalf of the Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging Investigators



État des connaissances

Avril 2025

INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

Nouveaux traitements médicamenteux pour la maladie d'Alzheimer : considérations pour la prise en charge des patients

▼ En terminant

Est-ce que les nouveaux médicaments vont guérir l'Alzheimer: NON

Est-ce qu'il s'agit d'un pas dans la bonne direction: OUI

Est-ce que les données scientifiques et le profil de sécurité sont solides: OUI

Les données USA nous montrent qu'il n'y a pas de risque de paralysie du système

Coûts de la médication: les compagnies peuvent négocier des prix séparés une fois le produit approuvé par Santé Canada

Épargnes significatives à espérer en retardant de 5-8 mois sur 18 mois de traitement la détérioration clinique (demeurer au travail, garder le milieu de vie naturel, diminution du nombre d'hospitalisations et de visites à l'urgence, réduction de la symptomatologie neuropsychiatrique, etc.)

Le maintien dans les 1^{er} stades est crucial pour les patients et les familles et représente une économie de coûts pour notre système de santé et pour la société



cliniquedememoire.ca

RESEARCH ARTICLE

Clinical validation of the PrecivityAD2 blood test: A mass spectrometry-based test with algorithm combining %p-tau217 and A β 42/40 ratio to identify presence of brain amyloid

Matthew R. Meyer¹ | Kristopher M. Kirmess¹ | Stephanie Eastwood¹ |
Traci L. Wente-Roth¹ | Faith Irvin¹ | Mary S. Holubasch¹ | Venky Venkatesh¹ |
Ilana Fogelman¹ | Mark Monane¹ | Lucy Hanna² | Gil D. Rabinovici³ |
Barry A. Siegel⁴ | Rachel A. Whitmer⁵ | Charles Apgar⁶ | Randall J. Bateman⁴ |
David M. Holtzman⁴ | Michael Irizarry⁷ | David Verbel⁷ | Pallavi Sachdev⁷ |
Satoshi Ito⁸ | John Contois¹ | Kevin E. Yarasheski¹ | Joel B. Braunstein¹ |
Philip B. Verghese¹ | Tim West¹ 

▼ Registre des Cliniques de mémoire du Québec (rcmq.online)

 **Registre des Cliniques de Mémoire du Québec**

Accueil Liste des cliniques À propos FAQ Nous joindre Recherche...

Bienvenue sur le Registre des Cliniques de Mémoire du Québec!

Carte des régions administrative du Québec

- 01. Bas-Saint-Laurent (0)
- 02. Saguenay-Lac-Saint-Jean (0)
- 03. [Capitale-Nationale](#) (4)
- 04. [Mauricie](#) (2)
- 05. [Estrie](#) (4)
- 06. [Montréal](#) (6)
- 07. Outaouais (0)
- 08. [Abitibi-Témiscamingue](#) (1)
- 09. Côte-Nord (0)
- 10. Nord-du-Québec (0)
- 11. Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine (0)
- 12. [Chaudière-Appalaches](#) (4)
- 13. Laval (0)
- 14. [Lanaudière](#) (2)
- 15. Laurentides (0)
- 16. [Montérégie](#) (11)
- 17. [Centre-du-Québec](#) (2)

La parenthèse indique le nombre de cliniques dans la région.

