

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1654

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Alix DELAGE

le 17 octobre 2023

**Anticorps monoclonaux anti- β amyloïde dans la maladie
d'Alzheimer : état des lieux du profil de risque à partir
des données publiées et non publiées des essais
cliniques et stratégies de prévention**

Directeurs de thèse : Dr Julien DELRIEU et Dr François MONTASTRUC

JURY

Madame le Professeur Maria SOTO

Monsieur le Professeur Yves ROLLAND

Monsieur le Docteur François MONTASTRUC

Monsieur le Docteur Julien DELRIEU

Présidente

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Anticorps monoclonaux anti- β amyloïde dans la maladie d'Alzheimer: état des lieux du profil de risque à partir des données publiées et non publiées des essais cliniques et stratégies de prévention

RESUME :

Objectif : Etudier le profil de sécurité en compilant les évènements indésirables (EvI) survenus lors des essais cliniques de phase 1, 2 et 3 des anticorps monoclonaux anti- β amyloïde (AcMA) chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Méthode : Nous avons identifié 7 AcMA (aducanumab, lecanemab, gantenerumab, donanemab, bapineuzumab, solanezumab, crenezumab) et 42 essais cliniques publiés ou non. Une analyse descriptive des EvI de phase 1, et des EvI de phases 2 et 3 selon leur gravité a été réalisée, et complétée par une analyse exploratoire (calcul de risques relatifs)

Résultats : 18 404 patients ont été inclus dans le groupe AcMA contre 10 135 dans le groupe placebo. Les patients étaient relativement similaires dans chaque groupe, hormis pour la prise concomitante d'anticholinestérasiques. Dans les études de phase 1, 22.8% des patients sous AcMa ont présenté un ARIA et 12.57% une réaction à la perfusion ou au site d'injection (contre 3.8% et 1.9% sous placebo). Dans les essais de phases 2 et 3, les EvI non graves les plus fréquents étaient de nature psychiatriques, d'états confusionnels, ou d'aggravation de la démence et de troubles de la démarche et de mouvements anormaux. Il y avait 7.74% d'ARIA-E et 9.04% d'ARIA-H dans le groupe AcMA (contre 0.85% et 3.02% dans le groupe placebo). Concernant les EvI graves, il y avait plus de crises comitiales (0.49%, contre 0.32% pour les patients exposés au placebo), de troubles du mouvement, de pancréatites et perforations digestives. 5.14% des patients exposés à un AcMA avaient un ARIA-E (contre 0.62% dans le groupe placebo), et 5.63% un ARIA-H (contre 6.32%). Dans les 2 groupes, environ 30% des patients ont présenté une infection, 10% des céphalées, 5% des étourdissements, 1.7% des fractures. Le risque de développer un ARIA-E serait plus important que celui d'un ARIA-H (RR respectivement à 7,88 [6,75 ;9,2], et 2,05 [1,8 ;2,33]).

TITRE EN ANGLAIS : Anti- β amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer disease : an overview of safety profile from published and unpublished clinical trials, and strategies for prevention

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique - Gériatrie

MOTS-CLÉS : maladie d'Alzheimer, revue systématique, pharmacovigilance, effet indésirable, aducanumab, lecanemab, donanemab, gantenerumab, bapineuzumab, crenezumab, solanezumab, anticorps monoclonal, protéine bêta-amyloïde, ARIA

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de Santé de Toulouse

37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeurs de thèse : Dr Julien DELRIEU et Dr François MONTASTRUC

Département Médecine, Maïeutique et Paramédical
Tableau du personnel hospitalo-universitaire de médecine
2022-2023

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Mario-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Emérites

Professeur BUJAN Louis	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur CHAP Hugues	Professeur MARCHOU Bruno	
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	
Professeur LANG Thierry	Professeur PERRET Bertrand	
Professeur LAROCHE Michel	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LAUQUE Dominique	Professeur SERRE Guy	

FACULTE DE SANTÉ

Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AUSSEL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. MALAUAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie maxillo-faciale
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
Mme BURR-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme NOURHACHEMI Fatemah (C.E)	Gériatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAX Yves	Pédiatrie	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. PARIENTE Jérôme	Neurologie
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PAUL Carlo (C.E)	Dermatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUX Dominique	Néphrologie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
Mme COURTADE SADI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DUCCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	M. SZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugenia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
Mme GOMEZ-BROUCHET Amp-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GROLEAU-RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme GUMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme URC-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie		

P.U. Médecine générale

Mme DUPOUY Julia
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maléutique et Paramédical

P.U. - P.H.
2ème classe

Professeurs Associés

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphaël	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSSSEN WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. BIREBENT Jordan
M. BOYER Pierre
Mme FREYENS Anne
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maieutique et Paramédical

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabella	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annalise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme APNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDI Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. RIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. LAPEBIE François-Xavier	Chirurgie vasculaire
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	M. LEPAGE Benoît	Immunologie et immunochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Céleste	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAURAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabella	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
M. CHICOULEA Bruno
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme DURRIEU Florence
M. GACHIES Hervé
Mme LATROUS Laïla
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle

Remerciements

Aux membres de mon jury, Maria et Yves : merci de m'avoir accompagnée et soutenue pendant mon internat. Vos enseignements et votre bienveillance m'a fait grandir en tant que médecin. Merci de faire l'honneur d'être présents dans mon jury.

A mes directeurs de thèse, François et Julien : merci de votre aide et de vos conseils tout au long de cette longue année de thèse, mais aussi de votre gentillesse et de votre patience. Nos réunions mensuelles en zoom vont me manquer. Je suis heureuse de compter dans mon jury.

A mes chefs Mathieu, Olivier, Hélène, Adelaïde, Bahia, Gabor et Emilie, merci de vos enseignements et votre gentillesse. A l'équipe du CRPV Agnès, Isabelle, Haleh, Margaux, Claire, Maryse, Vanessa et Baptiste, merci pour votre accompagnement dans le monde de la pharmacologie en pleine vaccination covid !

Aux équipes des services qui m'ont accueilli en stage, merci pour votre bienveillance et de votre patience. Je suis toujours venue en stage avec plaisir, grâce à vous.

A mes co-internes de gériatrie Marguerite, Camille, Céline, Julie, Julia, Mélanie, Louise, Jean, Juliette et Edwige, avec qui j'ai noué de belles amitiés et que j'ai toujours plaisir à retrouver pour une soirée verre-tapas-papotage. A mes co-internes du CRPV, Dalilou et Tanguy, internes du côté obscur de la force et Lucas, le meilleure co-interne du monde, merci pour ce semestre inoubliable en pleine vaccination covid ! A mes co-internes de rhumato Morgane, Joséphine, Matthieu, Antoine, Armelle, Guillaume, Mikel et Jérôme : quel super semestre ensemble, agrémenté de verres après le travail. Vous me manquez déjà !

A mes amis Lisa, Adeline, Marie, Julie, FX, Christine, Marion, Sarah, Nicolas, Fabien et Daniela, Cyrille et Marie, Samir et Yasmine, et tous les autres, merci pour les fous rires, les confidences, les soirées jusqu'à pas d'heure, les conseils et toutes les belles choses qui a nourri notre amitié. Vous êtes importants dans ma vie depuis notre rencontre.

A mes amis Morgane et Marine à qui j'ai toujours quelque chose à raconter, Maximilien avec qui j'ai été élue meilleur binôme de l'année, Jocelyn mon trinôme préféré, Aline avec qui j'ai de beaux souvenirs du Vietnam, et Sophie l'experte du mal de Pott du bison. Je vous adore, et je chéris nos souvenirs ensemble et ceux que nous aurons par le futur.

A mes beaux-parents, André et Michèle, merci pour la chaleur de votre accueil à chaque rencontre dans la montagne.

A ma famille si nombreuse, mes oncles et tantes Tata Marie, Jéronele, Tonton Patrick, Tata Laurence, Tonton François, mes cousins Claude, Véronique, Pierre, Julie, Cécile, David, Valentin, Gino, Marie, Louise, Rosie, Clara, Esther, Vincent, et Emma, Olivier, Wiam, Ryna, Lounis, que j'aime tendrement. Grandir avec vous, et garder des liens forts sont une force précieuse.

A mon père, merci de ton soutien dans mes 10 années de sur les bancs de la faculté de médecine.

A ma mère, j'ai réécrit plusieurs fois cette partie, sans succès. Merci de ton amour et de ton soutien depuis toujours.

A mes sœurs, Frédérique et Béatrice, merci d'être là à chaque grande étape de ma vie. Notre complicité est une chance.

A mon amour, Lionel, merci de ton soutien, ton amour depuis ces 14 années de vie commune. Trois lignes ne suffisent pas pour te dire merci pour toutes les choses formidables que tu fais, et pour te dire à quel point je t'aime.

A Samuel et Suzanne, mes amours, mes cœurs chéris, mes rayons de soleil, la vie est merveilleuse depuis que vous êtes nés. Je vous aime.

Sommaire

1	INTRODUCTION	13
2	METHODE.....	16
2.1	STRATEGIE DE RECHERCHE.....	16
2.2	RECUPERATION DES DONNEES.....	16
2.3	ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	17
3	RESULTATS	18
3.1	DIAGRAMME DE FLUX DE RECHERCHE DES ETUDES.....	18
3.2	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	19
3.3	TABLEAU DESCRIPTIF DES EVENEMENTS INDESIRABLES DE PHASE 1	21
3.3.1	<i>Diagramme de flux des patients dans les études de phase 1</i>	<i>21</i>
3.3.2	<i>Description des évènements indésirables dans les études de phase 1</i>	<i>21</i>
3.4	TABLEAU DESCRIPTIF DES EVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS DE PHASES 2 ET 3	23
3.4.1	<i>Diagramme de flux des patients dans les études de phases 2 et 3.....</i>	<i>23</i>
3.4.2	<i>Description des évènements indésirables non graves</i>	<i>23</i>
3.4.3	<i>Description des évènements indésirables graves.....</i>	<i>25</i>
3.5	ANALYSE EXPLORATOIRE	27
4	DISCUSSION.....	29
4.1	DISCUSSION SUR LES STRATEGIES DE PREVENTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES	29
4.2	GESTION DES DONNEES MANQUANTES.....	31
4.3	LIMITES.....	31
5	CONCLUSION.....	33
	BIBLIOGRAPHIE	34
	ANNEXES	38

Liste des abréviations

AcMA : Anticorps monoclonal de la maladie d'Alzheimer
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ARIA : Amyloid-related imaging abnormalities
ARIA-E : Amyloid-related imaging abnormalities-edema
ARIA-H : Amyloid-related imaging abnormalities-Hemorrhage
CDR : Clinical Dementia Rating
CDR-SR : Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes
CT : Clinical trials
DNF : Dégénérescence neurofibrillaire
DOI : Digital object identifier
EMA : European medicines agency
EvI : Evènement indésirable
EvIG : Evènement indésirable grave
EvInG : Evènement indésirable non grave
EudraCT : European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FDA : Federal drug agency
IRM : Imagerie par résonance magnétique
MA : Maladie d'Alzheimer
MMSE : Mini-mental state examination
OLE : Open label extension
PT : Preferred term
SOC : System organ class

1 INTRODUCTION

En 2015, la prévalence de la démence dans le monde était de 47 millions de personnes. L'augmentation de sa prévalence est estimée à 75 millions de personnes en 2030. La maladie d'Alzheimer (MA) en est la cause la plus fréquente et serait à l'origine de 60 à 70% des cas. L'incidence est estimée à presque 10 millions de nouveaux cas par an (1). Les conséquences en lien avec l'évolution au fil du temps sont très impactantes tant pour les malades que pour leurs proches à cause de la perte d'autonomie ou des troubles du comportement. Les soins nécessaires à la prise en charge des malades et de leurs proches sont coûteux (2,3). Les coûts liés à la prise en charge en 2015 étaient évalués à 818 milliards de dollars, et pourraient tripler en 2030 (1).

Il y a donc un enjeu pour trouver le mécanisme étiologique pour proposer un médicament permettant de ralentir l'évolution de la MA. Au niveau cérébral, la MA se définit par 2 lésions anatomopathologiques : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Les plaques amyloïdes sont formées d'agrégats de protéine amyloïde $A\beta_{42}$ extraneuronales, alors que les DNF sont des agrégats intraneuronales de protéines Tau hyperphosphorylées. Il en résulte une mort neuronale, conduisant progressivement aux symptômes de démence. Bien qu'il soit possible que ces 2 lésions ne soient pas responsables de la pathogénicité de la MA, ce sont ces dépôts de protéines anormales qui définissent la MA parmi les autres maladies neurodégénératives (4). Les mécanismes physiopathologiques sont très complexes. Au niveau génétique, il est souvent cité le rôle du gène APOE qui est à fortement associé au risque de survenue de la MA, notamment l'allèle APOE $\epsilon 4$ qui augmente le risque de 3 à 4 fois (5). Depuis plusieurs années, l'hypothèse d'une cascade amyloïde semble la plus privilégiée. Ainsi, la genèse de plaques amyloïdes entraînerait la neurodégénérescence fibrillaire sur la protéine Tau, puis les lésions neuronales (4,6). A l'inverse, des travaux scientifiques suggèrent qu'en éliminant les protéines amyloïdes β (forme oligomérique soluble ou plaque fibrillaire insoluble extracellulaires) par des anticorps monoclonaux, la progression de la maladie pourrait être ralentie. Cette action dans la cascade amyloïde permettrait de réduire le taux de protéines Tau phosphorylées et donc leurs effets sur la neurodégénération (5).

Plusieurs anticorps monoclonaux ont été développés pour cibler la pathologie amyloïde. Le Tableau 1 reprend leurs caractéristiques pharmacodynamiques et leur stade de développement clinique.

Tableau 1 : Caractéristiques pharmacodynamiques et développement clinique des anticorps monoclonaux de la maladie d'Alzheimer

	Crenezumab	Solanezumab	Bapineuzumab	Lecanemab	Aducanumab	Gantenerumab	Donanemab
Sponsor	Roche	Lilly	Pfizer	Eisai	Biogen	Roche	Lilly
Epitope	Mid-domain	Mid-domain	N-Terminus	N-Terminus	N-Terminus	N-Term & Mid	N-Terminus
Origine	Humanisé	Humanisé	Humanisé	Humanisé	Humain	Humain	Humanisé
Isotype	IgG4	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1
Cible amyloïde	Toutes les formes de A β	A β soluble	Toutes les formes de A β	A β proto-fibrillaire	Oligomère et A β fibrillaire	Oligomère et A β fibrillaire	Fibrillaire
Programme/ phase III	CREAD	EXPEDITION Etude A4	-	CLARITY-AD	EMERGE ENGAGE	SCarlet RoAD Marguerite RoAD	TRAILBLAZER-ALZ 2
Statut	Terminé	Terminé	Terminé	Phase OLE en cours	Etudes post-marketing en cours (EMBARK, ENVISION)	Terminée	Plusieurs études sont en cours

Un effet indésirable récurrent a été considéré comme caractéristique de ces AcMA : les ARIA (Amyloid-related imaging abnormalities). Comme leur nom anglais l'indique, ces anomalies vues sur des IRM cérébrales se sont imposées comme étant associées aux médicaments modifiant la composante amyloïde. Ils sont divisés en 2 catégories :

- Les ARIA-E (Amyloid-related imaging abnormalities-edema) correspondent à un œdème cérébral parenchymateux, se traduisant par un hypersignal visible sur la séquence T2 FLAIR à l'IRM.
- Les ARIA-H (Amyloid-related imaging abnormalities-Hemorrhage) correspondent à l'apparition de microhémorragies cérébrales, de dépôts d'hemosidérine superficielle ou de macro-hémorragies cérébrales. Ces lésions sont préférentiellement visibles sur la séquence T2* de l'IRM.

La physiopathologie s'expliquerait par la présence de dépôts de protéines amyloïdes au sein des vaisseaux. Les AcMA, ayant pour rôle d'éliminer les protéines amyloïdes, agiraient également au niveau des vaisseaux, entraînant une extravasation de sang (ARIA-H) ou de plasma (ARIA-E) à travers la paroi du vaisseau. Néanmoins, il existe également des cas d'ARIA apparus spontanément (7).

L'aducanumab est le premier anticorps à montrer de façon significative une réduction du déclin cognitif dans la MA dans l'essai EMERGE (8), mais ces résultats finaux font suite à un arrêt prématuré de l'essai pour futilité (9). En juillet 2021, la FDA accordait l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à l'aducanumab pour les patients atteints de MA à un stade débutant (MCI ou stade léger). Néanmoins, cette annonce a engendré une polémique en lien avec l'intérêt clinique incertain, sur fonds de conflit d'intérêt, et un prix de vente dissuasif (10). Le 17 décembre 2021, l'agence européenne du médicament (EMA) a refusé l'AMM de l'aducanumab du fait d'une balance bénéfices/risques en défaveur du médicament, en argumentant un bénéfice incertain pour les patients

atteint de MA à stade léger et des risques en lien avec l'apparition d'ARIA et le manque de recommandations quant à leur prise en charge (11). Sur recommandations de la FDA, le laboratoire Biogen s'est engagé à réaliser deux essais de phases 3b afin de confirmer sur une plus grande cohorte de patients le bénéfice de l'aducanumab (essai de phase 3b/4 ENVISION - NCT05310071) et d'évaluer la sécurité (essai de phase 3b EMBARK - NCT04241068). ENVISION prévoit de recruter environ 1500 nouveaux patients et d'évaluer l'efficacité de l'aducanumab à une dose de 10mg/kg par mois : il s'agit donc de reproduire les résultats de l'essai EMERGE, notamment chez des sujets afro-américains et hispaniques. Quant à EMBARK, il poursuit le suivi des 2400 patients ayant déjà participé aux phases précédentes, pour évaluer la sécurité à long terme et le profil de risque d'une dose mensuelle de 10mg/kg. Les fins de ces études sont prévues pour 2025 (EMBARK) et 2026 (ENVISION).

Depuis janvier 2023, la FDA a donné une AMM accélérée pour le lecanemab. Une AMM traditionnelle a été accordée en juin 2023. Un dossier d'AMM a été déposé auprès de l'EMA en janvier 2023, est toujours en cours d'instruction en septembre 2023. Parallèlement, le donanemab a reçu une AMM accélérée en janvier 2023, suite à son essai de phase 2 TRAILBLAZER-ALZ qui a montré un ralentissement du déclin cognitif. Les résultats de l'essai de phase 3 TRAILBLAZER-ALZ 2 ont confirmé l'efficacité clinique et devrait vraisemblablement donner lieu à une AMM définitive.

Ces futures commercialisations à grande échelle questionnent quant à la sécurité de leur utilisation et la gestion des effets indésirables, notamment dans l'apparition des ARIA, étant donné que le nombre de patients éligibles est important. Plusieurs autres AcMA ont été déjà évalués mais leur développement s'est arrêté en phase III, pour des raisons de futilité ou absence d'efficacité. Leurs données de sécurité de leurs essais cliniques sont aujourd'hui en accès libre. En particulier, toutes ces études avaient déjà mis en évidence les ARIA. Cet effet indésirable commun et spécifique de ces AcMA nous laisse penser qu'il existe peut-être un effet de classe dans leur profil de sécurité.

Un effet de classe part du principe que deux médicaments ayant une pharmacodynamie similaire (de par leur structure chimique, leur mécanisme d'action et/ou leur indication thérapeutique) peuvent avoir un profil de d'efficacité et de sécurité comparables. Malgré cette notion, il est toujours possible qu'au sein d'une même classe pharmaco-thérapeutique, un ou plusieurs effets indésirables puissent être très spécifiques d'un médicament, et donc ne se retrouvent pour tous les médicaments de cette classe (12).

Le but de cette thèse était de faire un état des lieux du profil de sécurité des AcMA en recensant les données de sécurité des essais cliniques (phases I, II et III) publiées ou non, au moyen d'une revue systématique de la littérature, et de comparer leur fréquence d'apparition par rapport au placebo, et le cas échéant de proposer des stratégies de prise en charge clinique.

2 METHODE

2.1 STRATEGIE DE RECHERCHE

Nous avons suivi les recommandations de la Cochrane Library pour effectuer ce travail (13), et en particulier la section sur les effets indésirables (14).

Nous avons réalisé une recherche structurée pour identifier les anticorps monoclonaux utilisés dans la MA et ciblant les plaques amyloïdes (AcMA) dont le développement clinique a été suffisamment avancé (atteinte de la phase 3). Une fois ces AcMA identifiés, nous avons récupéré les caractéristiques des patients ainsi que les données de sécurité dans les études de phase I, II ou III, avec ou sans comparateur (placebo ou autre AcMA), chez des patients atteints d'une MA (stade MCI ou léger). La recherche s'est arrêtée au 31 juillet 2023.

Nous avons listé les études des différentes phases pour chaque AcMA, et nous avons recherché les caractéristiques des patients et les données de sécurité associées. Nous avons tout d'abord consulté les bases de données réglementaires américaine « Clinical Trials (CT) » (clinicaltrials.gov) et européenne « European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) » (<https://eudract.ema.europa.eu/>), pour laquelle les événements indésirables (EvI) sont renseignés de façon exhaustive. Des recherches additionnelles sur Medline et libre sur internet (incluant le site alzforum.org) ont été effectuées, pour les études référencées sur CT ou EudraCT non renseignées ou pour compléter les données disponibles.

2.2 RECUPERATION DES DONNEES

3 types de données ont été récupérés pour être compilées :

- Les données liées aux études : numéro d'identification de CT ou EudraCT, le numéro d'identification digital (DOI) pour une publication associée, son titre, le nom du 1^o auteur, l'année de publication, la phase, l'AcMA étudié et son comparateur, et la dose utilisée.
- Les caractéristiques des patients par groupe : nombre, âge, sexe, statut APOE4, utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, scores d'évaluation cognitive (MMSE, CDR globale et CDR-SB).
- Le diagramme de flux de chaque étude : nombre de patients, nombre de cas d'EvI, nombre et dénomination des événements indésirables graves (EvIG) et non graves (EvInG), nombre de décès, nombre de patients sortis d'étude à cause d'un EvI dans chaque groupe (AcMA ou placebo).

Un EvI se définit comme toute manifestation nocive survenant chez une personne se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche. Le critère de gravité est retenu si cet événement nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, met en jeu le pronostic vital du patient, entraîne le décès, provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, ou bien pour tout événement médicalement significatif (15).

Nous avons compilé les données dans un tableau Excel, en groupant les informations des patients pour les phases II et III en les séparant en EvIG et EvInG, et l'ensemble des EvI pour les phases I de chaque AcMA (étant donné qu'elles ne séparent pas les EvIG et EvInG).

Initialement codé en terme LLT selon la classification MedDRA, chaque terme d'EvI a été réintégré dans son arborescence d'origine afin de pouvoir décrire au mieux le profil des EvI en partant de sa

discipline médicale (terme SOC) jusqu'au terme préférentiel (terme PT). Nous avons exclu les données qui codaient les EvI uniquement en termes SOC.

2.3 ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES

Les données ont été d'abord prises sur CT et EudraCT. Si les données n'étaient pas renseignées ou incomplètes, nous sommes allées les récupérer sur les publications originales concernant chacun de des AcMA et leurs annexes.

Les caractéristiques des études, des patients et le diagramme de flux des études et des EvI ont été décrites par numération et pourcentages pour les variables qualitatives et par la moyenne pour les variables quantitatives.

Les EvI les plus fréquents ont été décrits par phase et la gravité associée. Le pourcentage a été donné en fonction de l'effectif total dans chaque groupe de patients (placebo ou AcMA).

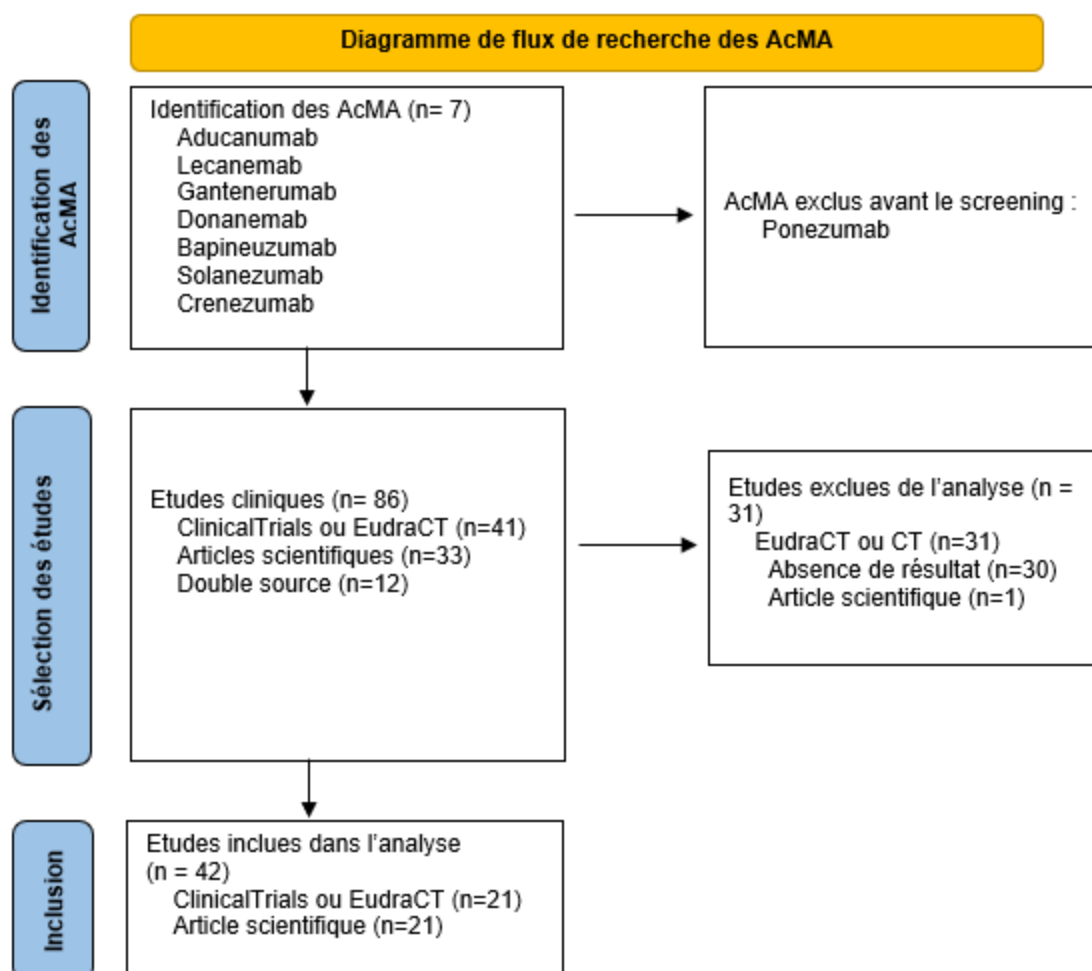
Nous avons effectué des analyses statistiques à titre exploratoire car nous n'avions pas la méthodologie adaptée pour effectuer une méta-analyse : le calcul d'un risque relatif AcMA versus placebo a été calculé pour les EvI les plus fréquents ou les plus cliniquement pertinents, pour l'ensemble des AcMA contre le placebo et pour chaque type d'EvI (EvI de phase 1, EvInG et EvIG de phases 2 et 3), et en fonction de la dose (forte ou faible), avec un intervalle de confiance à 95%, en s'inspirant de la méthode proposée par la Cochrane Library (approche hybride confirmative et exploratoire).

La dose faible ou forte a été définie en fonction des doses choisies en phase III ou en phase OLE ou selon les appellations dans les publications (Tableau 6, en annexe).

3 RESULTATS

3.1 DIAGRAMME DE FLUX DE RECHERCHE DES ETUDES

Figure 1 : Diagramme de flux de recherche des études



Nous avons identifié 7 AcMA dont le développement clinique avait atteint la phase 3 et ayant un profil pharmacodynamique similaire (réduction de la charge amyloïde mesurée sur un examen complémentaire). Il s'agissait de l'aducanumab, du lecanemab, du gantenezumab, du donanemab, du bapineuzumab, du solanezumab, du crenezumab. Nous avons exclu le ponezumab, arrêté en phase 2, car aucun effet n'a pu être montré sur la cognition ou la réduction de la charge amyloïde.

Quatre-vingt-six études ont été trouvées sur les différentes sources (Figure 1 (16)). Seulement 42 avaient des résultats disponibles : 9 uniquement sur les bases de données CT ou EudraCT, 33 via une publication scientifique dont 12 avec des données à la fois sur CT/EudraCT et sur l'article. Nous avons exclu 1 étude sur le bapineuzumab (EudraCT 2011-002133-2) car les données renseignées sur EudraCT ne permettaient pas d'extraire les données de la phase OLE (phase d'intérêt). Pour l'étude Gantenerumab/Solanezumab-P2-DIANTU (17), nous n'avons pas gardé les résultats de CT car ils étaient inexploitable (présentation des SOC uniquement). Nous avons choisi de garder les données de la publication associée. Pour l'étude Solanezumab-P3-EXPEDITION_1 _ET_2 (18), nous avons uniquement gardé les EvI codés en LLT.

Enfin pour 6 EvI, nous avons dû les recoder car le nom n'existait pas dans MedDRA (Tableau 7, en annexe).

Le Tableau 8 (en annexe) présente les caractéristiques des études incluses dans l'analyse.

3.2 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Un total de 28 841 patients a été inclus dans notre travail, avec 10 151 patients sous placebo contre 18 690 ayant été exposé à un AcMA (Tableau 2).

Parmi les patients exposés aux AcMa, 28.2% ont reçu du solanezumab, 21.6% de l'aducanumab, 20.8% du bapineuzumab, 9.6% du crenezumab, 8.1% du lecanemab, 6.4% du gantenerumab et 5.9% du donanemab. Il y avait 48.9% de femmes et 39.5% d'hommes (18% des données manquantes uniquement dans le groupe AcMA). La moyenne des âges était d'environ 70 ans dans les 2 groupes. La proportion de patients porteurs ou non du gène APOE ε4 était similaire dans les 2 groupes (environ 25% de non porteurs et 43% de porteurs, 32% de données manquantes). Les patients prenant un médicament de la MA (inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase ou mémantine) était de 60.3% sous placebo, contre 43.5% sous AcMA.

Concernant l'évaluation cognitive, la moyenne des MMSE était de 22.8 dans le groupe placebo, contre 21.9 dans le groupe des AcMA. Environ 80% des patients ont eu un MMSE, 50% ont eu une évaluation par le score CDR-SB et 30% par le score CDR global dans les 2 groupes. La majorité du score CDR global était à 0.5. La moyenne des scores CDR-SB était de 3.28 dans le groupe placebo, contre 3.17 dans le groupe AcMA.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients

	Placebo	AcMA	Total
Effectif	10151 (35,2%)	18690 (64,8%)	28841
Moyenne des âges	70,2	69,8	69,9
Médiane des âges	70,8	71,4	71,4
<i>Age non connu</i>	0 (0%)	3358 (18%)	3358 (11,6%)
Sexe			
Homme	4455 (43,9%)	6932 (37,1%)	11387 (39,5%)
Femme	5696 (56,1%)	8398 (44,9%)	14094 (48,9%)
<i>Sexe inconnu</i>	0 (0%)	3360 (18%)	3360 (11,7%)
Statut ApoE			
Non porteurs APOEε4	2900 (28,6%)	4244 (22,7%)	7144 (24,8%)
Porteurs APOEε4	4947 (48,7%)	7456 (39,9%)	12420 (43,1%)
Hétérozygotes	2150 (21,2%)	2669 (14,3%)	4819 (16,7%)
Homozygotes	637 (6,3%)	823 (4,4%)	1460 (5,1%)
<i>Statut ApoE4 non connu</i>	2301 (22,7%)	6976 (37,3%)	9277 (32,2%)
Usage de médicaments anticholinestérasiques	6124 (60,3%)	8134 (43,5%)	14258 (49,4%)
<i>Usage de médicaments anticholinestérasiques non connu</i>	4027 (39,7%)	10556 (56,5%)	14583 (50,6%)
Evaluation cognitive			
Moyenne des MMSE	22,8	21,9	22,1
MMSE médiane	22,15	21,6	21,7
Global_CDR_0	26	63	89
Global_CDR_0,5	2576	4022	6598
Global_CDR_1	490	516	1006
Global_CDR_2	25	25	50
CDR-SB moyenne	3,3	3,2	3,2
CDR-SB médiane	3,4	3,17	3,3
<i>MMSE non connu</i>	975 (9,6%)	5188 (27,8%)	6163 (21,4%)
<i>CDR-SB non connue</i>	4790 (47,2%)	11250 (60,2%)	16040 (55,6%)
<i>Global CDR-global non connue</i>	7034 (69,3%)	0 (75,2%)	21098 (73,2%)

3.3 TABLEAU DESCRIPTIF DES EVENEMENTS INDESIRABLES DE PHASE 1

3.3.1 Diagramme de flux des patients dans les études de phase 1

Cinq cent cinquante-sept patients étaient dans le groupe AcMA, contre 158 dans le groupe placebo. 29.4% ont été exposés à l'aducanumab, 17.4% au donanemab, 13.6% au bapineuzumab, 12.9% au lecanemab, 11% au crenezumab, 9% au gantenerumab, et 6.6% au solanezumab. Le nombre de cas était un peu plus élevé dans le groupe AcMA (89.9%). Il y avait 36 EvIG (6.5%) dans le groupe AcMA contre 19 (12%) dans le groupe placebo. 29 patients sont sortis d'étude à cause d'un EvI dans le groupe AcMA contre 5 dans le groupe placebo. La mortalité était similaire dans les 2 groupes.

3.3.2 Description des événements indésirables dans les études de phase 1

Le Tableau 3 reprend la description des principaux EvI (description plus détaillée dans le Tableau 9 en annexe). Par convention le pourcentage le plus élevé est celui dans le groupe AcMA et le plus bas celui dans le groupe placebo, sauf mention contraire. Les EvI pour lesquels la proportion était plus importante dans le groupe placebo n'ont pas été rapportés. Les pourcentages donnés représentent le pourcentage calculé en fonction du nombre total de patients inclus dans chaque groupe.

Les affections vasculaires, neurologiques et les lésions, intoxications et complications d'interventions étaient les 3 SOC les plus fréquents.

Dans les affections vasculaires, 22.8% d'ARIA (ARIA-E et/ou H sans plus de précision) étaient retrouvés contre 3.8% sous placebo. On retrouvait 9.34% d'ARIA-E (contre 0%) et 7.54% d'ARIA-H (contre 3.16%).

Sur le plan dermatologique, 3% des patients présentaient un érythème (contre 0%)

Sur le plan respiratoire, la proportion de patients présentant une toux était similaire entre les 2 groupes (1.26%).

Sur le plan psychiatrique, les troubles de la pensée et de la perception (idées délirantes, hallucinations), et les troubles de l'humeur (irritabilité, colère) et les troubles de l'humeur dépressive étaient respectivement de 0.90%, 0.72% et 0.36% (contre 0%, 0% et 1.27% dans le groupe placebo). L'anxiété (1.97%) était environ 1.5 fois plus dans le groupe placebo.

Sur le plan neurologique, il y avait légèrement plus de céphalées (10.41% contre 8.23%), d'agitation (0.54% contre 0%), d'état confusionnel et délire (0.72% contre 0%) et de troubles de la démarche (0.36% contre 0%). La proportion d'étourdissement était similaire entre les 2 groupes (environ 2.4%)

Sur le plan des affections musculosquelettiques, on retrouvait plus d'arthralgies (1.97% contre 1.27%), et de douleurs du dos (1.44% contre 1.27%), et de fractures (0.72% contre 0.63%).

Sur le plan gastroentérologique, il y avait plus d'augmentation des transaminases (1.62% contre 0%). Il y avait deux fois plus de troubles du transit (diarrhée et constipation) (5.21% contre 2.53%), et un plus de nausées (2.51% contre 1.90%).

Des réactions au site d'injection ou de perfusion étaient très fréquemment retrouvées (12.57% versus 1.90%), essentiellement des érythèmes au site d'injection. Les chutes et les états asthéniques étaient plus importantes dans le groupe placebo (respectivement 2.69% et 2% dans le groupe AcMA).

Tableau 3 : Principaux événements indésirables des essais de phase I des AcMA

	AcMa	Placebo
Effectif total	557 (100%)	158 (100%)
Vascular disorders	138 (24,78%)	12 (7,59%)
Amyloid related imaging abnormalities	47 (8,44%)	2 (1,27%)
Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion	34 (6,1%)	0 (0%)
Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits	17 (3,05%)	4 (2,53%)
Cerebral microhaemorrhage	14 (2,51%)	1 (0,63%)
Nervous system disorders	120 (21,54%)	25 (15,82%)
Headaches	58 (10,41%)	13 (8,23%)
Dizziness	13 (2,33%)	4 (2,53%)
Agitation	3 (0,54%)	0 (0%)
Confusional state	3 (0,54%)	0 (0%)
Gait disturbance	2 (0,36%)	0 (0%)
Vasogenic cerebral oedema	18 (3,23%)	0 (0%)
Superficial siderosis of central nervous system	11 (1,97%)	0 (0%)
Mental impairment disorders	1 (0,18%)	0 (0%)
Administration site reactions	70 (12,57%)	3 (1,9%)
Fall	15 (2,69%)	8 (5,06%)
Infections and infestations	78 (14%)	24 (15,19%)
Nasopharyngitis	11 (1,97%)	2 (1,27%)
Pneumonia	5 (0,9%)	0 (0%)
Gastrointestinal disorders	58 (10,41%)	14 (8,86%)
Diarrhoea	20 (3,59%)	4 (2,53%)
Constipation	8 (1,44%)	0 (0%)
Nausea	14 (2,51%)	3 (1,9%)
Vomiting	7 (1,26%)	2 (1,27%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	37 (6,64%)	8 (5,06%)
Fractures	4 (0,72%)	1 (0,63%)
Psychiatric disorders	23 (4,13%)	7 (4,43%)
Anxiety	11 (1,97%)	5 (3,16%)
Disturbances in thinking and perception	5 (0,9%)	0 (0%)
Mood disorders and disturbances NEC	4 (0,72%)	0 (0%)
Depressed mood disorders and disturbances	2 (0,36%)	2 (1,27%)
Delirium	1 (0,18%)	0 (0%)
Cough	7 (1,26%)	2 (1,27%)

Le pourcentage d'infections était d'environ 13% dans les 2 groupes. On ne mettait pas en évidence différence selon le type d'infections (viral, fongiques ou non spécifiée) hormis pour la rhinopharyngite (1.97% contre 1.27%) et la pneumonie (0.9% contre 0%).

Dans les autres SOC, aucune différence notable entre les 2 groupes n'était rapportée.

3.4 TABLEAU DESCRIPTIF DES EVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS DE PHASES 2 ET 3

3.4.1 Diagramme de flux des patients dans les études de phases 2 et 3

Dix-huit mille quatre cent quatre patients ont été inclus dans le groupe AcMA, contre 10 135 dans le groupe placebo. Parmi les patients exposés aux AcMa, 28.4% ont été exposés au solanezumab, 21.2% au bapineuzumab, 21% à l'aducanumab, 9.4% au crenezumab, 8.2% au lecanemab, 6.3% au gantenerumab, et 5.4% au donanemab. Il y avait 7 350 cas d'EvI dans le groupe placebo, et 13 145 dans le groupe AcMA : la proportion était similaire (environ 72%) pour les groupes, mais la répartition selon l'AcMA allait de 54.4% à 102% de l'effectif total. Le nombre d'EvIG était similaire entre les 2 groupes (un peu moins de 20%) mais variait selon les études entre 12.1% et 24.4% au sein de chaque groupe d'AcMA. Le taux de patients sortis d'étude pour EvI était similaire entre les 2 groupes (environ 5%). 165 patients (1.6%) sont décédés dans le groupe placebo, contre 245 (1.3%) dans le groupe AcMA.

3.4.2 Description des évènements indésirables non graves

Les lésions, intoxications et complications d'interventions, les affections neurologiques et les infections étaient les SOC les plus fréquents.

Le Tableau 4 reprend les résultats principaux (description plus détaillée dans le Tableau 10 en annexe)

Tableau 4 : Principaux événements indésirables non graves dans les essais de phase 2 et 3

	AcMA	Placebo
Effectif total	18404 (100%)	10135 (100%)
Injection site reaction	1700 (9,24%)	287 (2,83%)
Fall	1678 (9,12%)	801 (7,9%)
Nervous system disorders	3216 (17,47%)	1360 (13,42%)
Headaches	1323 (7,19%)	715 (7,05%)
Dizziness	695 (3,78%)	351 (3,46%)
Agitation	183 (0,99%)	105 (1,04%)
Confusional state	112 (0,61%)	23 (0,23%)
Gait disturbance	13 (0,07%)	0 (0%)
Sleep disturbances	147 (0,8%)	91 (0,9%)
Mental impairment disorders	28 (0,15%)	3 (0,03%)
Movement disorders	20 (0,11%)	3 (0,03%)
Seizures	1 (0,01%)	0 (0%)
Infections and infestations	3078 (16,72%)	1570 (15,49%)
Vascular disorders	3057 (16,61%)	676 (6,67%)
ARIA-E	1426 (7,75%)	86 (0,85%)
All type of ARIA-H	1664 (9,04%)	306 (3,02%)
Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and hemosiderin deposits	845 (4,59%)	166 (1,64%)
Cerebral microhaemorrhage	429 (2,33%)	112 (1,11%)
Cerebellar microhaemorrhage	3 (0,02%)	0 (0%)
Superficial siderosis of central nervous system	387 (2,1%)	28 (0,28%)
Gastrointestinal disorders	1342 (7,29%)	593 (5,85%)
Diarrhoea	612 (3,33%)	245 (2,42%)
Nausea	345 (1,87%)	165 (1,63%)
Vomiting	190 (1,03%)	87 (0,86%)
Psychiatric disorders	1096 (5,96%)	528 (5,21%)
Anxiety	583 (3,17%)	280 (2,76%)
Depressed mood disorders and disturbances	448 (2,43%)	230 (2,27%)
Disturbances in thinking and perception (delusion or hallucinations)	40 (0,22%)	6 (0,06%)
Cough	438 (2,38%)	209 (2,06%)
Infusion related reaction	32 (0,17%)	0 (0%)
Cataract	18 (0,1%)	0 (0%)

En ce qui concerne l'état général, les patients présentaient plus souvent de la fièvre (0.12%, contre 0.07%), des problèmes allergiques (0.23%), et notamment des réactions à la perfusion (0.17%), mais aussi des réactions au site d'injection (9.58%, contre 2.93%). Il y avait également plus de chutes (9.12%, contre 7.90%)

Concernant les infections, 16.72% des patients ont présenté une infection (contre 15.59% dans le groupe placebo). Lors que l'agent pathogène était identifié, il y avait plus d'infections virales (0.77%, notamment par le viral de la grippe), mais pas plus d'infections bactériennes ou fongiques. Lorsque le pathogène était inconnu, il y avait plus d'infections des voies respiratoires hautes et basses, et des voies urinaires (respectivement 9.92% (contre 9.39%), 0.96% (contre 0.88%) et 4.92% (contre 4.73%).

Dans les affections du système nerveux central, le pourcentage était similaire dans les 2 groupes pour les céphalées, étourdissements et agitation (respectivement environ 7%, 3.6%, et 1%). Il y avait plus d'états confusionnels, de déficiences mentales (codage fréquemment utilisé pour coder l'aggravation de la démence) et de troubles de la démarche, respectivement à 0.67%, 0.15%, et 0.07% (contre 0.23%, 0.03% et 0%).

En ce qui concerne les ARIA, 7.74% des patients ont eu un ARIA-E et 9.04% un ARIA-H (contre respectivement 0.85% et 3.02%). La répartition entre microhémorragies et hémosidérose superficielle était similaire aux alentours de 2% chacun, et l'ARIA-H-microhémorragie et hémosidérose était de 4.59%.

Au sein des affections psychiatriques, il y avait plus d'anxiété (3.17% contre 2.76%), de troubles de l'humeur dépressive (2.43% contre 2.27%), et des troubles de la pensée et de la perception (0.22% contre 0.06%).

Concernant les affections gastrointestinales, les diarrhées étaient plus importantes dans le groupe AcMA (3.33% contre 2.42%), ainsi que les nausées et vomissements (1.87% contre 1.63%).

Sur le plan des affections rénales et urinaires, il y avait plus de problèmes d'incontinence urinaire (0.12% contre 0.04%).

Sur le plan respiratoire, 2.38% des patients ont présenté une toux (contre 2.06% sous placebo).

Sur le plan dermatologique, il y avait plus de lésions cutanées à type d'abrasion et lacération (0.45% contre 0.11%).

En ce qui concernent les affections vasculaires, il y avait plus de contusions (1.58% contre 1.12%).

Au niveau des affections ophtalmologiques, 0.1% des patients ont présenté une cataracte (contre 0%).

3.4.3 Description des évènements indésirables graves

Les affections vasculaires, les affections neurologiques et les infections étaient les 3 SOC les plus fréquents.

Le Tableau 5 reprend les principaux résultats des EvIG (description plus détaillée dans le Tableau 11 en annexe)

Tableau 5 : Principaux événements indésirables graves des essais de phases 2 et 3

	AcMA	Placebo
Effectif total	18404 (100%)	10135 (100%)
Vascular disorders	2778 (15.1%)	1448 (14.29%)
Aneurysms and artery dissections	16 (0,09%)	6 (0,06%)
Cerebrovascular and spinal necrosis and vascular insufficiency (including cerebral infarction)	91 (0,49%)	56 (0,55%)
Coronary necrosis and vascular insufficiency (including myocardial infarction)	70 (0,38%)	53 (0,52%)
Embolism and thrombosis	86 (0,47%)	36 (0,36%)
Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits	792 (4,3%)	494 (4,87%)
Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion	788 (4,28%)	63 (0,62%)
Infections and infestations	1923 (10,45%)	1675 (16,53%)
Nervous system disorders	1656 (9%)	1053 (10,39%)
Superficial siderosis of central nervous system	139 (0,76%)	54 (0,53%)
Headaches	526 (2,86%)	386 (3,81%)
Vasogenic cerebral oedema	159 (0,86%)	18 (0,18%)
Mental impairment disorders	110 (0,6%)	59 (0,58%)
Movement disorders (incl parkinsonism)	10 (0,05%)	3 (0,03%)
Dizziness	249 (1,35%)	219 (2,16%)
Agitation	91 (0,49%)	77 (0,76%)
Gait disturbance	14 (0,08%)	8 (0,08%)
Disorientation	3 (0,02%)	2 (0,02%)
Confusional state	66 (0,36%)	36 (0,36%)
Seizures	90 (0,49%)	32 (0,32%)
Fractures	299 (1,62%)	188 (1,85%)
Administration site reactions	48 (0,26%)	18 (0,18%)
Fall	686 (3,73%)	554 (5,47%)
Gastrointestinal disorders	665 (3,61%)	584 (5,76%)
Abdominal hernias and other abdominal wall conditions	27 (0,15%)	12 (0,12%)
Exocrine pancreas conditions	24 (0,13%)	6 (0,06%)
Gastrointestinal inflammatory conditions	17 (0,09%)	4 (0,04%)
Gastrointestinal ulceration and perforation	33 (0,18%)	9 (0,09%)
Cardiac disorders	552 (3%)	374 (3,69%)
Coronary artery disorders	83 (0,45%)	38 (0,37%)
Psychiatric disorders	458 (2,49%)	383 (3,78%)
Anxiety disorders and symptoms	205 (1,11%)	172 (1,7%)
Deliria (including confusion)	24 (0,13%)	19 (0,19%)
Depressed mood disorders and disturbances	133 (0,72%)	111 (1,1%)
Disturbances in thinking and perception	14 (0,08%)	9 (0,09%)
Infusion related reaction	332 (1,8%)	74 (0,73%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	355 (1,93%)	260 (2,57%)
Cerebral haemosiderin deposition	5 (0,03%)	1 (0,01%)
Retinal detachment	5 (0,03%)	1 (0,01%)
Urolithiasis	19 (0,1%)	7 (0,07%)

Dans les affections vasculaires, il y avait 0.09% d'anévrismes et de dissections artérielles (contre 0.06%), 0.47% d'embolies et de thromboses (contre 0.36%).

Concernant les ARIA, il y avait 0.86 % d'œdème vasogénique cérébral (contre 0.18%) et 4.28% d'ARIA-E (contre 0.62%), soit un total cumulé d'ARIA-E de 5.14% (contre 0.8%). Concernant les ARIA-H, il y avait 0.54% de microhémorragies cérébrales, 4.30% d'ARIA-H-microhémorragie et dépôts d'hémosidérose, 0.76% de sidérose superficielle du SNC, et 0.03% de dépôts d'hémosidérine cérébrale, soit un total de 5.63% % d'ARIA-H (contre 6.32%).

Il y avait 16.53% d'infections dans le groupe placebo, contre 10.45% dans le groupe AcMA. Il n'y avait de différence entre les deux groupes en fonction du type de germes.

Parmi les affections neurologiques, les convulsions étaient plus importantes dans le groupe AcMA, ainsi que les troubles du mouvement (respectivement de 0.49% et 0.05%, contre 0.32% et 0.03%). La répartition entre les deux groupes était similaire voire supérieure dans le groupe placebo pour les étourdissements, l'agitation, les troubles de la démarche, les états confusionnels. De même pour les céphalées et les déficiences mentales (incluant l'aggravation de la démence).

Les réactions au site d'injection étaient plus nombreuses dans le groupe AcMA (0.26% contre 0.18%), ainsi que les réactions à la perfusion (1.80% contre 0.73%).

Sur le plan gastroentérologique, il y avait plus d'hernies abdominales (0.15% contre 0.12%), de pancréatites aiguës (0.13% contre 0.06%), d'affections inflammatoires gastro-intestinales et d'ulcérations et perforations gastro-intestinales (notamment gastriques, duodénales et intestinales), respectivement à 0.15%, 0.13%, 0.09% et 0.18%.

Il y avait plus troubles ischémiques d'origine coronarienne (0.45% contre 0.37%).

Parmi les tumeurs bénignes et malignes, si le pourcentage total était inférieur dans le groupe AcMA, on pouvait observer un taux légèrement plus important de cancers du sein (0.17% contre 0.15%), ainsi que de cancers du pancréas (0.07% contre 0.01%) et de métastases (0.06% contre 0.04%). De même pour les tumeurs et hypertrophies prostatiques dont la fréquence était de 0.08% (contre 0.04%)

En ce qui concerne les affections respiratoires, il y avait plus de troubles bronchiques (à type de BPCO et asthme) à 0.123% contre 0.08%, et de pneumothorax (0.11% contre 0.06%).

Du point de vue oculaire, la fréquence des décollements de rétine était à 0.03% (contre 0.01%).

Dans les affections rénales, il y avait plus d'urolithiases (0.10% contre 0.07%)

Les problèmes liés aux produits étaient de 0.04% dans le groupe AcMA contre 0.01% sous placebo.

Pour les autres EIG, il n'y avait pas de pourcentage supérieur dans le groupe AcMA, et notamment pour les fractures, et les chutes ou les affections psychiatriques.

3.5 ANALYSE EXPLORATOIRE

Nous avons poolé le résultat de toutes les études pour voir la tendance du profil de risque (Tableau 12). Dans les 2 groupes, environ 30% des patients ont présenté une infection, 13% des chutes, 10% des céphalées, 8% un trouble psychiatrique, 5% des étourdissements, 1.7% des fractures.

Sur le plan neurologique, 26.3% des patients ont eu un EvI dans le groupe AcMA contre 23.6% dans le groupe placebo. Il y a ainsi 10 fois plus d'ARIA-E et environ 1.5 fois plus d'ARIA-H. Parmi les

ARIA, plus de 60% des cas n'étaient pas considérés comme des EvI graves. Les hémorragies du SNC étaient à 3.49% (contre 2.56%).

Il y avait 1.08% de confusion (contre 0.76%) et 0.48% de convulsions (contre 0.31%). Les troubles de la démarche, troubles du mouvement étaient chacun aux alentours de 0.15% (contre 0.08% pour chacun dans le groupe placebo).

Si environ 8% des patients dans les 2 groupes ont présenté un évènement psychiatrique, l'analyse poolée montre une différence dans la répartition de la fréquence des EvI dans le groupe AcMA. Les troubles de la pensée et de la perception étaient 2 fois plus importants dans le groupe AcMA (0.31% contre 0.15%). L'anxiété et les troubles de l'humeur dépressive étaient aux alentours d'1% dans les 2 groupes. Près de 70% des EvI psychiatriques ont été considérés comme non graves.

Ces analyses poolées descriptives ont permis de calculer le risque relatif entre les AcMA et placebo, à titre exploratoire. Le Tableau 13 présente ces résultats.

Les réactions au site d'injection ont un RR à 3.26 [2,89 ;3,68] et les réactions à la perfusion un RR à 2.67 [2,08 ;3,42], et il pourrait y avoir une relation dose-effet.

Parmi les EI neuropsychiatriques, les convulsions et les troubles de la pensée et de la perception (à type d'idées délirantes ou hallucinations) et les états confusionnels ont un RR significatif respectivement à 1,54 [1,03 ;2,3], 2,14 [1,21 ;3,77] et 1,42 [1,1 ;1,84], sans relation dose-effet.

Les hémorragies du système nerveux auraient un RR à 1,36 [1,18 ;1,57], sans relation dose-effet, mais seraient plus susceptibles d'être non graves. Il pourrait y avoir une tendance à une majoration d'avoir un évènement thrombotique (dont embolie pulmonaire) de part un RR à 1,31 [0,89 ;1,93]. Par contre, le risque de présenter un AVC ischémique ne semble pas majoré par l'exposition à un AcMA (RR 0.9 [0.68 ;1.2])

En ce qui concerne les ARIA, le risque de développer un ARIA-E serait plus important que celui d'un ARIA-H (RR respectivement à 7,85 [6,73 ;9,16], et 1,56 [1,45 ;1,67]). Il ne semble pas y avoir de relation dose-effet, et il y aurait plus de chance de développer un cas non grave.

Le risque d'avoir une fracture, de développer une cataracte, de chuter ou d'avoir une syncope ou une présyncope ne semble pas être majoré lors de l'exposition à un AcMA. Il pourrait y avoir une tendance à l'augmentation des pancréatites et des perforations digestives sous AcMA, mais les RR n'étaient pas significatifs (RR respectivement à 1.99 [0.81 ;4.91] et 1,99 [0,95 ;4,16]).

4 DISCUSSION

4.1 DISCUSSION SUR LES STRATEGIES DE PREVENTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

Nous avons inclus 41 études qui concernaient 7 AcMA (solanezumab, aducanumab, bapineuzumab, crenezumab, lecanemab, gantenerumab, donanemab). Dix mille deux cents quatre-vingt-treize patients étaient sous placebo contre 18 961 exposés à un AcMA. Les deux groupes étaient relativement similaires, hormis la prise d'un médicament concomitant de la MA (inhibiteurs de l'acétylcholine estérase ou mémantine), et la moyenne des MMSE (22.8 dans le groupe placebo, contre 21.9 dans le groupe des AcMA). Il y avait plus de données manquantes dans le groupe AcMA.

Notre étude a pu dessiner le profil de risque des AcMA : les **ARIA** sont au premier plan. Notre analyse exploratoire a révélé un risque plus important de développer un ARIA-E ou ARIA-H lors d'une exposition à un AcMA (RR respectivement à 7,85 [6,73 ;9,16], et 1,56 [1,45 ;1,67]), sans notion de relation dose-effet. Bien que nous n'ayons pas la méthodologie adaptée à faire une méta-analyse, ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature. Jeremic et al (19) ont trouvé un RR de 10.22 [8.18 ;12,76] pour l'ensemble des ARIA-E, mais les analyses étaient restreintes à 4 AcMA (bapineuzumab, lecanemab, aducanumab et solanezumab). Lacorte et al (20) a trouvé un risque relatif similaire à 10.65 [8.18 ;13.87] en incluant en plus le ponezumab et AAB-003. Concernant le risque d'ARIA-H, elle retrouvait un RR à 1.75 [1.52; 2.01]. Nous n'avons pas pu prendre en compte le statut APOE4, mais Lacorte et al a mis en évidence des différences selon le statut. Concernant les ARIA-E, le RR pour les porteurs est de 13.47 [8.18 ;22.17] contre 12.10 [6.00 ;24.41] pour les non porteurs. Pour les ARIA-H, le RR est de 1.50 [1.05 ;2.15] pour les porteurs APOE4, contre 2.18 [0.85 ;5.56] pour les non porteurs. Ces résultats suggèrent que le risque de développer un ARIA-E est plus important pour les porteurs APOE4, alors que celui de développer un ARIA-H est plus important pour les non porteurs, en comparaison avec le placebo.

Aucun suivi n'a été assez loin pour évaluer le devenir des patients ayant présenté un ARIA. L'étude de Joseph-Mathurin et al (21) a montré que la présence de microhémorragies chez des patients atteint d'une forme génétique de MA augmentait au fil du temps, et prédisait un déclin cognitif plus rapide au score CDR. Mais les patients étaient porteurs d'autres mutations que celle d'APOE4, et avaient plus de comorbidités que le groupe des non porteurs. Les facteurs de risque associés étaient une hypertension artérielle, une angiopathie amyloïde, et la présence antérieure de microhémorragies. Si les ARIA sont pour la plupart asymptomatiques et résolutifs, leur effet à long terme sur la cognition n'est pas connu.

Nos résultats suggèrent une possible relation dose-effet dans la survenue des ARIA. Mais en pratique clinique, la diminution de dose de l'AcMA pourrait ne pas apporter de bénéfice sur la réduction du déclin cognitif (22), tout en exposant les patients au risque d'ARIA.

Les autres facteurs de risque de survenue d'ARIA sont des lésions préexistantes au niveau cérébral, risquant de se majorer avec l'exposition à l'AcMA (entre autres, plus de 4 microhémorragies, une macrohémorragie, une aire de sidérose superficielle, des signes d'œdème vasogénique cérébral). Ce sont d'ailleurs des causes d'exclusion des essais cliniques et des recommandations de prescription pour le lecanemab (23) et l'aducanumab (24).

Les symptômes les plus fréquemment présentés par les patients lors d'un ARIA sont : confusion, statut mental altéré, étourdissement, troubles de la vision, nausées, céphalées, troubles de la démarche. Dans les cas les plus sévères d'ARIA, les symptômes les plus décrits sont : des crises convulsives pouvant aller jusqu'à l'état de mal épileptique, une encéphalopathie, une stupeur, et un déficit neurologique focal. (23).

En pratique clinique, les symptômes bruyants des ARIA sévères vont être un point d'appel clinique rapide pour réaliser une IRM cérébrale. Pour les symptômes moins spécifiques, notre étude a seulement retrouvé une différence entre le groupe AcMA et le groupe placebo pour la confusion. Nous avons retrouvé une tendance à une augmentation du risque de présenter une agitation, des troubles de la démarche ou des mouvements anormaux, mais les intervalles de confiance restaient à la limite du seuil de la significativité. Cette absence de différence pour les symptômes les moins bruyants sera un challenge pour le clinicien pour suspecter un ARIA. Cela devra reposer sans doute sur un faisceau de symptômes, un examen clinique rigoureux et mais aussi sur l'évolution dans le temps.

Dans la plupart des cas, les ARIA détectés sur l'IRM sont asymptomatiques. Moins de 5% des patients présentent un ARIA symptomatiquement sévère dans les rapports de recommandations d'usage du lecanemab (23) et de l'aducanumab (24). Dans notre étude, près de 40% des ARIA-E ou ARIA-H étaient considérés comme des EIG, mais nous n'avons pas de données quant à la sévérité de la symptomatologie. Cette différence peut venir d'une définition différence entre la sévérité clinico-radiologique des ARIA, et la notion de gravité de la pharmacovigilance.

Actuellement les recommandations d'usage du lecanemab (23) et de l'aducanumab (24) concordent pour faire une IRM avant le début de la biothérapie pour exclure les patients radiologiquement à risque, puis de réaliser des IRM régulièrement, et en cas de signes neurologiques d'alerte. La surveillance par IRM doit être mensuelle en cas de diagnostic d'ARIA. Le reprise des perfusions sera possible lors que l'ARIA-E a disparu et/ou que l'ARIA-H se soit stabilisé.

Si l'ARIA est classé comme sévère (cliniquement ou radiologiquement ou plus de 2 récurrences), le traitement doit être arrêté : en effet, les ARIA sévères ne sont pas toujours réversibles.

Les réactions au site d'injection et les réactions à la perfusion étaient respectivement rapportées dans près de 10% et 2% des cas (contre près 3% et 0.8%). Il semblait se dégager une relation dose-effet. Contrairement aux réactions au site d'injection, les réactions à la perfusion étaient plus fréquemment considérées comme graves. Les réactions à la perfusion étaient seulement rapportées dans les études concernant le lecanemab, le donanemab et le crenezumab.

Les symptômes les plus souvent décrits lors de cet EvI étaient : fièvre, frissons, céphalées, rash, nausées, vomissements, inconfort abdominal, troubles tensionnels (hypotension ou hypertension), douleurs du dos. (23,25–30). Cela apparaissait pour 75% des patients lors de la première perfusion de lecanemab, et entre la 2^o et la 5^o perfusion pour le donanemab. Le délai d'apparition entre la perfusion était de 24h, et l'épisode durait environ 24H. La prise en charge était symptomatique, par paracétamol, antihistaminique et/ou cortisone. Pour le lecanemab, il est rapporté une récurrence dans 40% des cas même avec prémédication. L'intensité des symptômes ne sont pas à négliger, car cet EI était la première cause de sortie d'étude dans l'étude Donanemab-P3-TRAILBLAZER_ALZ_2 (28) (3.6% des patients).

Il est surprenant que les réactions à la perfusion soient rapportées chez seulement 3 AcMA sur 7. Pourtant, de nombreux articles rapportent des céphalées, les troubles digestifs et les douleurs au dos, pour lesquelles le lien avec les réactions à la perfusion est peut-être moins évidente à relier à l'AcMA, surtout si leur apparition se fait un peu à distance de la perfusion.

En ce qui concerne les EvI fréquemment mis en avant dans plusieurs publications des études cliniques, **les chutes, et les fractures et les infections** ne semblent pas différer entre les 2 groupes. Parmi toutes les fractures, plus d'un tiers étaient des fractures de l'extrémité supérieure du fémur. Les chutes se compliquent de fractures dans 5% des cas, et 2% d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (31). De façon surprenante, dans notre étude 13% des chutes se compliquent de fractures. Un bilan d'ostéoporose devrait être proposé en systématique, et la mise en place d'une supplémentation en calcium et vitamine D, voire d'un traitement ostéoprotecteur, devrait y être associée pour limiter le risque de de fracture en cas de chute.

Nous avons groupé les événements des confusions, AVC ischémiques et aux ARIA car certains EvI pouvaient être codés de plusieurs façons au sein de MedDRA, et nous ne voulions pas qu'un possible signal se retrouve diluer. Grace à cela, nous avons pu observer que le risque thromboembolique ne semblait pas majoré par une exposition aux AcMA. De la même façon, nous avons analysé certains EvI dans un niveau supérieur au terme PT (tels que convulsions, infections, réactions au site d'administration et les EvI neuropsychiatriques) pour éviter une dilution d'un potentiel signal. Le nombre de ces EvI regroupés est resté limité pour ne pas venir grossir artificiellement le nombre d'EvI (14). Tout comme Jeremic et al (19), nous n'avons pas trouvé d'augmentation du risque pour les affections cardiaques, les chutes, les infections, les céphalées et les étourdissements.

Il pourrait y avoir une tendance à l'augmentation des **EvI digestifs** (pancréatites, hernies abdominales et ulcérations et perforations digestives) sous AcMA, mais le RR n'était pas significatif.

En ce qui concerne les **cancers**, nous avons constaté une discrète augmentation dans le groupe AcMA pour le nombre de cancers du pancréas et du sein. Il n'est cependant pas envisageable de se prononcer sur ces données, car aucune information sur les facteurs de risque n'était disponible. Seules les études de pharmaco-épidémiologie permettront de savoir s'il existe ou non une majoration du risque.

4.2 GESTION DES DONNEES MANQUANTES

Le nombre de données manquantes des caractéristiques des patients était de façon générale plus importante dans le groupe AcMA que dans le groupe placebo. L'âge et le sexe étaient les caractéristiques les mieux renseignées. Pour l'étude Solanezumab-P2-Farlow (32), nous avons reconstitué les caractéristiques des patients à partir des données de l'article scientifique qui ne proposaient qu'une vision de la totalité de la cohorte : des inexactitudes sont possibles. Pour l'étude Gantenerumab/Solanezumab-P2-DIANTU (17), seule la médiane de l'âge était disponible. Nous l'avons pris pour la moyenne du groupe OLE, mais une imprécision est possible. En ce qui concerne l'évaluation cognitive, aucun test n'a été consensuel hormis le MMSE (80% des patients). Nous avons choisi de garder les principaux scores d'évaluation de la mémoire (MMSE, global-CDR et CDR-SB), car ce sont les plus utilisés dans les essais cliniques et pour pouvoir avoir une idée approximative des fonctions cognitives des patients.

Plusieurs faits peuvent expliquer le nombre de données manquantes sont possibles : tout d'abord, l'origine des données conditionne l'exhaustivité : les études non publiées dans des articles scientifiques se limitent à renseigner le strict minimum sur CT (nombre de patients par groupe, âge, sexe, ethnicité). Pour les études publiées ayant aussi des données sur CT, les données de l'article étaient parfois celles en ITT modifiée, entraînant une réduction d'effectif par rapport aux données de sécurité. (33–36). Afin d'obtenir un maximum de caractéristiques des patients, nous avons choisi de récupérer certaines données issues des analyses en ITT modifiée, notamment les données liées aux scores de démence (MMSE, CDR globale et CDR-SB). Enfin, les données des phases OLE sont moins détaillées que lors des études princeps, en ce qui concerne les données autres que l'âge et le sexe ((8,36–38, Bapineuzumab-P2_OLE-2012-CT, Crenezumab-P2_OLE-2017-CT, Crenezumab-P3-CREAD_OLE).

4.3 LIMITES

Une première limite de mon étude est le manquement de rapport des données par les industriels. En effet, toute étude clinique doit être enregistrée sur des sites des autorités réglementaires (dont CT et EudraCT), avec obligation pour le laboratoire de renseigner les résultats de l'étude une fois terminée. 4 études n'avaient pas d'enregistrement réglementaire (25,26,40,41). 21 études ((25,26,28,30,32–36,40–50) n'avaient pas de résultat renseigné sur CT ou EudraCT, alors que le déroulement clinique était

parfois terminé depuis plusieurs années, et avec des publications déjà parues dans des revues scientifiques.

Une deuxième limite venait du soin apporté aux données de sécurité dans les publications scientifiques : pour les études Crenezumab-P2-BLAZE (50) et Bapineuzumab-P2_OLE-Salloway (49), le rapport des EvI était uniquement extrait des articles. Il était plutôt succinct et les données étaient dispersées à la fois dans les tableaux, le texte et les annexes, nécessitant un travail d'assemblage et de cotation minutieux. De façon plus ennuyeuse, les EvI n'étaient pas séparés en EvIG ou EvInG dans plusieurs publications (18,30,49,50). Sans possibilité de récupérer cette information, tous les EvI de ces publications ont par défaut été classés comme « graves ». Cela a pu entraîner une surestimation de la gravité de certains EvIG. Golder et al a montré que les essais non publiés rapportent une médiane de 83% des EvI contre 43% dans les essais publiés (14) : ce biais de rapport a pu également entraîné une sous-déclaration de certains EvI..

Enfin, les données disponibles sur CT séparaient le nombre d'évènements bruts (« event »), ou imputés au médicament par la pharmacovigilance du laboratoire (« affected at risk »). Afin d'analyser les données les plus brutes possibles, nous avons choisi de garder la catégorie « event ». De la même façon, nous avons choisi d'analyser les données de la mortalité toute cause, et non celles imputables au médicament. Nous nous sommes heurtés à la difficulté de récupérer facilement ces données. Il existait parfois une incohérence entre le diagramme de flux des études et la mortalité toute cause lorsqu'elle était renseignée ((27,29,29,39,47,51,52). Par défaut, nous avons pris le chiffre le plus élevé en cas de discordance. Ce faisant, le nombre de décès était similaire dans le groupe AcMa (1.3%) et le groupe placebo (1.6%). De façon surprenante, dans l'étude Solanezumab-P3-EXPEDITION_3 (39), il y avait une grande discordance de comptage des décès toute cause et ceux imputable au médicament (40 toute cause versus 4 imputés au médicament). Devant une différence d'un facteur 10, nous nous interrogeons sur la réalité de la mortalité rapportée au sein des essais cliniques. La sous-imputation des décès peut conduire à sous-estimer certains EI ayant de graves conséquences pour la santé des patients.


Le case report (53) sur le décès d'un patient traité par lecanemab et ayant présenté un AVC, compliqué d'hémorragies cérébrales multiples suite à la thrombolyse donne matière à réflexion. Une analyse plus fine de ce cas imputerait aussi l'action du lecanemab de par l'atypie des lésions retrouvées à l'autopsie : en agissant sur les dépôts amyloïdes intravasculaires, leur destruction engendrerait une vascularite diffuse nécrosante, qui fragiliserait les vaisseaux et favoriserait les hémorragies cérébrales. Les dernières recommandations préconisent de ne pas utiliser d'anticoagulants ou d'activateur du plasminogène, si le patient est sous lecanemab ; voire d'antiagrégants plaquettaires si le patient est porteur d'APOE4 (23). Pour l'aducanumab, son usage est contre-indiqué en cas de prise d'anticoagulants, alors que les anti-agrégants plaquettaires sont autorisés. En revanche, aucune recommandation n'est formulée en cas de nécessité de thrombolyse.

5 CONCLUSION

Les AcMA sont une nouvelle classe thérapeutique d'anticorps monoclonaux ciblant la protéine β -amyloïde qui est sera bientôt commercialisé. Cette thèse avait pour but de dessiner le profil de sécurité des AcMA sur le postulat qu'il existe un effet de classe. En combinant les données de sécurité des essais cliniques de phases 1, 2 et 3 de l'aducanumab, du donanemab, du lecanemab, du bapineuzumab, du crenezumab, du gantenerumab et du solanezumab, nous avons pu décrire les événements indésirables graves ou non pour chaque AcMA et le groupe placebo. Nous avons également réalisé une analyse exploratoire pour avoir une estimation du risque relatif des EI les plus intéressants pour la pratique clinique. Les ARIA suscitent beaucoup d'intérêt de par leur fréquence, mais aussi leur management. Les réactions à la perfusion sont également fréquentes, mais la prémédication peut diminuer leur intensité. Il pourrait y avoir un risque modéré pour les hémorragies cérébrales, tout comme les états confusionnels, les convulsions et les hallucinations et idées délirantes.

Notre travail de thèse mériterait de se poursuivre par une méta-analyse pour confirmer les résultats des risques relatifs, et notamment en prenant en compte l'hétérogénéité des études. Nous avons cherché à récupérer les données les plus brutes possibles pour éviter les différents biais de classement ou de rapport. Nous n'avons pas exploré les causes de décès. Mais plus que jamais, des données de mortalité toute cause ainsi que les causes de décès sont requises, afin que tout clinicien puisse évaluer de façon indépendante si les causes de mortalité peuvent être imputables ou non au médicament. Ainsi, la multiplication des cas d'une même cause de décès doit faire questionner l'imputabilité du médicament, et le cas échéant, de faire rechercher un signal potentiel au plus vite, pour évaluer la balance bénéfices/risques. « La règle d'or de la médication moderne est de savoir proportionner le risque thérapeutique au risque de la maladie » (Camille Soula).

le 26/09/2023
Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY



Professeur Maria SOTO-MARTIN
Médecine Interne et Gériatrie
Hôpital La Grave
Cité de la Santé - Gérontopôle
Place Lange - TSA 60033
31059 TOULOUSE CEDEX 9

BIBLIOGRAPHIE

1. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025 [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241513487>
2. DGOS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 13 sept 2023]. La maladie d'Alzheimer. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-d-alzheimer>
3. Maladie d'Alzheimer et autres démences [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-d-alzheimer-et-autres-demences>
4. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* avr 2018;14(4):535-62.
5. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet.* avr 2021;397(10284):1577-90.
6. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell.* oct 2019;179(2):312-39.
7. Sperling R, Salloway S, Brooks DJ, Tampieri D, Barakos J, Fox NC, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol.* mars 2012;11(3):241-9.
8. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 1 avr 2022;9(2):197-210.
9. Schneider LS. Aducanumab Trials EMERGE But Don't ENGAGE. *J Prev Alzheimers Dis* [Internet]. 2022 [cité 13 sept 2023]; Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.14283/jpad.2022.37>
10. Tampi RR, Forester BP, Agronin M. Aducanumab: evidence from clinical trial data and controversies. *Drugs Context.* 4 oct 2021;10:1-9.
11. EMA. European Medicines Agency. 2022 [cité 14 sept 2023]. Aduhelm: Withdrawn application. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/aduhelm>
12. Scheen AJ. A propos du concept de classe pharmaco-thérapeutique. *Rev Med Suisse.* 25 août 2004;2493:1587-8.
13. Higgins J, Thomas J, Cumpston M, Li T, Page M, Welch V. Cochrane. 2023 [cité 14 sept 2023]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Disponible sur: <https://training.cochrane.org/handbook>
14. Peryer G, Golder S, Junqueira D, Vohra S, Loke Y. Cochrane. 2023 [cité 14 sept 2023]. Chapter 19: Adverse effects. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Disponible sur: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-19>

15. Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments y compris les médicaments de thérapie innovante. Tome II : Vigilance des essais cliniques [Internet]. ANSM; 2020 janv [cité 1 sept 2023]. Report No.: SURV_VIG_DOC080 V01. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/17/avis-aux-promoteurs-d-essais-cliniques-de-medicaments-tome-2-vigilance-des-essais-cliniques-11022020.pdf>
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Med*. 29 mars 2021;18(3):e1003583.
17. Salloway S, Farlow M, McDade E, Clifford DB, Wang G, Llibre-Guerra JJ, et al. A trial of gantenerumab or solanezumab in dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nat Med*. juill 2021;27(7):1187-96.
18. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 23 janv 2014;370(4):311-21.
19. Jeremic D, Navarro-López JD, Jiménez-Díaz L. Efficacy and safety of anti-amyloid- β monoclonal antibodies in current Alzheimer's disease phase III clinical trials: A systematic review and interactive web app-based meta-analysis. *Ageing Res Rev*. sept 2023;90:102012.
20. Lacorte E, Ancidoni A, Zaccaria V, Remoli G, Tariciotti L, Bellomo G, et al. Safety and Efficacy of Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Clinical Trials. *J Alzheimers Dis*. 3 mai 2022;87(1):101-29.
21. Joseph-Mathurin N, Wang G, Kantarci K, Jack CR, McDade E, Hassenstab J, et al. Longitudinal Accumulation of Cerebral Microhemorrhages in Dominantly Inherited Alzheimer Disease. *Neurology*. 23 mars 2021;96(12):e1632-45.
22. Villain N, Planche V, Levy R. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects. *Rev Neurol (Paris)*. 1 déc 2022;178(10):1011-30.
23. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis* [Internet]. 2023 [cité 14 sept 2023]; Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.14283/jpad.2023.30>
24. Cummings J, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, Salloway S, Weiner M. Aducanumab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;1-13.
25. Lowe SL, Willis BA, Hawdon A, Natanegara F, Chua L, Foster J, et al. Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv*. 14 févr 2021;7(1):e12112.
26. Lowe SL, Duggan Evans C, Shcherbinin S, Cheng YJ, Willis BA, Gueorguieva I, et al. Donanemab (LY3002813) Phase 1b Study in Alzheimer's Disease: Rapid and Sustained Reduction of Brain Amyloid Measured by Florbetapir F18 Imaging. *J Prev Alzheimers Dis*. 1 oct 2021;8(4):414-24.
27. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 6 mai 2021;384(18):1691-704.
28. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 8 août 2023;330(6):512.

29. Ostrowitzki S, Bittner T, Sink KM, Mackey H, Rabe C, Honig LS, et al. Evaluating the Safety and Efficacy of Crenezumab vs Placebo in Adults With Early Alzheimer Disease: Two Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trials. *JAMA Neurol.* 1 nov 2022;79(11):1113.
30. Guthrie H, Honig LS, Lin H, Sink KM, Blondeau K, Quartino A, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Crenezumab in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease Treated with Escalating Doses for up to 133 Weeks. *J Alzheimers Dis.* 4 août 2020;76(3):967-79.
31. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* oct 2018;85(5):519-30.
32. Farlow M, Arnold SE, van Dyck CH, Aisen PS, Snider BJ, Porsteinsson AP, et al. Safety and biomarker effects of solanezumab in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8(4):261-71.
33. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 29 nov 2022;NEJMoa2212948.
34. Salloway S, Sperling R, Gilman S, Fox NC, Blennow K, Raskind M, et al. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology.* 15 déc 2009;73(24):2061-70.
35. Cummings JL, Cohen S, Van Dyck CH, Brody M, Curtis C, Cho W, et al. ABBY: A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology.* 22 mai 2018;90(21):e1889-97.
36. Sperling RA, Donohue MC, Raman R, Rafii MS, Johnson K, Masters CL, et al. Trial of Solanezumab in Preclinical Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 17 juill 2023;NEJMoa2305032.
37. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 1 janv 2022;79(1):13.
38. for the SCarlet RoAD Investigators, Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* déc 2017;9(1):95.
39. Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 25 janv 2018;378(4):321-30.
40. Lu M, Brashear HR. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Subcutaneous Bapineuzumab: A Single-Ascending-Dose Study in Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(3):326-35.
41. Black RS, Sperling RA, Safirstein B, Motter RN, Pally A, Nichols A, et al. A Single Ascending Dose Study of Bapineuzumab in Patients With Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010;24(2):198-203.
42. Ferrero J, Williams L, Stella H, Leitermann K, Mikulskis A, O'Gorman J, et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv.* 20 juin 2016;2(3):169-76.

43. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. sept 2016;537(7618):50-6.
44. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, et al. Safety and tolerability of BAN2401 - a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther*. déc 2016;8(1):14.
45. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther*. 17 avr 2021;13(1):80.
46. Portron A, Jordan P, Draper K, Muenzer C, Dickerson D, van Iersel T, et al. A Phase I Study to Assess the Effect of Speed of Injection on Pain, Tolerability, and Pharmacokinetics After High-volume Subcutaneous Administration of Gantenerumab in Healthy Volunteers. *Clin Ther*. 1 janv 2020;42(1):108-120.e1.
47. Brody M, Liu E, Di J, Lu M, Margolin RA, Werth JL, et al. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Safety, Pharmacokinetics, and Biomarker Results of Subcutaneous Bapineuzumab in Patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 18 oct 2016;54(4):1509-19.
48. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 23 janv 2014;370(4):322-33.
49. Salloway S, Marshall GA, Lu M, Brashear HR. Long-Term Safety and Efficacy of Bapineuzumab in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Phase 2, Open-Label Extension Study. *Curr Alzheimer Res*. 29 oct 2018;15(13):1231-43.
50. Salloway S, Honigberg LA, Cho W, Ward M, Friesenhahn M, Brunstein F, et al. Amyloid positron emission tomography and cerebrospinal fluid results from a crenezumab anti-amyloid-beta antibody double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study in mild-to-moderate Alzheimer's disease (BLAZE). *Alzheimers Res Ther*. 19 sept 2018;10:96.
51. Klein G, Delmar P, Voyle N, Rehal S, Hofmann C, Abi-Saab D, et al. Gantenerumab reduces amyloid- β plaques in patients with prodromal to moderate Alzheimer's disease: a PET substudy interim analysis. *Alzheimers Res Ther*. déc 2019;11(1):101.
52. Ivanoiu A, Pariente J, Booth K, Lobello K, Luscan G, Hua L, et al. Long-term safety and tolerability of bapineuzumab in patients with Alzheimer's disease in two phase 3 extension studies. *Alzheimers Res Ther*. déc 2016;8(1):24.
53. Reish NJ, Jamshidi P, Stamm B, Flanagan ME, Sugg E, Tang M, et al. Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. *N Engl J Med*. 2 févr 2023;388(5):478-9.
54. Arai H, Umemura K, Ichimiya Y, Iseki E, Eto K, Miyakawa K, et al. Safety and pharmacokinetics of bapineuzumab in a single ascending-dose study in Japanese patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(5):644-50.
55. Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, Katayama S, Scheltens P, Vellas B, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimers Res Ther*. déc 2016;8(1):18.

ANNEXES

Tableau 6 : Classement des doses fortes ou faibles pour chaque AcMA

AcMA	Faible dose	Forte dose	Commentaire
Aducanumab	Inférieur ou égal à 6mg/kg	Supérieur à 6mg	
Lecanemab	< 10mg/kg toutes les 2semaines.	10mg/kg toutes les 2 semaines	Choix de forte dose définie à partir de la phase 3 Pour l'étude Lecanemab-P1-Logovinsky, groupe SAD considéré comme faible et groupe MAD comme forte car inclut la dose forte
Gantenerumab	Phase autre que OLE	Jusqu'à 1200 mg en sous-cutané	Choix défini à partir de la phase OLE
Donanemab	Posologie cumulée inférieure ou égale à 10mg/kg/mois	Posologie supérieure à une dose cumulée supérieure à 20mg/kg/mois	Choix arbitraire en fonction de la phase 3. Etude Donanemab-P2-TRAILBLAZER_ALZ : groupe avec inhibiteur de dégradation de l'AcMA : affecté au groupe forte dose.
Bapineuzumab	Forme IV : inférieur ou égale à 0.5mg/kg Forme SC : inférieure à 35mg/injection	Forme IV : supérieure ou égale à 1 mg/kg Forme SC : supérieure ou égale à 35mg/injection	Certaines études ne différencient pas les groupes des patients dans le rapport de sécurité. Par défaut, les patients ont été affectés au dosage le plus fort
Solanezumab	400mg toutes les 4 semaines ou moins		
Crenezumab	Inférieure à 60mg/kg	Supérieure ou égale à 60mg/kg	

Tableau 7 : Recodage de certains événements indésirables

Etudes	Terme initialement codé	Nouveau codage
Crenezumab-P1b-Guthrie	Atypical chest pain	Unspecified chest pain
Solanezumab-P3-EXPEDITION_1_ET_2	Sudden cardiac arrest	Cardiac arrest
Gantenerumab-P3-Scarlet Road	Behavioral and psychological symptoms of dementia	Behavioral and psychiatric symptoms of dementia
Bapineuzumab-P2-SUMMIT_AD	Increase in hepatic enzyme	Hepatic enzyme increased
Bapineuzumab-P1-Black	Local reaction to procedure	Local reaction
Bapineuzumab-P1-Black	Vasogenic edema	Vasogenic cerebral edema

Tableau 8 : Présentation des études sélectionnées

n°	Code des études	N° Clinical trial	Publications	Phase	Anticorps	Comparateur
1	Aducanumab-P1-Ferrero	NCT01397539	Ferrero et al., 2016(42)	1	Aducanumab	Placebo
2	Aducanumab-P1B-PRIME	NCT01677572	Sevigny et al, 2016(43)	1 b	Aducanumab	Placebo
3	Aducanumab-P2-EVOLVE	NCT03639987	-	2	Aducanumab	Aucun
4	Aducanumab-P3-EMERGE	NCT02484547	Salloway et al, 2021(37)	3	Aducanumab	Placebo
5	Aducanumab-P3-ENGAGE	NCT02477800	Budd Haeberlein et al, 2021(8)	3	Aducanumab	Placebo
6	Lecanemab-P1-Logovinsky	NCT01230853	Logovinsky et al, 2016(44)	1	Lecanemab	Placebo
7	Lecanemab-P2b-Swanson	NCT01767311	Swanson et al, 2021(45)	2 b	Lecanemab	Placebo
8	Lecanemab-P3-CLARITY_AD	NCT03887455	Van Dyck et al, 2023(33)	3	Lecanemab	Placebo
9	Gantenerumab-P1-Portron	NCT02882009	Portron et al, 2020(46)	1	Gantenezumab	Placebo
10	Gantenerumab-P3-Marguerite Road	NCT02051608	Klein et al, 2019(51)	3	Gantenezumab	Placebo
11	Gantenerumab-P3-Scarlet Road	NCT01224106	Ostrowitzki et al, 2017(38)	3	Gantenezumab	Placebo
12	Donanemab-P1a-Lowe	-	Lowe et al, 2021(25)	1a	Donanemab	Placebo
13	Donanemab-P1b-Lowe	-	Lowe et al, 2021(26)	1 b	Donanemab	Placebo
14	Donanemab-P2-TRAILBLAZER_ALZ	NCT03367403	Mintun et al, 2021(27)	2	Donanemab	Placebo
15	Bapineuzumab-P1-Arai	NCT00397891	Arai et al, 2016(54)	1	Bapineuzumab	Placebo
16	Bapineuzumab-P1-Lu	-	Lu et al, 2018(40)	1	Bapineuzumab	Placebo
17	Bapineuzumab-P1-Black	-	Black et al, 2012(41)	1	Bapineuzumab	Placebo
18	Bapineuzumab-P2-2013-CT	NCT00663026	-	2	Bapineuzumab	Placebo
19	Bapineuzumab-P2_OLE-	NCT00916617	-	OLE	Bapineuzumab	Aucun

	2012-CT					
20	Bapineuzumab-P2-SUMMIT_AD	NCT01254773	Brody et al, 2016(47)	2	Bapineuzumab	Placebo
21	Bapineuzumab-P3_OLE-Ivanoiu	NCT00996918 et NCT00998764	Ivanoiu et al, 2016(52)	OLE	Bapineuzumab	Aucun
22	Bapineuzumab-P3-Salloway	NCT00574132 et NCT00575055	Salloway et al, 2014(48)	3	Bapineuzumab	Placebo
23	Bapineuzumab-P3-Vandenberghe	NCT00667810 et NCT00676143	Vandenberghe et al, 2016(55)	3	Bapineuzumab	Placebo
24	Bapineuzumab-P2_OLE-Salloway	NCT00606476	Salloway et al, 2018(49)	OLE	Bapineuzumab	Aucun
25	Bapineuzumab-P2A-Salloway	NCT00112073	Salloway et al, 2009(34)	2a	Bapineuzumab	Placebo
26	Solanezumab-P1-2016-CT	NCT02614131	-	1	Solanezumab	Placebo
27	Solanezumab-P3-EXPEDITION_1_ET_2	NCT00904683 et NCT00905372	Doody et al, 2014(18)	3	Solanezumab	Placebo
28	Solanezumab-P3-EXPEDITION_EXT	NCT01127633	-	OLE	Solanezumab	Aucun
29	Solanezumab-P3-EXPEDITION_3	NCT01900665	Honig et al, 2018(39)	3 + OLE	Solanezumab	Placebo, puis aucun
30	Solanezumab-P3-EXPEDITION_PRO	NCT02760602	-	3	Solanezumab	Placebo
31	Solanezumab-P2-Farlow	NCT00329082	Farlow et al, 2012(32)	2	Solanezumab	Placebo
32	Gantenerumab/Solanezumab-P2-DIAN-TU	NCT04623242	Salloway et al, 2021(17)	2	Solanezumab ou Gantenezumab	Placebo
33	Crenezumab-P1b-Guthrie	NCT02427243	Guthrie et al, 2020(30)	1 b	Crenezumab	Placebo
34	Crenezumab-P2-BLAZE	NCT01397578	Salloway et al, 2018(50)	2	Crenezumab	Placebo
35	Crenezumab-P2-ABBY	NCT 01343966	Cummings et al, 2018(35)	2	Crenezumab	Placebo
36	Crenezumab-P2_OLE-2017-CT	NCT01723826	-	OLE	Crenezumab	Aucun
37	Crenezumab-P3-CREAD	NCT02670083	Ostrowitzki et	3	Crenezumab	Placebo

			al, 2022(29)			
38	Crenezumab-P3-CREAD2	NCT03114657	Ostrowitzki et al, 2022(29)	3	Crenezumab	Placebo
39	Crenezumab-P3-CREAD_OLE	NCT03491150	-	OLE	Crenezumab	Aucun
40	Donanemab-P3-TRAILBLAZER-ALZ_2	NCT04437511	Sims et al, 2023(28)	3	Donanemab	Placebo
41	Solanezumab_P3_A4	NCT02008357	Sperling et al, 2023(36)	3	Solanezumab	Placebo

Tableau 9 : Liste des évènements indésirables dans les essais de phase I

Evènement indésirable	AcMa	Placebo
Effectif total	557 (100%)	158 (100%)
Vascular disorders	138 (24,78%)	12 (7,59%)
Amyloid related imaging abnormalities	47 (8,44%)	2 (1,27%)
Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion	34 (6,1%)	0 (0%)
Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits	17 (3,05%)	4 (2,53%)
Cerebral microhaemorrhage	14 (2,51%)	1 (0,63%)
Contusion	7 (1,26%)	0 (0%)
Nervous system disorders	120 (21,54%)	25 (15,82%)
Headaches	58 (10,41%)	13 (8,23%)
Neurological disorders NEC	29 (5,21%)	7 (4,43%)
Dizziness	13 (2,33%)	4 (2,53%)
Agitation	3 (0,54%)	0 (0%)
Confusional state	3 (0,54%)	0 (0%)
Gait disturbance	2 (0,36%)	0 (0%)
Vasogenic cerebral oedema	18 (3,23%)	0 (0%)
Superficial siderosis of central nervous system	11 (1,97%)	0 (0%)
Mental impairment disorders	1 (0,18%)	0 (0%)
Cognitive disorder	1 (0,18%)	0 (0%)
Injury, poisoning and procedural complications	99 (17,77%)	14 (8,86%)
Administration site reactions	70 (12,57%)	3 (1,9%)
Fall	15 (2,69%)	8 (5,06%)
Infections and infestations	78 (14%)	24 (15,19%)
Infections - pathogen unspecified	71 (12,75%)	22 (13,92%)
Nasopharyngitis	11 (1,97%)	2 (1,27%)
Pneumonia	5 (0,9%)	0 (0%)
Viral infectious disorders	5 (0,9%)	2 (1,27%)
Fungal infectious disorders	2 (0,36%)	0 (0%)
Gastrointestinal disorders	58 (10,41%)	14 (8,86%)

Diarrhoea	20 (3,59%)	4 (2,53%)
Constipation	8 (1,44%)	0 (0%)
Nausea	14 (2,51%)	3 (1,9%)
Vomiting	7 (1,26%)	2 (1,27%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	37 (6,64%)	8 (5,06%)
Arthralgia	11 (1,97%)	2 (1,27%)
Back pain	8 (1,44%)	2 (1,27%)
Fractures	4 (0,72%)	1 (0,63%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	34 (6,1%)	6 (3,8%)
Erythema	17 (3,05%)	0 (0%)
Pruritus	9 (1,62%)	2 (1,27%)
Psychiatric disorders	23 (4,13%)	7 (4,43%)
Anxiety	11 (1,97%)	5 (3,16%)
Disturbances in thinking and perception	5 (0,9%)	0 (0%)
Mood disorders and disturbances NEC	4 (0,72%)	0 (0%)
Depressed mood disorders and disturbances	2 (0,36%)	2 (1,27%)
Delirium	1 (0,18%)	0 (0%)
General disorders and administration site conditions	22 (3,95%)	9 (5,7%)
Fatigue	8 (1,44%)	3 (1,9%)
Asthenia	3 (0,54%)	2 (1,27%)
Investigations	16 (2,87%)	3 (1,9%)
Hepatobiliary investigations	9 (1,62%)	0 (0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (2,15%)	3 (1,9%)
Cough	7 (1,26%)	2 (1,27%)
Cardiac disorders	10 (1,8%)	3 (1,9%)
Eye disorders	7 (1,26%)	1 (0,63%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (1,08%)	2 (1,27%)
Renal and urinary disorders	5 (0,9%)	1 (0,63%)
Blood and lymphatic system disorders	3 (0,54%)	0 (0%)
Ear and labyrinth disorders	2 (0,36%)	1 (0,63%)
Reproductive system and breast disorders	1 (0,18%)	2 (1,27%)

Endocrine disorders	1 (0,18%)	1 (0,63%)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0%)	3 (1,9%)

Tableau 10 : Liste des événements indésirables non graves des essais de phase 2 et 3

Evènement indésirable grave	AcMA	Placebo
Effectif total	18404 (100%)	10135 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	3468 (18,84%)	1119 (11,04%)
Administration site reactions	1764 (9,58%)	297 (2,93%)
Injection site reaction	1700 (9,24%)	287 (2,83%)
Fall	1678 (9,12%)	801 (7,9%)
Nervous system disorders	3216 (17,47%)	1360 (13,42%)
Headaches	1323 (7,19%)	715 (7,05%)
Neurological disorders NEC	1061 (5,77%)	502 (4,95%)
Dizziness	695 (3,78%)	351 (3,46%)
Agitation	183 (0,99%)	105 (1,04%)
Confusional state	112 (0,61%)	23 (0,23%)
Gait disturbance	13 (0,07%)	0 (0%)
Sleep disturbances	147 (0,8%)	91 (0,9%)
Mental impairment disorders	28 (0,15%)	3 (0,03%)
Movement disorders	20 (0,11%)	3 (0,03%)
Seizures	1 (0,01%)	0 (0%)
Infections and infestations	3078 (16,72%)	1570 (15,49%)
Infections - pathogen unspecified	2926 (15,9%)	1530 (15,1%)
Lower respiratory tract and lung infections	177 (0,96%)	89 (0,88%)
Upper respiratory tract infections	1826 (9,92%)	952 (9,39%)
Urinary tract infections	905 (4,92%)	479 (4,73%)
Viral infections NEC	49 (0,27%)	2 (0,02%)
Viral infectious disorders	142 (0,77%)	32 (0,32%)
Influenza	84 (0,46%)	25 (0,25%)
Viral upper respiratory tract infection	47 (0,26%)	1 (0,01%)
Bacterial infectious disorders	7 (0,04%)	5 (0,05%)
Fungal infectious disorders	3 (0,02%)	3 (0,03%)
Vascular disorders	3057 (16,61%)	676 (6,67%)

ARIA-E	1426 (7,75%)	86 (0,85%)
All type of ARIA-H	1664 (9,04%)	306 (3,02%)
Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits	845 (4,59%)	166 (1,64%)
Cerebral microhaemorrhage	429 (2,33%)	112 (1,11%)
Cerebellar microhaemorrhage	3 (0,02%)	0 (0%)
Superficial siderosis of central nervous system	387 (2,1%)	28 (0,28%)
Contusion	290 (1,58%)	114 (1,12%)
Gastrointestinal disorders	1342 (7,29%)	593 (5,85%)
Diarrhoea	612 (3,33%)	245 (2,42%)
Nausea	345 (1,87%)	165 (1,63%)
Vomiting	190 (1,03%)	87 (0,86%)
Psychiatric disorders	1096 (5,96%)	528 (5,21%)
Anxiety	583 (3,17%)	280 (2,76%)
Depressed mood disorders and disturbances	448 (2,43%)	230 (2,27%)
Disturbances in thinking and perception (delusion or hallucinations)	40 (0,22%)	6 (0,06%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1090 (5,92%)	603 (5,95%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	462 (2,51%)	220 (2,17%)
Cough	438 (2,38%)	209 (2,06%)
General disorders and administration site conditions	278 (1,51%)	149 (1,47%)
Fatigue or asthenia	193 (1,05%)	95 (0,94%)
Pyrexia	23 (0,12%)	7 (0,07%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	177 (0,96%)	73 (0,72%)
Skin abrasion	53 (0,29%)	11 (0,11%)
Skin laceration	29 (0,16%)	0 (0%)
Investigations	139 (0,76%)	88 (0,87%)
Cardiac disorders	98 (0,53%)	64 (0,63%)
Immune system disorders	43 (0,23%)	7 (0,07%)
Infusion related reaction	32 (0,17%)	0 (0%)
Eye disorders	35 (0,19%)	5 (0,05%)
Cataract	18 (0,1%)	0 (0%)

Renal and urinary disorders	34 (0,18%)	8 (0,08%)
Urinary incontinence	23 (0,12%)	3 (0,03%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	30 (0,16%)	17 (0,17%)
Surgical and medical procedures	20 (0,11%)	17 (0,17%)
Metabolism and nutrition disorders	17 (0,09%)	16 (0,16%)
Reproductive system and breast disorders	14 (0,08%)	18 (0,18%)
Endocrine disorders	5 (0,03%)	5 (0,05%)
Ear and labyrinth disorders	4 (0,02%)	8 (0,08%)
Blood and lymphatic system disorders	4 (0,02%)	8 (0,08%)
Hepatobiliary disorders	1 (0,01%)	2 (0,02%)

Tableau 11 : Liste des événements indésirables graves dans les essais de phase 2 et 3

	AcMA	Placebo
Effectif total	18404 (100%)	10135 (100%)
Vascular disorders	2778 (15.1%)	1448 (14.29%)
Aneurysms and artery dissections	16 (0,09%)	6 (0,06%)
Arteriosclerosis, stenosis, vascular insufficiency and necrosis	190 (1,03%)	123 (1,21%)
Cerebrovascular and spinal necrosis and vascular insufficiency (including cerebral infarction)	91 (0,49%)	56 (0,55%)
Coronary necrosis and vascular insufficiency (including myocardial infarction)	70 (0,38%)	53 (0,52%)
Embolism and thrombosis	86 (0,47%)	36 (0,36%)
Pulmonary embolism	36 (0,2%)	14 (0,14%)
Vascular disorders NEC	1613 (8,76%)	573 (5,65%)
Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits	792 (4,3%)	494 (4,87%)
Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion	788 (4,28%)	63 (0,62%)
Cerebrovascular accident	21 (0,11%)	14 (0,14%)
Cerebrovascular disorder	1 (0,01%)	1 (0,01%)
Infections and infestations	1923 (10,45%)	1675 (16,53%)
Bacterial infectious disorders	96 (0,52%)	68 (0,67%)
Fungal infectious disorders	1 (0,01%)	2 (0,02%)
Infections - pathogen unspecified	1491 (8,1%)	1283 (12,66%)
Mycobacterial infectious disorders	3 (0,02%)	2 (0,02%)
Mycoplasmal infectious disorders	1 (0,01%)	0 (0%)
Rickettsial infectious disorders	1 (0,01%)	0 (0%)
Viral infectious disorders	330 (1,79%)	318 (3,14%)
Nervous system disorders	1656 (9%)	1053 (10,39%)
Superficial siderosis of central nervous system	139 (0,76%)	54 (0,53%)
Headaches	526 (2,86%)	386 (3,81%)
Vasogenic cerebral oedema	159 (0,86%)	18 (0,18%)
Mental impairment disorders	110 (0,6%)	59 (0,58%)

Movement disorders (incl parkinsonism)	10 (0,05%)	3 (0,03%)
Neurological disorders NEC	480 (2,61%)	382 (3,77%)
Dizziness	249 (1,35%)	219 (2,16%)
Agitation	91 (0,49%)	77 (0,76%)
Gait disturbance	14 (0,08%)	8 (0,08%)
Disorientation	3 (0,02%)	2 (0,02%)
Confusional state	66 (0,36%)	36 (0,36%)
Seizures (incl subtypes)	90 (0,49%)	32 (0,32%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1384 (7,52%)	1177 (11,61%)
Fractures	299 (1,62%)	188 (1,85%)
Injury, poisoning and procedural complications	899 (4,88%)	738 (7,28%)
Administration site reactions	48 (0,26%)	18 (0,18%)
Fall	686 (3,73%)	554 (5,47%)
Gastrointestinal disorders	665 (3,61%)	584 (5,76%)
Abdominal hernias and other abdominal wall conditions	27 (0,15%)	12 (0,12%)
Exocrine pancreas conditions	24 (0,13%)	6 (0,06%)
Gastrointestinal inflammatory conditions	17 (0,09%)	4 (0,04%)
Gastrointestinal ulceration and perforation	33 (0,18%)	9 (0,09%)
Cardiac disorders	552 (3%)	374 (3,69%)
Coronary artery disorders	83 (0,45%)	38 (0,37%)
Psychiatric disorders	458 (2,49%)	383 (3,78%)
Anxiety disorders and symptoms	205 (1,11%)	172 (1,7%)
Deliria (including confusion)	24 (0,13%)	19 (0,19%)
Depressed mood disorders and disturbances	133 (0,72%)	111 (1,1%)
Disturbances in thinking and perception	14 (0,08%)	9 (0,09%)
Immune system disorders	378 (2,05%)	107 (1,06%)
Infusion related reaction	332 (1,8%)	74 (0,73%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	355 (1,93%)	260 (2,57%)
Breast neoplasms malignant and unspecified (incl nipple)	31 (0,17%)	15 (0,15%)
Gastrointestinal neoplasms malignant and unspecified	56 (0,3%)	26 (0,26%)

Pancreatic neoplasms malignant (excl islet cell and carcinoid)	13 (0,07%)	1 (0,01%)
Metastases	11 (0,06%)	4 (0,04%)
General disorders and administration site conditions	226 (1,23%)	211 (2,08%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	215 (1,17%)	185 (1,83%)
Bronchial disorders (excl neoplasms)	24 (0,13%)	8 (0,08%)
Bronchospasm and obstruction (including COPD, asthma)	24 (0,13%)	8 (0,08%)
Pleural disorders (including pneumothorax)	21 (0,11%)	6 (0,06%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	142 (0,77%)	111 (1,1%)
Metabolism and nutrition disorders	107 (0,58%)	56 (0,55%)
Cerebral haemosiderin deposition	5 (0,03%)	1 (0,01%)
Retinal detachment	5 (0,03%)	1 (0,01%)
Renal and urinary disorders	71 (0,39%)	37 (0,37%)
Urolithiases	19 (0,1%)	7 (0,07%)
Hepatobiliary disorders	58 (0,32%)	34 (0,34%)
Investigations	55 (0,3%)	59 (0,58%)
Blood and lymphatic system disorders	49 (0,27%)	37 (0,37%)
Ear and labyrinth disorders	47 (0,26%)	37 (0,37%)
Reproductive system and breast disorders	22 (0,12%)	11 (0,11%)
Prostatic disorders (excl infections and inflammations)	15 (0,08%)	4 (0,04%)
Endocrine disorders	19 (0,1%)	14 (0,14%)
Product issues	7 (0,04%)	1 (0,01%)
Device issues	7 (0,04%)	1 (0,01%)
Social circumstances	3 (0,02%)	1 (0,01%)

Tableau 12 : Données poolées des évènements indésirables de toutes les phases des études

	AcMA	Placebo
Effectif total	18961	10293
Cataract conditions	96 (0,51%)	87 (0,85%)
Fractures	309 (1,63%)	195 (1,89%)
Femoral fracture (total)	123 (0,65%)	65 (0,63%)
Administration site reactions	1781 (9,39%)	297 (2,89%)
Infections and infestations	5079 (26,79%)	3269 (31,76%)
Infusion related reaction	364 (1,92%)	74 (0,72%)
Nervous system disorders	4992 (26,33%)	2438 (23,69%)
Headaches	1907 (10,06%)	1114 (10,82%)
Dizziness	957 (5,05%)	574 (5,58%)
Agitation	277 (1,46%)	182 (1,77%)
Gait disturbance	29 (0,15%)	8 (0,08%)
Superficial siderosis of central nervous system	537 (2,83%)	82 (0,8%)
Vasogenic cerebral oedema	419 (2,21%)	30 (0,29%)
Mental impairment disorders	139 (0,73%)	62 (0,6%)
Movement disorders (incl parkinsonism)	30 (0,16%)	8 (0,08%)
Seizures	91 (0,48%)	32 (0,31%)
Psychiatric disorders	1577 (8,32%)	918 (8,92%)
Anxiety disorders and symptoms	799 (4,21%)	457 (4,44%)
Depressed mood disorders and disturbances	583 (3,07%)	343 (3,33%)
Disturbances in thinking and perception	59 (0,31%)	15 (0,15%)
Mood disorders and disturbances NEC	19 (0,1%)	9 (0,09%)
Personality disorders and disturbances in behaviour	30 (0,16%)	23 (0,22%)
Vascular disorders		
Nervous system haemorrhagic disorders	661 (3,49%)	263 (2,56%)
ARIA-E (total)	2430 (12,82%)	168 (1,63%)
ARIA-H (total)	2736 (14,43%)	951 (9,24%)
Confusions (total)	204 (1,08%)	78 (0,76%)
AVC ischémique (total)	125 (0,66%)	75 (0,73%)
Somme des problèmes coronariens ischémiques (total)	163 (0,86%)	96 (0,93%)
Fall	2379 (12,55%)	1363 (13,24%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	391 (2,06%)	279 (2,71%)
Breast neoplasms malignant and unspecified (incl nipple)	31 (0,16%)	15 (0,15%)
Gastrointestinal neoplasms malignant and unspecified	56 (0,3%)	27 (0,26%)
Metastases	4 (0,02%)	11 (0,11%)
Pancreatitis	22 (0,12%)	6 (0,06%)
Syncope + présyncope	176 (0,93%)	102 (0,99%)
Abdominal hernias and other abdominal wall conditions	34 (0,18%)	13 (0,13%)
Gastrointestinal ulceration and perforation	33 (0,17%)	9 (0,09%)

Tableau 13 : Analyse exploratoire des risques relatifs de certains évènements indésirables

El d'intérêt	AcMA	Aducanumab	Lecanemab	Gantenerumab	Donanemab	Bapineuzumab	Solanezumab	Crenezumab	AcMA (faible dose)	AcMA (forte dose)	AcMa en phase 1	AcMA (ElonG)	AcMa (EIG)
Cataract	0,6 [0,45;0,8]	0,06 [0,01;0,24]	-	0,78 [0,38;1,61]	0,65 [0,28;1,48]	0,33 [0,18;0,62]	1,55 [1,13;2,12]	-	0,3 [0,18;0,49]	0,81 [0,6;1,1]	0,28 [0,02;4,49]	-	0,49 [0,36;0,67]
Administration site reactions	3,26 [2,89;3,68]	-	-	48,3 [43,36;53,81]	0,06 [0,01;0,24]	0,33 [0,24;0,46]	0,01 [0;0,07]	1,06 [0,8;1,41]	2,73 [2,38;3,13]	3,64 [3,21;4,12]	-	3,27 [2,89;3,7]	-
Infusion related reaction	2,67 [2,08;3,42]	-	20,88 [16,17;26,96]	-	13,71 [10,27;18,31]	-	-	1,47 [0,89;2,43]	0,7 [0,47;1,03]	4,01 [3,12;5,15]	-	-	2,47 [1,92;3,18]
Fractures	0,86 [0,72;1,03]	0,68 [0,5;0,92]	-	1,53 [1,07;2,18]	0,53 [0,29;0,97]	0,98 [0,75;1,28]	1,1 [0,87;1,39]	0,79 [0,53;1,18]	1,63 [1,35;1,97]	0,35 [0,27;0,46]	0,05 [0,02;0,15]	0,55 [0,18;1,71]	0,88 [0,73;1,06]
Somme des fractures du fémur	1,03 [0,76;1,39]	0,43 [0,23;0,81]	-	1,96 [1,12;3,43]	0,29 [0,07;1,18]	1,39 [0,92;2,09]	1,59 [1,11;2,28]	0,62 [0,28;1,35]	1,97 [1,44;2,7]	0,41 [0,26;0,63]	-	-	1,03 [0,76;1,39]
Infections and infestations	0,84 [0,81;0,87]	0,75 [0,7;0,8]	0,3 [0,26;0,35]	1,69 [1,59;1,79]	0,81 [0,73;0,9]	0,35 [0,32;0,38]	1,23 [1,18;1,29]	0,93 [0,86;1]	1,2 [1,15;1,25]	0,61 [0,58;0,64]	-	1,08 [1,01;1,15]	0,63 [0,59;0,67]
Nervous system disorders	1,11 [1,06;1,16]	1,42 [1,34;1,5]	0,55 [0,48;0,63]	1,65 [1,53;1,78]	1,48 [1,36;1,62]	1,02 [0,96;1,09]	1,03 [0,97;1,09]	0,78 [0,7;0,86]	1,51 [1,44;1,58]	0,85 [0,81;0,89]	8,51 [3,12;23,25]	1,3 [1,22;1,39]	0,87 [0,8;0,94]
Headaches	0,93 [0,87;1]	1,43 [1,31;1,57]	0,6 [0,49;0,73]	1,52 [1,32;1,75]	1,45 [1,25;1,68]	0,47 [0,41;0,54]	0,82 [0,74;0,91]	0,72 [0,61;0,85]	1,21 [1,12;1,31]	0,75 [0,69;0,81]	-	1,02 [0,93;1,12]	0,75 [0,66;0,86]
Dizziness	0,91 [0,82;1,01]	1,05 [0,91;1,22]	0,59 [0,45;0,78]	1,94 [1,62;2,32]	1,23 [0,97;1,55]	0,36 [0,29;0,45]	1,09 [0,95;1,24]	0,62 [0,48;0,8]	1,28 [1,14;1,43]	0,66 [0,58;0,75]	-	1,09 [0,96;1,24]	0,63 [0,53;0,76]
Agitation	0,83 [0,69;1]	0,01 [0;0,07]	-	2,76 [2,07;3,68]	0,15 [0,05;0,47]	0,37 [0,25;0,56]	1,44 [1,15;1,8]	1,7 [1,26;2,29]	1,33 [1,08;1,63]	0,5 [0,39;0,64]	-	0,96 [0,75;1,22]	0,65 [0,48;0,88]
Gait disturbance	1,97 [0,9;4,31]	1,92 [0,67;5,53]	-	1,06 [0,13;8,47]	1,17 [0,15;9,35]	5,49 [2,37;12,71]	0,49 [0,1;2,31]	1,43 [0,3;6,73]	3,24 [1,42;7,4]	1,14 [0,45;2,89]	-	-	0,96 [0,4;2,29]
Mental impairment disorders (including dementia aggravation)	1,22 [0,91;1,64]	0,37 [0,18;0,74]	-	0,69 [0,28;1,71]	0,3 [0,07;1,22]	1,58 [1,06;2,36]	2,3 [1,64;3,22]	1,11 [0,6;2,06]	1,21 [0,84;1,74]	1,23 [0,89;1,71]	-	5,14 [1,56;16,91]	1,03 [0,75;1,41]
Movement disorders (including parkinsonism)	2,04 [0,94;4,45]	1,28 [0,39;4,25]	-	4,26 [1,28;14,13]	5,87 [1,92;17,91]	5,49 [2,37;12,71]	-	-	3,41 [1,5;7,74]	1,14 [0,45;2,89]	-	3,67 [1,09;12,35]	1,84 [0,51;6,69]
Seizures	1,54 [1,03;2,3]	0,56 [0,25;1,27]	-	3,19 [1,65;6,18]	-	3,47 [2,2;5,48]	1,28 [0,74;2,22]	1,43 [0,66;3,1]	2,39 [1,55;3,69]	0,94 [0,58;1,53]	-	-	1,55 [1,04;2,32]
Psychiatric disorders													
Anxiety disorders and symptoms	0,95 [0,85;1,06]	0,87 [0,73;1,04]	0,64 [0,47;0,87]	1,34 [1,05;1,71]	0,58 [0,4;0,85]	0,54 [0,43;0,67]	1,37 [1,19;1,57]	1,05 [0,84;1,32]	1,68 [1,49;1,89]	0,47 [0,4;0,55]	-	1,15 [1;1,33]	0,66 [0,54;0,81]
Depressed mood disorders and disturbances	0,92 [0,81;1,05]	1,2 [1;1,44]	-	1,79 [1,4;2,29]	0,6 [0,39;0,92]	1,24 [1,03;1,49]	0,55 [0,44;0,69]	1,13 [0,88;1,46]	1,5 [1,3;1,73]	0,55 [0,46;0,65]	-	1,07 [0,91;1,26]	0,66 [0,51;0,85]
Disturbances in thinking and	2,14 [1,21;3,77]	0,17 [0,02;1,29]	-	0,57 [0,08;4,31]	4,38 [1,79;10,72]	4,13 [2,17;7,86]	0,78 [0,3;2,01]	7,63 [3,91;14,87]	3 [1,63;5,52]	1,58 [0,84;2,98]	-	3,67 [1,56;8,66]	0,86 [0,37;1,99]

perception													
Mood disorders and disturbances NEC	1,15 [0,52;2,54]	-	-	9,46 [3,85;23,23]	5,22 [1,75;15,55]	0,57 [0,12;2,64]	0,43 [0,09;1,99]	-	1,37 [0,54;3,45]	1,01 [0,41;2,48]	-	2,02 [0,56;7,24]	0,37 [0,1;1,31]
Personality disorders and disturbances in behaviour	0,71 [0,41;1,22]	-	-	0,37 [0,05;2,74]	-	1,68 [0,88;3,22]	0,85 [0,4;1,78]	1 [0,35;2,89]	1,48 [0,84;2,61]	0,2 [0,08;0,53]	-	3,3 [0,4;27,41]	0,6 [0,34;1,07]
Vascular disorders													
Nervous system haemorrhagic disorders	1,36 [1,18;1,57]	0,17 [0,1;0,28]	0,12 [0,05;0,29]	0,42 [0,24;0,73]	1,29 [0,92;1,82]	3,77 [3,24;4,39]	1,24 [1,02;1,5]	0,85 [0,61;1,19]	2,61 [2,25;3,02]	0,55 [0,45;0,67]	-	2,11 [1,71;2,6]	0,79 [0,64;0,97]
Embolism and thrombosis (including pulmonary embolism)	1,31 [0,89;1,93]	1,42 [0,82;2,45]	-	2,13 [1,03;4,41]	0,78 [0,24;2,53]	1,58 [0,93;2,68]	1,47 [0,89;2,42]	0,95 [0,4;2,25]	2,28 [1,51;3,44]	0,68 [0,41;1,12]	-	-	1,32 [0,89;1,95]
Somme des ARIA-E	7,85 [6,73;9,16]	13,98 [11,91;16,41]	11,52 [9,61;13,81]	15,05 [12,58;18,01]	14,87 [12,39;17,85]	9,93 [8,41;11,72]	0,01 [0;0,07]	0,1 [0,03;0,31]	8,58 [7,31;10,07]	7,42 [6,34;8,69]	-	9,13 [7,34;11,35]	6,39 [5,1;8,01]
Somme des ARIA-H	1,56 [1,45;1,67]	2,47 [2,27;2,68]	2,73 [2,46;3,03]	2,78 [2,48;3,11]	3,01 [2,69;3,37]	0,95 [0,85;1,07]	0,79 [0,7;0,89]	0,4 [0,31;0,51]	1,74 [1,61;1,88]	1,46 [1,35;1,58]	2,38 [0,93;6,07]	2,99 [2,64;3,38]	0,89 [0,81;0,98]
Etat confusionnel et delirium	1,42 [1,1;1,84]	2,32 [1,69;3,19]	-	1,86 [1,1;3,13]	0,36 [0,11;1,14]	1,32 [0,9;1,93]	1,38 [0,98;1,95]	1,32 [0,79;2,2]	1,84 [1,37;2,46]	1,16 [0,86;1,56]	-	2,68 [1,71;4,2]	0,9 [0,64;1,26]
Somme des AVC ischémiques	0,9 [0,68;1,2]	0,89 [0,57;1,39]	-	1,59 [0,9;2,8]	0,38 [0,12;1,2]	1,48 [1,02;2,15]	0,73 [0,47;1,13]	0,84 [0,45;1,58]	1,51 [1,11;2,06]	0,47 [0,32;0,69]	-	0,28 [0,05;1,53]	0,94 [0,7;1,26]
Fall	0,95 [0,89;1,01]	0,93 [0,84;1,02]	0,44 [0,36;0,54]	1,72 [1,53;1,93]	0,97 [0,83;1,14]	0,28 [0,24;0,33]	1,43 [1,33;1,54]	0,96 [0,84;1,09]	0,76 [0,7;0,83]	1,08 [1,01;1,15]	0,21 [0,07;0,61]	1,15 [1,06;1,25]	0,68 [0,61;0,76]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0,76 [0,65;0,88]	0,62 [0,48;0,81]	-	0,62 [0,48;0,81]	0,84 [0,56;1,26]	0,83 [0,66;1,05]	1,04 [0,85;1,27]	0,51 [0,34;0,77]	1,15 [0,97;1,36]	0,51 [0,42;0,62]	-	0,97 [0,53;1,76]	0,75 [0,64;0,88]
Pancreatitis	1,99 [0,81;4,91]	2,98 [1;8,86]	-	2,98 [1;8,86]	-	2,15 [0,66;7,04]	2,61 [0,91;7,52]	-	3,87 [1,53;9,81]	0,76 [0,23;2,49]	-	-	2,02 [0,82;4,98]
Syncope et présyncope	0,94 [0,74;1,2]	0,68 [0,45;1,04]	-	0,58 [0,27;1,24]	0,92 [0,48;1,76]	1,17 [0,83;1,65]	1,4 [1,04;1,89]	0,73 [0,41;1,3]	1,73 [1,34;2,24]	0,42 [0,3;0,59]	-	1,19 [0,45;3,13]	0,92 [0,71;1,18]
Abdominal hernias and other abdominal wall conditions	1,42 [0,75;2,69]	1,96 [0,86;4,47]	-	3,27 [1,17;9,16]	1,44 [0,33;6,37]	0,99 [0,35;2,78]	1,35 [0,58;3,16]	1,32 [0,38;4,63]	2,52 [1,28;4,95]	0,63 [0,27;1,47]	-	3,85 [0,47;31,29]	1,24 [0,63;2,45]
Gastrointestinal ulceration and perforation	1,99 [0,95;4,16]	2,84 [1,15;6,98]	-	0,95 [0,12;7,49]	-	3,44 [1,45;8,16]	2,17 [0,88;5,34]	-	3,64 [1,69;7,83]	0,91 [0,36;2,29]	-	-	2,02 [0,97;4,22]

Anticorps monoclonaux anti- β amyloïde dans la maladie d'Alzheimer: état des lieux du profil de risque à partir des données publiées et non publiées des essais cliniques et stratégies de prévention

RESUME :

Objectif : Etudier le profil de sécurité en compilant les événements indésirables (EvI) survenus lors des essais cliniques de phase 1, 2 et 3 des anticorps monoclonaux anti- β amyloïde (AcMA) chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Méthode : Nous avons identifié 7 AcMA (aducanumab, lecanemab, gantenerumab, donanemab, bapineuzumab, solanezumab, crenezumab) et 42 essais cliniques publiés ou non. Une analyse descriptive des EvI de phase 1, et des EvI de phases 2 et 3 selon leur gravité a été réalisée, et complétée par une analyse exploratoire (calcul de risques relatifs)

Résultats : 18 404 patients ont été inclus dans le groupe AcMA contre 10 135 dans le groupe placebo. Les patients étaient relativement similaires dans chaque groupe, hormis pour la prise concomitante d'anticholinestérasiques. Dans les études de phase 1, 22.8% des patients sous AcMa ont présenté un ARIA et 12.57% une réaction à la perfusion ou au site d'injection (contre 3.8% et 1.9% sous placebo). Dans les essais de phases 2 et 3, les EvI non graves les plus fréquents étaient de nature psychiatriques, d'états confusionnels, ou d'aggravation de la démence et de troubles de la démarche et de mouvements anormaux. Il y avait 7.74% d'ARIA-E et 9.04% d'ARIA-H dans le groupe AcMA (contre 0.85% et 3.02% dans le groupe placebo). Concernant les EvI graves, il y avait plus de crises comitiales (0.49%, contre 0.32% pour les patients exposés au placebo), de troubles du mouvement, de pancréatites et perforations digestives. 5.14% des patients exposés à un AcMA avaient un ARIA-E (contre 0.62% dans le groupe placebo), et 5.63% un ARIA-H (contre 6.32%). Dans les 2 groupes, environ 30% des patients ont présenté une infection, 10% des céphalées, 5% des étourdissements, 1.7% des fractures. Le risque de développer un ARIA-E serait plus important que celui d'un ARIA-H (RR respectivement à 7,88 [6,75;9,2], et 2,05 [1,8 ;2,33]).

TITRE EN ANGLAIS : Anti- β amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer disease : an overview of safety profile from published and unpublished clinical trials, and strategies for prevention

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique - Gériatrie

MOTS-CLÉS : maladie d'Alzheimer, revue systématique, pharmacovigilance, effet indésirable, aducanumab, lecanemab, donanemab, gantenerumab, bapineuzumab, crenezumab, solanezumab, anticorps monoclonal, protéine bêta-amyloïde, ARIA

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de Santé de Toulouse

37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeurs de thèse : Dr Julien DELRIEU et Dr François MONTASTRUC