



## Communiqué de presse

### Refus d'accès précoce au lecanemab (Leqembi) : la FCM et la SF3PA alertent sur une décision trop restrictive

Paris, 3 octobre 2025 — La Fédération des Centres Mémoire (FCM) et la Société Francophone de Psychogériatrie et Psychiatrie de la Personne Âgée (SF3PA) regrettent la décision de la Haute Autorité de Santé (HAS) de refuser l'accès précoce au lecanemab pour les patients souffrant de maladie d'Alzheimer au stade précoce. Nos Sociétés estiment que cette décision ne tient pas suffisamment compte des données scientifiques récentes et du cadre européen.

- Les études cliniques montrent un ralentissement du déclin cognitif et fonctionnel, même modeste, mais réel et pertinent pour les patients.
- Les données de qualité de vie et de fonctionnement quotidien sont cohérentes et en faveur du traitement.
- La France dispose d'un réseau structuré pour assurer un suivi sécurisé des patients.
- Aucun signal d'accélération du déclin n'a été observé sous traitement.
- Le génotypage APOE, exigé par l'Europe, est déjà pratiqué et maîtrisé.

La FCM et la SF3PA appellent à une réévaluation rapide et approfondie de cette décision afin de ne pas priver les patients d'un bénéfice tangible et de ne pas marginaliser la France dans l'innovation thérapeutique contre la maladie d'Alzheimer.

#### Contact presse

- FCM : <https://www.centres-memoire.fr/contact/>
- SF3PA: [contact@sf3pa.com](mailto:contact@sf3pa.com)

*Conflits et liens d'intérêt : les liste des membres du bureau de la FCM et du conseils d'administration de la SF3PA sont disponibles sur les sites internet des deux sociétés ([www.centres-memoire.fr](http://www.centres-memoire.fr) et [www.sf3pa.com](http://www.sf3pa.com)). Leurs éventuels conflits et lien d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique sont consultables sur le site [www.transparence.sante.gouv.fr/](http://www.transparence.sante.gouv.fr/).*

## Argumentaire scientifique

La FCM et la SF3PA prennent acte de la décision du 4 septembre 2025 de la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) de refuser l'accès précoce au lecanemab chez les patients au stade précoce de la maladie d'Alzheimer. Nous partageons pleinement l'exigence de sécurité et n'en contestons pas la pertinence. En revanche, nous contestons plusieurs motifs scientifiques ayant conduit à une évaluation négative de la balance bénéfice-risque et au refus du traitement, au regard des données publiées et du cadre européen de l'AMM.

### « Efficacité considérée comme non cliniquement pertinente » : une lecture incomplète des résultats cliniques

**Ce que retient la HAS.** La Commission de la transparence (CT) juge l'effet modeste sur les critères cliniques (CDR-SB, ADAS-Cog, ADCOMS) et met en doute sa pertinence dans la population de l'AMM.

**Ce que montrent les publications.**

- Dans CLARITY-AD, l'écart sur la **CDR-SB ajusté à 18 mois entre le groupe lecanemab et placebo est de -0,45 points** (1,21 vs 1,66), et de -0,53 points (1,15 vs 1,73) si l'on restreint aux patients correspondant à l'AMM, avec des effets concordants sur ADAS-Cog14 (-1,44), ADCOMS (-0,050) et ADCS-MCI-ADL (+2,0) — c'est-à-dire avec une **traduction fonctionnelle sur les activités du quotidien**. (Van Dyck et al., 2023)
- Cet écart doit être **analysé au regard de l'histoire naturelle de la maladie qui débutent jusqu'à 20 ans avant les premiers signes** (Frisoni et al., 2025) et d'une échelle globale mise au point pour capturer principalement l'évolution des symptômes et de la perte d'autonomie progressive tout au long de la maladie (de 7 à 9 ans en moyenne mais pouvant aller jusqu'à 20 ans) (Morris et al. 1997). **L'évolution de ce score n'est pas linéaire** (Williams et al. 2013) et est **limitée** durant le stade débutant de la pathologie à l'instar de l'augmentation de 1,66 point de cette échelle (soit seulement 9% de l'amplitude totale).
- CLARITY-AD rapporte par ailleurs un **hazard ratio de 0,69** (analyse pré-spécifiée) sur le temps **avant aggravation du score global de la CDR (CDR-GS)**, en cohérence avec un retard de la progression clinique.

**À retenir.** Dans une maladie hétérogène et de progression lente quel que soit le stade, un écart moyen doit être lu à travers le prisme de l'histoire naturelle (progression placebo  $\approx$  1,66 CDR-SB/18 mois dans CLARITY-AD), des seuils minimaux d'impact cognitif centrés sur le patient et de modification du risque de progression clinique. Dans ce cadre, les effets observés dans l'étude sont cohérents et pertinents.

### « Absence de corrélation démontrée entre baisse d'amyloïde et bénéfice clinique » : des preuves quantitatives existent

**Ce que retient la HAS.** Le lien mécanistique-clinique entre la réduction des dépôts amyloïdes et la réduction du déclin cognitif n'est pas établi.

**Ce que montrent les publications.**

- L'article référencé par la HAS est une revue scientifique de qualité mais **datant de 2019 reposant sur des articles originaux encore antérieurs** (Panza et al. 2019). Les données ne portaient donc pas sur les anticorps à forte capacité de clairance amyloïde auquel appartient le lecanemab.
- Des données plus récentes ont montré dans une nouvelle méta-analyse que **chaque diminution au PET-Amyloïde de -0,10 SUVR est associée à une réduction du déclin sur de 0,09 [0,034-**

**0,15] à la CDR-SB, 0,33 [0,12–0,55] à l'ADAS-Cog14 et 0,13 [0,017–0,24] au MMSE**, compatible avec un lien causal entre baisse amyloïde et bénéfice clinique.(Pang et al. 2023)

- Au-delà de la présence de dépôts amyloïdes dans une conformation fibrillaire, seule révélée par le PET, il faut souligner le **fort potentiel neurotoxique** attribué principalement aux formes plus petites d'agrégation : **oligomères et protofibrilles** (Sengupta et al., 2016 ; Huang et al., 2020) qui sont spécifiquement ciblé par le lecanemab (à la différence d'autres anticorps préalables).

**À retenir.** A l'échelle individuelle (exposition-réponse) comme dans les essais cliniques récents (méta-analyse de 2023), **la réduction de l'amyloïdopathie qu'elle soit sous la forme protofibrillaire ou en structure plus large s'associe à un moindre déclin**, ce qui renforce la plausibilité clinique des résultats de CLARITY-AD.

## « Qualité de vie non évaluée de façon robuste » : considérer les données cohérentes et les échelles validées

**Ce que retient la HAS.** Les données QoL sont uniquement exploratoires et non exploitables en l'état.

**Ce que montrent les publications.**

- La qualité de vie des patients a été analysée **dans l'étude CLARITY-AD à l'aide de deux questionnaires** validés dans la littérature : *European Quality of Life–5 Dimensions* (EQ-5D-5L) et *Quality of Life in Alzheimer's Disease* (QoL-AD). Le fardeau de la maladie a également été évalué à l'aide du questionnaire *Zarit Burden Interview*. Ces données sont bien disponibles et **montrent un moindre déclin chez les patients traités** de 49% (EQ-5D-5L), 56% (QoL-AD selon le patient) et 23% (QoL-AD selon le partenaire), même s'il ne s'agissait pas du critère de jugement (Cohen et al. 2023).
- **Le score ADCS-MCI-ADL** (instrument fonctionnel reconnu dans la littérature) **s'améliore significativement dans CLARITY-AD** (+2,0 points vs placebo à 18 mois), suggérant des conséquences concrètes sur les actes de la vie quotidienne (Van Dyck et al. 2023).
- La **cohérence multidomaine** (CDR-SB, ADAS-Cog14, ADCOMS, ADCS-MCI-ADL et EQ-5D-5L, QoL-AD) **renforce méthodologiquement la validité interne** des résultats cliniques.

**À retenir.** Même en l'absence d'un gain QoL « global » formalisé, corrigé pour les tests multiples et préétabli par le protocole, **un ralentissement cliniquement pertinent des pertes fonctionnelles** constitue un bénéfice pour les patients traités et leurs proches et éclaire la compréhension des résultats sur les critères primaires de l'étude.

## « Surveillance étroite et nécessaire » : une filière déjà bien anticipée et organisée

**Ce que retient la HAS.** Une incertitude sur l'applicabilité de la surveillance des effets indésirables (notamment en termes de fréquence des IRM) et de l'ensemble des mesures de minimisation des risques

**Ce que montrent les publications.**

- La France dispose d'une **organisation en réseau des centres Mémoire** permettant d'assurer une homogénéité de la prise en soins des patients notamment au niveau des Centres Mémoire de Ressource et de Recherche, labellisés par les ARS avec un cahier des charges très précis établis avec l'aide de la Fédération des Centre Mémoire ([www.centres-memoire.fr](http://www.centres-memoire.fr)). Ces centres, par obligation statutaire **participent à la recherche clinique** et disposent de **médecins spécialistes experts impliqués dans les essais cliniques**

notamment ceux évaluant les anticorps anti-amyloïde comme le lecanemab (cf. annuaire des essais cliniques : <https://essais-cliniques.vaincrealzheimer.org/>)

- Dans son dernier rapport du COCIR en 2023, **la densité moyenne du parc IRM français** (21,3 IRM pour 1 millions d'habitants) est **proche de la moyenne européenne** (23,2 IRM pour 1 millions d'habitants) et supérieure au Royaume-Uni (19,1 IRM pour 1 millions d'habitants). De plus **73% du parc français est âgé de moins de 5 ans**, soit en 2<sup>e</sup> position par rapport aux autres pays (<https://dev.cocir.org/publication/cocir-medical-imaging-equipment-age-profile-density-2023-edition-2/>).

**À retenir.** Conscient de l'importance capitale du protocole de suivi et de la nécessité d'un plan de gestion des risques, la FCM avait depuis plus d'un an, **anticipé un travail de recommandations** précédant même les exigences de l'EMA (Villain et al. 2025), **construit les bases d'un registre** de suivi et mis en place les premières étapes d'une **formation nationale destinée** à impliquer tous les acteurs de santé concernés (cf. lettre adressée au CT de la FCM [ici]).

## « Incertitude sur la possible accélération de la progression de la maladie » : une interprétation propre de la littérature scientifique

**Ce que retient la HAS.** Un risque important potentiel d'accélération de la progression de la maladie d'Alzheimer due à l'atrophie cérébrale induite par l'ARIA.

**Ce que montrent les publications.**

- La volumétrie IRM des patients sous anticorps anti-amyloïdes montre **fréquemment des baisses de volume cérébral** plus marquées que sous placebo (Belder et al. 2024). Toutefois, **rien dans les essais n'indique une accélération clinique du déclin liée aux ARIA** (Honig et al. 2024; Salloway et al. 2025)
- Ces diminutions de volume sont **plausiblement interprétées comme une "pseudo-atrophie"** — c'est-à-dire la **résolution d'un compartiment inflammatoire/œdémateux et/ou la disparition de dépôts amyloïdes** — plutôt qu'une neurodégénérescence accélérée ; cette **dissociation entre perte volumique et performance clinique** est **documentée** depuis l'essai d'immunisation AN1792 (Nicoll et al. 2019).

**A retenir.** Il n'existe à ce jour aucune donnée permettant de craindre une évolution défavorable sur la base de la réduction du volume cérébral après une immunothérapie anti-amyloïde ou même à titre systématique après la survenue d'une ARIA.

## « Génotypage APOE » : Une obligation européenne et une dimension éthique déjà bien étudiée

**Ce que retient la HAS.** La réalisation du test soulève des questions éthiques à la fois pour les patients et leurs familles mais également pour les professionnels de santé. La réalisation du génotypage devra donc se conformer aux recommandations en cours concernant le diagnostic génétique.

**Ce que montrent les publications.**

- L'AMM européenne du traitement **nécessite la réalisation d'un génotypage APOE** avant l'instauration du traitement car l'agence a estimé que, dans le groupe de patients portant zéro ou une seule copie *APOE4*, le **risque d'ARIA peut être géré** au moyen de mesures appropriées de minimisation des risques (EPAR EMA, [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/legembi-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/legembi-epar-medicine-overview_fr.pdf))

- Le génotypage *APOE* est **actuellement réalisé en France chez les patients Alzheimer avec début avant 65 ans** dans le cadre du diagnostic moléculaire selon les recommandations du Centre National de Référence Malades Alzheimer Jeunes (**CNR-MAJ**) (Nicolas et al. 2024).
- Il n'existe **pas d'évidence** que la connaissance du **génotype APOE ait des conséquences négatives sur l'anxiété ou la dépression** mais peut à l'inverse modifier le comportement vers un style de vie plus sain (Bemelmans et al. 2016)
- Une étude menée en France par le CNR-MAJ concernant **le rendu des résultats** sur l'ensemble des facteurs de risque génétiques **ne montre pas d'effet négatif sur l'anxiété, la dépression ou les affects** (données en cours de publication)

**A retenir.** Le génotypage APOE est, au contraire de constituer un risque supplémentaire pour les patients, une solution exigée par l'EMA pour restreindre l'indication du traitement à la population ayant le meilleur rapport bénéfice-risque pour le lecanemab. Il s'agit donc d'une **position scientifiquement éclairée** et conforme aux **standards de la médecine personnalisée** telle qu'elle existe dans d'autres domaines de la médecine.

## Conclusion

Au regard de **l'AMM européenne et des données désormais publiées**, la décision de refuser l'accès précoce au lecanemab nous paraît **excessivement restrictive**. Les résultats cliniques de CLARITY-AD montrent **un ralentissement du déclin clinique certes modeste mais réel**, cohérent et dans de multiples dimensions de la maladie. Les preuves quantitatives reliant la réduction d'amyloïde au moindre déclin et les analyses exposition-réponse renforcent la **plausibilité clinique des effets observés**, tandis que les données fonctionnelles indiquent des **retombées concrètes pour les patients et leurs proches**. Enfin, la **faisabilité d'un parcours sécurisé** — génotypage APOE requis par l'EPAR, IRM protocolisées, filières CM2R, est **réaliste et déjà anticipée**.

La FCM et la SF3PA appellent donc à une **évaluation approfondie dans le cadre de la procédure de droit commun** et espère **une décision positive le plus rapidement possible**. Sans compromettre ni l'exigence scientifique, la sécurité, ou l'équité d'accès aux soins, elle rappelle la **responsabilité collective de notre société** envers des patients chez qui gagner du temps fonctionnel représente, dès aujourd'hui, un bénéfice tangible. Refuser l'accès au traitement malgré une AMM européenne dans une population délimitée et malgré des données convergentes sur la traduction clinique expose à une **perte de chance pour des patients** correctement sélectionnés et étroitement suivis, entrave leur **capacité à déterminer leur propre engagement** en connaissance des bénéfices et des risques, et expose la France à **une mise en marge de l'innovation**. Cette situation déjà préoccupante à ce jour puisque, comme le souligne la HAS, seulement 3,3 % des patients randomisés sont des citoyens français, risquerait d'entraîner une **absence d'implication de la France** dans les prochains essais cliniques ce qui rendrait les évaluations encore plus incertaines aux yeux de la HAS.

---

## Références

- Belder, Christopher R S, Delphine Boche, James A R Nicoll, et al. 2024. « Brain Volume Change Following Anti-Amyloid  $\beta$  Immunotherapy for Alzheimer's Disease: Amyloid-Removal-Related Pseudo-Atrophy ». *The Lancet Neurology* 23 (10): 1025-34. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00335-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00335-1).
- Bemelmans, S. A. S. A., K. Tromp, E. M. Bunnik, et al. 2016. « Psychological, Behavioral and Social Effects of Disclosing Alzheimer's Disease Biomarkers to Research Participants: A Systematic Review ». *Alzheimer's Research & Therapy* 8 (1): 46. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0212-z>.

- Cohen, Sharon, C.H. Van Dyck, M. Gee, et al. 2023. « Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease ». *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 10 (4): 771-77. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.123>.
- Honig, Lawrence S., Marwan N. Sabbagh, Christopher H. Van Dyck, et al. 2024. « Updated Safety Results from Phase 3 Lecanemab Study in Early Alzheimer's Disease ». *Alzheimer's Research & Therapy* 16 (1): 105. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01441-8>.
- Morris, J. C., C. Ernesto, K. Schafer, et al. 1997. « Clinical Dementia Rating Training and Reliability in Multicenter Studies: The Alzheimer's Disease Cooperative Study Experience ». *Neurology* 48 (6): 1508-10. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.6.1508>.
- Nicolas, Gaël, Aline Zaréa, Morgane Lacour, et al. 2024. « Assessment of Mendelian and Risk-Factor Genes in Alzheimer Disease: A Prospective Nationwide Clinical Utility Study and Recommendations for Genetic Screening ». *Genetics in Medicine* 26 (5): 101082. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2024.101082>.
- Nicoll, James A R, George R Buckland, Charlotte H Harrison, et al. 2019. « Persistent Neuropathological Effects 14 Years Following Amyloid- $\beta$  Immunization in Alzheimer's Disease ». *Brain* 142 (7): 2113-26. <https://doi.org/10.1093/brain/awz142>.
- Pang, Menglan, Ling Zhu, Audrey Gabelle, et al. 2023. « Effect of Reduction in Brain Amyloid Levels on Change in Cognitive and Functional Decline in Randomized Clinical Trials: An Instrumental Variable Meta-analysis ». *Alzheimer's & Dementia* 19 (4): 1292-99. <https://doi.org/10.1002/alz.12768>.
- Panza, Francesco, Madia Lozupone, Giancarlo Logroscino, et Bruno P. Imbimbo. 2019. « A Critical Appraisal of Amyloid- $\beta$ -Targeting Therapies for Alzheimer Disease ». *Nature Reviews Neurology* 15 (2): 73-88. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0116-6>.
- Salloway, Stephen, Jakub Wojtowicz, Nicola Voyle, et al. 2025. « Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA) in Clinical Trials of Gantenerumab in Early Alzheimer Disease ». *JAMA Neurology* 82 (1): 19. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.3937>.
- Shcherbinin, Sergey, Cynthia D. Evans, Ming Lu, et al. 2022. « Association of Amyloid Reduction After Donanemab Treatment With Tau Pathology and Clinical Outcomes: The TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial ». *JAMA Neurology* 79 (10): 1015. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2793>.
- Van Dyck, Christopher H., Chad J. Swanson, Paul Aisen, et al. 2023. « Lecanemab in Early Alzheimer's Disease ». *New England Journal of Medicine* 388 (1): 9-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>.
- Villain, Nicolas, Vincent Planche, Matthieu Lilamand, et al. 2025. « Lecanemab for Early Alzheimer's Disease: Appropriate Use Recommendations from the French Federation of Memory Clinics ». *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 12 (4): 100094. <https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2025.100094>.
- Williams, Monique M., Martha Storandt, Catherine M. Roe, et John C. Morris. 2013. « Progression of Alzheimer's Disease as Measured by Clinical Dementia Rating Sum of Boxes Scores ». *Alzheimer's & Dementia* 9 (1S). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.01.005>.
-