

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2016

THESES 2016/TOU3/2112

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Maëlle VIAULES

**LES MEDICAMENTS ANTI-ALZHEIMER :
Efficacité et évolution de leur prescription au CHU
de Toulouse**

Date de soutenance : le 6 décembre 2016

Directeur de thèse : Monsieur Philippe Cestac

JURY

Président :	Monsieur Jean-Edouard Gairin
1er assesseur :	Monsieur Philippe Cestac
2ème assesseur :	Madame Laure Rouch
3ème assesseur :	Madame Isabelle Combes-Cabrit

Les médicaments anti- Alzheimer : Efficacité et évolution de leur prescription au CHU de Toulouse

Remerciements

Je tiens à remercier mon maître de thèse, le jury de soutenance et toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail et à l'accomplissement de ma formation professionnelle.

A Philippe Cestac, merci d'abord pour les cours intéressants et instructifs des dossiers patients, et merci d'avoir accepté de m'accompagner dans ce projet. Je suis allée au bout de celui-ci grâce à vous, je n'aurai pas imaginé pouvoir l'approfondir autant au départ, mais quelle satisfaction de l'avoir fait. Merci pour votre temps, vos conseils et votre présence.

A Jean-Edouard Gairin, je vous remercie de présider le jury de cette thèse, et ainsi évaluer mon travail.

A Laure Rouch, merci d'avoir accepté de juger mon travail et de faire partie de mon jury de soutenance.

A Isabelle Combes, je suis entrée en faculté de pharmacie un peu par hasard, mais c'est dans votre officine, grâce à votre équipe et à vous, que j'ai réalisée avoir choisi la bonne voie. Merci pour votre soutien et votre aide, et ce depuis le tout début. Je suis très heureuse que vous fassiez aujourd'hui partie de mon jury de thèse, très heureuse de pouvoir terminer ma formation en votre présence.

A Maman et Papa, il n'existe pas de mot assez fort pour vous dire à quel point je suis heureuse et fière d'exposer mon travail devant vous. C'est grâce à vous que je suis ici, grâce à vous que j'ai pu choisir ma voie et m'y épanouir, c'est à vous que je dois tout cela. Merci pour votre soutien sans limite, de tous les jours voire de tous les instants, même tard dans la nuit en période d'examens où le stress devenait trop lourd. Merci d'avoir cru en moi, de me faire confiance, je ne vous décevrai pas.

A mes deux papis et toute ma famille, merci pour votre omniprésence, et pour m'avoir soutenue tout au long de mes études.

A Maxime, ma moitié, mes ailes, c'est grâce à la confiance que tu me donnes que tout me paraît possible. Merci de m'accompagner et de m'aider tous les jours un peu plus que le précédent.

A mes Bobs, c'est au départ notre passion commune du cheval qui nous a réunis, il s'agit désormais d'une amitié forte et sincère qui nous lie. Merci les filles d'être toujours là, dans les bons et les mauvais moments, comme je suis fière de vous présenter à vous aussi mon travail.

A mes meilleures copines, Amandine, Anaïs et Laure, je ne peux compter tous les souvenirs que nous partageons ensemble, et j'espère que nous en créerons encore beaucoup d'autres. Merci d'être présentes en toutes circonstances, on peut toujours compter les unes sur les autres.

A mes consœurs et confrères, Camille S, Camille R, Marie, Cynthia, Marion, Sabine, Thomas L, Thomas S, eux aussi pharmaciens, merci d'avoir fait de mes études toulousaines, une véritable aventure humaine enrichie de formidables moments passés à vos côtés.

A mes deux étoiles, mamie Ginette et mamie Henriette, pas une seule ligne de ce travail n'a été écrite sans que je pense à vous. Merci d'avoir toujours veillé sur moi, et ce malgré mes nombreuses sollicitations, surtout en période d'examens. Je ne vous oublie pas.

A Chipsy et Réglisse, tous deux à leur façon et sans le savoir d'un soutien inépuisable.

Table des matières

Lexique	6
Tables des illustrations	8
Introduction	11

I. La maladie d'Alzheimer 13

A) Epidémiologie	13
B) Physiopathologie	14
C) Pathogénèse de la MA : hypothèse cholinergique et glutamaergique	18
1. Hypothèse cholinergique	18
2. Hypothèse glutamaergique	21
D) Symptomatologie	24
E) Diagnostic d'un cas de démence de type Alzheimer	26

II. L'arsenal thérapeutique 29

A) Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	29
1. Historique	30
2. Mécanisme d'action	32
3. Rapport d'efficacité clinique des inhibiteurs de l'AchE	36
a. RCT Rogers	37
b. RCT anglaise AD2000	41
c. Etude de cohorte Cronos	45
d. Etude de cohorte toulousaine Real	47
e. Méta-analyse d' Hansen	49
f. RCT galantamine et rivastigmine	52
4. Rapport d'évaluation de la commission de la Transparence de la HAS	56
5. Caractéristiques pharmacocinétiques des anti-cholinestérasiques	62

6. Effets indésirables imputables aux inhibiteurs de l'AchE	63
7. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	68
8. Suivi et surveillance d'une prescription d'inhibiteur de l'AchE	74
B) L'antagoniste glutamaergique : la mémantine	75
1. Mécanisme d'action de la mémantine	77
2. Rapport d'efficacité clinique de la mémantine	79
a. RCT de Reisberg	80
b. RCT de Tariot	86
c. Méta-analyses	89
d. Limites des études et des méthodes	91
3. Rapport d'évaluation de la commission de la Transparence de la HAS	93
4. Caractéristiques pharmacocinétiques de la mémantine	98
5. Effets indésirables imputables à la mémantine	99
6. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	101
7. Suivi et surveillance d'une prescription de mémantine	103
C) Association d'un anti-cholinestérasique et de la mémantine	104
III. Evolution des prescriptions des médicaments anti-Alzheimer	112
Conclusion	127
Bibliographie	131
Annexes	140

Lexique

A β : β amyloïde

Ach : Acétylcholine

AchE : Acétylcholine Esterase

ADAS : Alzheimer Disease Assessment Scale

ADCS-ADL : AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory

ADL : Activités de la vie quotidienne

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APP : Amyloid Precursor Protein

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BADLS : Bristol Activities of Daily Living Scale

BuChE : Butyrylcholinestérase

CIBIC : Clinician's Interview –Based Impression of Change

CIBIC-Plus : Clinician's Interview –Based Impression of Change Plus Caregiver Input

CYP : cytochrome P450

EI : Effet(s) Indésirable(s)

EMA : European Medicines Evaluation Agency

FDA : Food and Drug Administration

GHQ : General Health Questionnaire

HAS : Haute Autorité de Santé

IADL : Activités instrumentales de la vie quotidienne

ITT : intention de traiter

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LOCF : Last Observation carried Forward

MA : Maladie d'Alzheimer

MMSE : Mini Mental Score Examination

NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological and Communicative Disorders – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NOSGER : Nurses'Observation Scale for Geriatric Patients

NPI : Neuropsychiatric Inventory

OC : Cas observés

RCT : Randomized Controlled Trial ou essai randomisé contrôlé en français

SIB : Severe Impairment Battery

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

Tables des illustrations

Figure 1 : Le taux d'incidence annuel (pour 100 personnes-années) pour la maladie d'Alzheimer

Figure 2 : Principales lésions pathologiques retrouvées au cours de la maladie d'Alzheimer

Figure 3 : Représentation de la protéine tau à l'intérieur d'un neurone sain puis d'un neurone malade

Figure 4 : Représentation d'une atrophie cérébrale d'un cerveau atteint par la MA

Figure 5 : Représentation schématique de la voie cholinergique à l'intérieur d'un neurone

Figure 6 : Représentation schématique de la voie glutamaergique à l'intérieur d'un neurone

Figure 7 : Image d'un cerveau sain comparé avec celle d'un cerveau malade

Figure 8 : Chronologie de l'AMM des traitements de la MA en France

Figure 9 : Représentation du mécanisme d'action des inhibiteurs de l'AchE

Figure 10 : Enumération de l'ensemble des cas d'interactions médicamenteuses incluant les inhibiteurs de l'AchE enregistrés par la pharmacovigilance française jusqu'au 31 mars 2006

Figure 11 : Interactions pharmacodynamiques (PD) et/ou cinétiques (PK) incluant les inhibiteurs de l'AchE enregistrées par la pharmacovigilance française jusqu'au 31 mars 2006

Figure 12 : Représentation schématique du mécanisme d'action de la mémantine au niveau des récepteurs glutamaergiques NMDA

Figure 13 : Différentes variables sélectionnées par Reisberg et al. afin d'évaluer l'efficacité de la mémantine

Figure 14 : Distribution du score CIBIC-Plus en utilisant une analyse LOCF ($p=0.03$) entre un groupe d'étude mémantine et placebo, à la fin des 24 semaines d'étude

Figure 15 : Représentation de l'évolution des scores moyens de MMSE et BADLS au cours de l'étude DOMINO et en fonction des quatre différents groupes de traitement

Figure 16 : Evolution des pratiques médicales en fonction du temps au sein du service post-urgences gériatriques de Casselardit

Figure 17 : Evolution des cas de suspension de traitement en fonction des différents stades de sévérité de la démence de type Alzheimer au sein du service post-urgences gériatriques de Casselardit

Figure 18 : Evolution des cas de maintien de traitement en fonction des différents stades de sévérité de la démence de type Alzheimer au sein du service post-urgences gériatriques de Casselardit

Figure 19 : Evolution des cas d'instauration de traitement en fonction des différents stades de sévérité de la démence de type Alzheimer au sein du service post-urgences gériatriques de Casselardit

Tableau 1 : Résultats (moyennes obtenues grâce aux données de fin d'étude) des scores ADAS-cog et CIBIC-Plus obtenus lors de l'étude de Rogers

Tableau 2 : Utilisation des ressources de santé durant les 60 premières semaines de l'étude AD2000 pour les patients traités par le donépézil et ceux recevant un placebo

Tableau 3 : Résumé de l'ensemble des études incluses dans la méta-analyse de Hansen

Tableau 4 : Enumération exhaustive des divers EI potentiellement provoqués par les trois inhibiteurs de l'AchE

Tableau 5 : Enumération des principales molécules anticholinergiques (ou atropiniques)

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses impliquant les inhibiteurs de l'AchE et différentes classes pharmacologiques ainsi que les EI provenant de ces associations enregistrées par la pharmacovigilance française jusqu'au 31 mars 2006

Tableau 7 : Résultats des méta-analyses évaluant l'efficacité de la mémantine chez des patients atteints de MA modérées à sévères

Tableau 8 : Evolution des pratiques médicales dans le temps au sein du service post-urgences gériatriques de Casselardit (résultats exprimés en %)

Tableau 9 : Consommation d'unités de médicament anti-Alzheimer au sein du CHU de Toulouse en fonction du temps obtenue grâce au SIH

Table des annexes

Annexe 1 : Echelle d'Activités Instrumentales de la Vie Courante (IADL)

Annexe 2 : Echelle d'autonomie (ADL)

Annexe 3 : Test Mini Mental Score Examination (MMSE)

Annexe 4 : Définitions des différents scores d'efficacité employés lors des études cliniques

Introduction

Avec l'augmentation de l'espérance de vie et l'accélération du vieillissement de la population dans les pays industrialisés, nous assistons à un développement logique des maladies liées au vieillissement. Parmi ces maladies, les démences et plus particulièrement la maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer (MA) est la principale cause de démence chez les personnes âgées. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative entraînant la perte progressive et irréversible des fonctions intellectuelles, et plus particulièrement de la mémoire, elle provoque de multiples troubles du comportement ainsi qu'une perte d'autonomie du patient. A travers le monde, on recense 26 millions de personnes atteintes par la MA ; de plus il y a chaque année 5 à 7 millions de cas de MA qui sont diagnostiqués, soit un nouveau cas toutes les 7 secondes[1]. En 2013 en France, le nombre de cas de démence est évalué à 850 000 cas et d'ici 2025, ce chiffre devrait atteindre 1 300 000[2] . La fréquence et la gravité de cette pathologie, ainsi que les projections pour les années à venir, justifient pleinement l'investissement majeur de l'industrie pharmaceutique et de la recherche académique dans cette aire thérapeutique.

Actuellement l'arsenal thérapeutique disponible dans le traitement de la MA se compose de deux classes de médicaments, d'une part les anti-cholinestérasiques (donépézil, rivastigmine et galantamine) et d'autre part l'antagoniste glutamatergique (mémantine). Il s'agit de molécules anciennes apparues sur le marché du médicament français entre 1993 et 2004. Néanmoins aucune de ces quatre molécules ne représente un traitement curatif de la MA, effectivement elles peuvent au mieux ralentir la progression de la pathologie mais elles ne rétabliront pas les fonctions cognitives déjà lésées du patient. Dans le quotidien d'une pharmacie de ville, il est courant de rencontrer des patients souffrant de la MA ou leur entourage, il s'agit le plus souvent de patient venant régulièrement chercher son traitement habituel. Toutefois la délivrance des médicaments anti-Alzheimer (Aricept®, Reminyl®, Exelon®, Ebixa®) est un acte beaucoup moins fréquent. En effet l'ordonnance de ses patients se composent souvent d'anxiolytiques voire de neuroleptiques pour certains cas, mais la présence d'une des deux classes

pharmacologiques anti-Alzheimer est rare. Pourtant nous allons le voir à travers ce travail, ce sont les seules thérapeutiques actuellement disponibles qui sont spécifiques du traitement de la MA. Pourquoi la consommation de ces médicaments n'est pas proportionnelle au nombre de patients atteints par la pathologie. Notre travail consiste ici à connaître et ainsi mieux apprécier les tendances et les habitudes de prescription des médicaments anti-Alzheimer chez les patients dont le diagnostic de la MA est posé, et ce en milieu hospitalier.

Ce travail de thèse débutera tout d'abord par une brève description de la MA, afin d'une part de mieux apprécier la gravité de la pathologie et d'autre part de comprendre sa physiopathologie et ainsi les mécanismes d'action complexes des médicaments anti-Alzheimer. Ensuite nous nous attarderons plus longuement sur l'arsenal thérapeutique spécifique de la MA disponible sur le marché du médicament français. A la fois pour les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et aussi pour la mémantine, nous décrirons succinctement leurs caractéristiques principales mais surtout nous étudierons les différentes études à l'origine de leur mise sur le marché ainsi que l'évaluation de leur efficacité par la Haute Autorité de Santé. Par la suite nous nous intéresserons à une autre stratégie de prise en charge de la MA qui consiste en l'association des deux classes médicamenteuses, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et de la mémantine, une bithérapie rare mais qui peut se révéler profitable pour certains patients à condition qu'elle soit bien tolérée. Et enfin nous clôturerons cette thèse par un travail de recherche réalisé au sein du service post-urgences gériatriques de l'hôpital Casselardit de Toulouse, où nous avons pu mettre en avant l'évolution des habitudes de prescription des médicaments anti-Alzheimer chez les patients hospitalisés pour les années 2008, 2010 et 2012. Ces informations seront bien sûr appuyées par différentes données bibliographiques disponibles dans la littérature.

I. La maladie d'Alzheimer

A) Epidémiologie

Plus d'un siècle après sa description par un médecin allemand dont elle porte le nom, la maladie d'Alzheimer atteint aujourd'hui 26 millions de personnes dans le monde dont 900 000 cas sont recensés en France en 2015[3] (représentant approximativement la population de la ville de Marseille[4]). Néanmoins ce sont près de 3 millions de personnes qui sont concernées par cette pathologie, de façon directe ou indirecte lorsque l'on tient compte des aidants[3].

Chaque année, 225 000 nouveaux cas sont diagnostiqués en France[5], et selon les pronostics dès 2020 la MA affectera un français sur quatre âgé de plus de 65 ans, soit environ 1 300 000 français[2]. Parmi les malades, 450 000 sont suivis médicalement dont 300 000 bénéficient d'une prise en charge au titre des ALD (affections longue durée), et ceux d'après les données recueillies par le gouvernement au sein du plan Alzheimer 2008-2012. L'affection est cependant plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, en effet après 75 ans 20,5 % des femmes sont concernés par la maladie pour 13 % des hommes[6].

La MA représente la première cause de démence chez la personne âgée, elle correspond à 70 % des cas[7], elle est suivie par la démence vasculaire (états démentiels secondaires à des lésions cérébrovasculaires et dont l'origine n'est pas neurodégénérative[8]) qui compte pour sa part 15 à 30 % des cas.

La prévalence de la MA s'accroît de façon exponentielle avec l'âge[9], néanmoins la pathologie ne doit pas être considérée comme la conséquence inévitable liée au vieillissement, mais ce dernier reste un facteur de risque très important. En effet le nombre de malades se multiplie après avoir dépassé l'âge de 65 ans et explose après 80 ans : après 65 ans la fréquence de la maladie est de 3 % de la population générale et s'amplifie pour atteindre 15 % après 80 ans[2].

Afin de comprendre et d'expliquer le développement rapide de l'incidence de la MA, représentée en figure 1, il faut tenir compte de deux paramètres : d'une part l'allongement important de l'espérance de vie que connaissent actuellement les pays développés (en 1990 l'espérance de vie moyenne à la naissance était de 78 ans pour les deux sexes et en 2012 elle est de 82 ans[10]) ; et d'autre part la prédominance féminine de la MA en sachant que l'espérance de vie moyenne de la femme est plus longue que celle de l'homme (elle est à la naissance de 79 ans pour les hommes et de 85,1 ans pour les femmes en 2015[11]). Etant donné cette incidence croissante et la gravité de la pathologie, on comprend alors que la MA représente un véritable problème de santé publique avec les différents enjeux économiques qui en résultent.

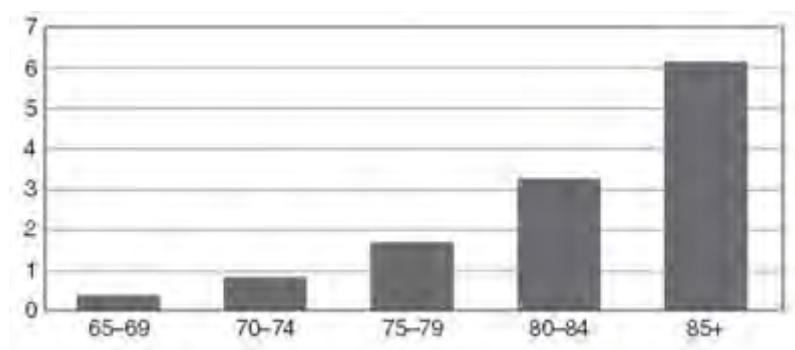


Figure 1 : Le taux d'incidence annuel (pour 100 personnes-années) pour la maladie d'Alzheimer[9]

Cependant il est à noter qu'il existe aussi des formes précoces de la maladie apparaissant avant 65 ans et qui représentent 2 % des cas de la MA : on recensait en 2008, 32 000 cas apparaissant avant 60 ans, et 1 000 cas avant 50 ans. Il s'agit essentiellement de formes familiales héréditaires[2].

B) Physiopathologie

La MA est définie comme une maladie neurodégénérative complexe (destruction progressive et irréversible des cellules nerveuses dans certaines régions du cerveau) dont les causes restent à ce jour insuffisamment connues et dont les

mécanismes d'apparition des lésions ne sont pas encore complètement élucidés[12]. Les caractéristiques pathologiques majeures de la MA sont tout d'abord les dépôts extracellulaires entre les neurones de protéines amyloïdes formant ainsi des plaques séniles ; puis les dégénérescences neurofibrillaires provoquées par une accumulation intraneuronale de protéines tau ; mais aussi la perte de neurones et de synapses entraînant une atrophie cérébrale ; et enfin l'augmentation du stress oxydatif à l'intérieur du cerveau[13].

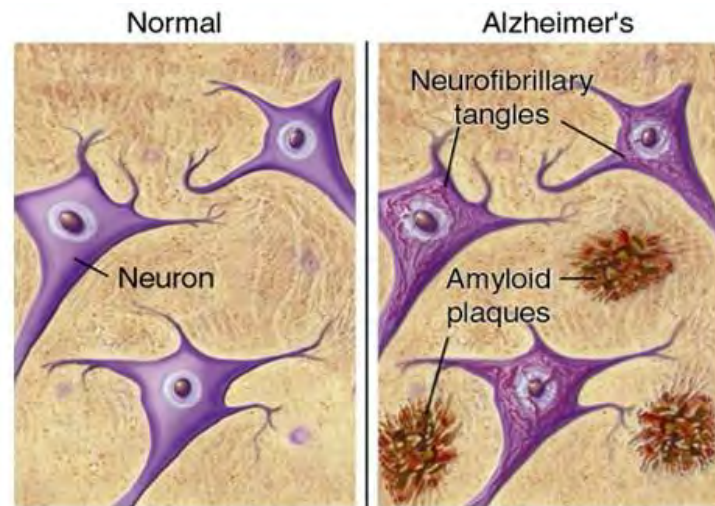


Figure 2 : Principales lésions pathologiques retrouvées au cours de la maladie d'Alzheimer[14]

Le composant majeur des plaques séniles est le **peptide β amyloïde ($A\beta$)** défini comme un dérivé raccourci de la protéine amyloïde, il est décomposé et éliminé chez les individus sains. Dans le cerveau des patients atteints par la MA, le peptide $A\beta$ a tendance à s'agréger de façon à former des plaques amyloïdes, que l'on retrouve essentiellement dans l'hippocampe et au niveau de la substance grise du cortex cérébral. Le peptide $A\beta$ provient du clivage enzymatique de son précurseur APP (Amyloid Precursor Protein) effectué par les β et γ sécrétases formant principalement des peptides de 40 ($A\beta_{40}$) et 42 ($A\beta_{42}$) acides aminés[15]. Le peptide $A\beta$ présente une caractéristique neurotoxique aussi bien sous sa forme soluble représentée majoritairement par l' $A\beta_{40}$, que sous sa forme la plus insoluble c'est-à-dire les plaques séniles où on retrouve principalement $A\beta_{42}$. Les peptides $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ sont tous deux à l'origine de pertes synaptiques[13].

Le peptide A β joue un rôle central dans la pathogenèse de la maladie, de nombreuses caractéristiques physiopathologiques en sont issues. En effet c'est lui qui est à l'origine de l'intensification du stress oxydatif observée chez les patients souffrant de MA[16]. Ceci se traduit par une augmentation de l'oxydation des protéines, ainsi que de la peroxydation des lipides et la formation de radicaux libres neurotoxiques[17].

Le peptide A β possède une autre propriété, il est capable d'inhiber la glutamine synthétase, celle-ci se définit comme une enzyme capable de dégrader le glutamate en glutamine à l'intérieur d'une cellule gliale (cellule formant l'environnement des neurones). Avec une altération de l'action de cette enzyme, les concentrations cérébrales de glutamate augmentent d'où une hyperstimulation des récepteurs glutamatergiques NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Une stimulation physiologique de ces récepteurs NMDA par le glutamate est impliquée dans des processus importants comme la mémoire et l'apprentissage. En revanche une surstimulation prolongée de ces récepteurs peut se révéler toxique, pouvant même entraîner la mort du neurone (notamment par la formation de radicaux libres à l'intérieur du neurone)[16]. De plus le glutamate potentialise la neurotoxicité du peptide A β puisque la stimulation des récepteurs NMDA provoque aussi une surexpression d'APP et donc une augmentation de la synthèse de peptide A β [16].

La **protéine tau** est d'origine axonale, elle joue un rôle essentiel dans la stabilisation des microtubules, on peut les assimiler à des filaments servant à la communication des neurones entre eux[18]. Dans le cas d'une MA, la protéine tau se voit être anormalement phosphorylée en position 181 (on dit aussi que la protéine tau est hyperphosphorylée), elle se polymérise alors à l'intérieur du neurone formant des amas appelés dégénérescences neurofibrillaires comme le montre la figure 3. Ces lésions sont les premières à avoir été décrites par le docteur Aloïs Alzheimer, on les retrouve principalement au niveau du cortex du lobe temporal mais elles se propagent ensuite à l'ensemble de l'encéphale[13]. La protéine tau polymérisée c'est-à-dire reliée en elle-même par le biais des groupements phosphate, ne peut plus interagir avec les microtubules perturbant ainsi le transport axonal des différents

influx nerveux. Ceci entraîne un dysfonctionnement synaptique et neuronal allant jusqu'à la mort du neurone[18].

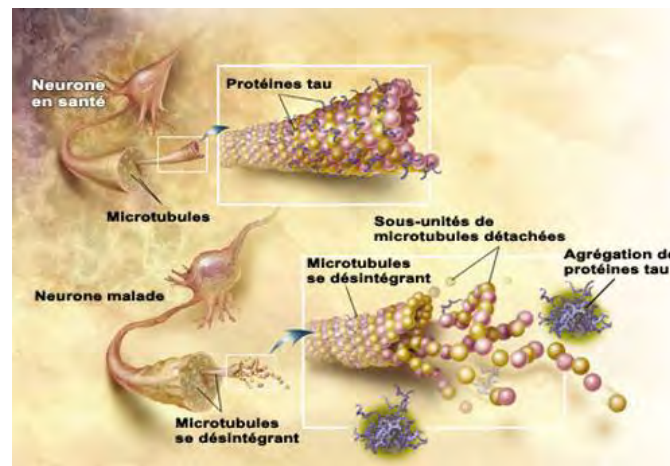


Figure 3 : Représentation de la protéine tau à l'intérieur d'un neurone sain puis d'un neurone malade[14]

La MA est aussi caractérisée par une forte **perte synaptique**, une étude effectuée sur les biopsies des lobes temporaux et frontaux de patients atteints par la pathologie a révélé une diminution de 25 à 35 % dans la densité numérique des synapses[16].

La perte des synapses correspond à la perte neuronale, mais elle peut aussi excéder par rapport à la mort neuronale, donc les neurones sont toujours vivants mais moins bien reliés entre eux, l'information est alors moins bien transmise. Le plus souvent la perte des synapses prédit la mort neuronale et donc l'atrophie cérébrale[13] (figure 4)

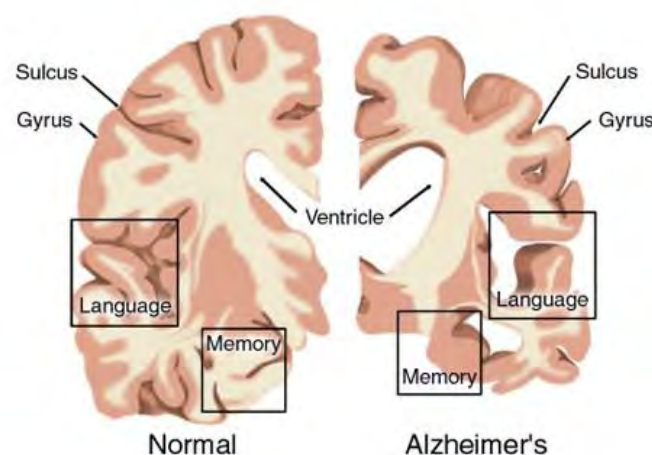


Figure 4 : Représentation d'une atrophie cérébrale d'un cerveau atteint par la MA[14]

Le degré du déclin cognitif que connaît le patient Alzheimer est directement relié à la perte synaptique, c'est d'ailleurs ce qui reflète le mieux l'évolution des troubles cognitifs[13]. Au fur et à mesure que la MA affecte une nouvelle région du cerveau, elle entraîne la perte de certaines fonctions cognitives. A présent nous allons découvrir comment ces principaux processus physiopathologiques peuvent altérer la neurotransmission au sein du cerveau souffrant de la MA, dérégulant ainsi tout son fonctionnement.

C) Pathogénèse de la MA : hypothèse cholinergique et glutamaergique

1. Hypothèse cholinergique

Comme nous l'avons vu précédemment la pathogénèse de la MA fait intervenir deux principaux mécanismes, d'une part l'accumulation de peptide A β au sein du liquide céphalo-rachidien (LCR) donc à l'extérieur des neurones, ces peptides neurotoxiques diminuent la libération et la synthèse de l'acétylcholine (Ach) à l'intérieur de la fente synaptique. Et d'autre part, la formation de protéines tau hyperphosphorylées à l'intérieur du neurone qui perturbe la plasticité neuronale. Ces deux processus ont pour conséquence le déséquilibre de la transmission cholinergique provoquant notamment des troubles cognitifs.

L'Ach est un neurotransmetteur qui permet le passage d'un influx nerveux d'un neurone à l'autre au niveau des synapses. Il s'agit d'un neuromédiateur excitateur très répandu dans l'ensemble du système nerveux central (SNC), il joue un rôle important dans l'activité musculaire et les fonctions végétatives comme la digestion. L'Ach est un ester produit par l'enzyme **choline acétyltransférase**, elle déplace un groupement acétyl de l'acétyl-coenzyme A (molécule issue du métabolisme du glucose) vers une molécule de choline, provenant essentiellement

de l'alimentation (œufs, brocolis, chou ...) et d'une synthèse hépatique permanente. L'Ach nouvellement synthétisé est stocké dans des vésicules au sein de terminaisons nerveuses pré-synaptiques, de façon à ce qu'il soit relâché au cœur de la fente synaptique lorsque le neurone pré-synaptique reçoit un influx. Dès lors la plupart des molécules d'Ach se lient à des récepteurs présents sur la membrane du neurone post-synaptique afin de transmettre l'influx et donc l'information nerveuse.

Les récepteurs post-synaptiques sensibles à l'action de l'Ach sont qualifiés de cholinergiques, ils sont classés en deux types : les muscariniques d'un côté, et les nicotiniques de l'autre. Une fois que l'Ach a transmis l'influx nerveux au neurone post-synaptique, elle se dissocie spontanément de son récepteur, puis elle est dégradée par l'**acétylcholine estérase** (AChE) présente dans la fente synaptique. Cette dernière enzyme hydrolyse l'Ach pour ainsi libérer une molécule de choline et former de l'acide acétique à partir du groupement acétyl, ils seront ensuite recyclés à l'intérieur du neurone pré-synaptique afin de reformer à nouveau de l'Ach, tout ceci est représenté sur la figure 5 ci-dessous.

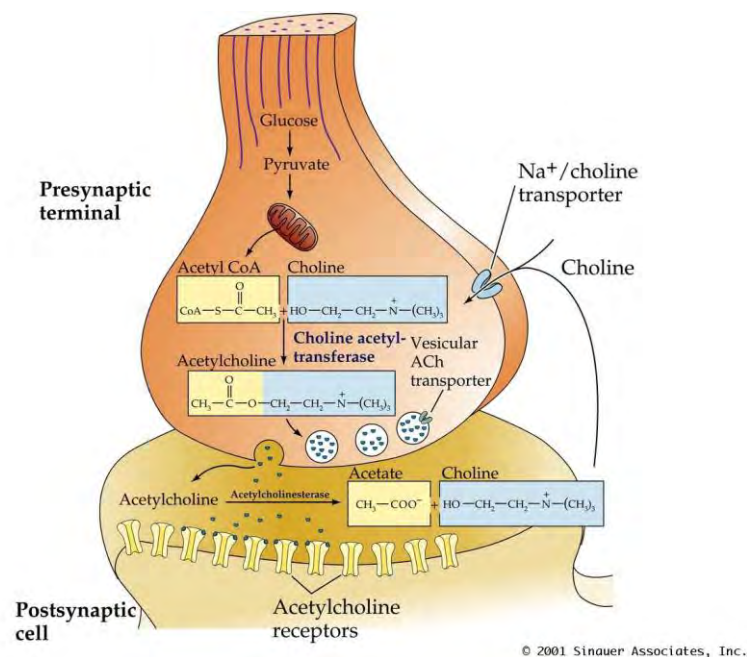


Figure 5 : Représentation schématique de la voie cholinergique à l'intérieur d'un neurone[19]

L'Ach possède un rôle important dans le SNC, un simple dysfonctionnement de la voie cholinergique entraîne des troubles cognitifs, ceci est à la base de l' « hypothèse cholinergique » de la MA.

C'est au cœur du proencéphale basal (région située sur la face inférieure du cerveau et qui contient des grappes de grosses cellules cholinergiques appelées noyau basal cholinergique ou de Meynert [20]) que l'on retrouve le plus grand nombre de neurones cholinergiques, or des études neuropathologiques ont démontré que cette région cérébrale subissait une grande perte neuronale dans les cas de MA. Grâce à la neuroimagerie, les chercheurs ont mis en évidence une atrophie cérébrale du prosencéphale basal avec plus de 75% de neurones cholinergiques perdus chez les patients atteints de la MA, mais aussi chez les sujets souffrant de troubles cognitifs légers. Ceci conforte l' « hypothèse cholinergique » en soulignant l'implication précoce du système cholinergique dans la physiopathologie de la MA[21].

Afin de mettre en évidence le rôle important de l'Ach dans la pathogénèse de la MA, des études pré-cliniques chez l'animal ont montré que l'utilisation d'antagonistes cholinergiques, réalisant un blocage pharmacologique des récepteurs cholinergiques, provoquaient chez les sujets des troubles de la mémoire, premiers symptômes de la MA [22]. De la même manière, toutes les substances anticholinergiques sont bien connues pour leur potentiel à induire des troubles neuropsychiatriques, telles que des hallucinations, et plus particulièrement chez la personne âgée plus sensible à ce genre d'évènement indésirable [21]. Donc le système cholinergique est aussi impliqué dans les troubles comportementaux et neuropsychiatriques connus dans la MA.

D'une part la dégénérescence des neurones cholinergiques et d'autre part la diminution de l'activité de l'enzyme synthétisant l'Ach, représentent deux processus permettant d'expliquer le déclin des concentrations cérébrales d'Ach retrouvé chez les patients atteints par la MA. De même, la MA est à l'origine d'une réduction significative du nombre de récepteurs cholinergiques nicotiniques (jusqu'à 50%) d'où une altération de la neurotransmission cholinergique dans la MA [23].

Les concentrations cérébrales en Ach se réduisent continuellement, et cela au fur et à mesure de l'évolution de la MA. Les déficits cholinergiques deviennent véritablement importants dans les stades modérés de la maladie, pour se dégrader plus rapidement ensuite. Cependant les principaux troubles de la pathologie n'apparaissent pas dès la première lésion cérébrale, en effet le développement de la MA passe par une phase asymptomatique où les différentes lésions cérébrales sont déjà apparues, mais pourtant le patient ne souffre d'aucun symptôme. Ceci s'explique par une régulation compensatoire endogène, qui passe notamment par la surstimulation de l'enzyme choline acétyltransferase synthétisant davantage d'Ach afin de maquiller l'augmentation des dommages que subit le système cholinergique. Malheureusement ce système compensatoire s'épuise avec la progression de la maladie (au bout de 10 à 15 ans), et c'est là que les premiers symptômes, particulièrement les troubles de la mémoire, apparaissent. Les chercheurs se sont alors concentrés sur des molécules capables de rétablir une neurotransmission cholinergique normale, par exemple en ralentissant la dégradation de l'Ach, c'est ainsi que les inhibiteurs de l'AchE sont apparus sur le marché du médicament. Cependant la neurotransmission cholinergique n'est pas l'unique voie de communication altérée, effectivement la voie glutamaergique est aussi affectée lors d'un cas de MA.

2. Hypothèse glutamaergique

La physiopathologie de la MA repose en grande partie sur l'accumulation de peptide A β au sein du LCR sous forme de dépôts insolubles ou sous forme soluble. L'étude de Butterfield et ses collègues [16] suggère que ce sont principalement les peptides A β solubles qui seraient à l'origine des dysfonctionnements synaptiques retrouvés dans la MA, et notamment de l'altération de la signalisation glutamaergique. Ceci représente le fondement de l'« hypothèse glutamaergique » qui démontre qu'une modification de la voie de transmission glutamaergique serait responsable de divers troubles cognitifs voire au long terme de mort neuronale.

Tout d'abord, le glutamate est un neurotransmetteur excitateur majeur (avec l'acétylcholine) de la famille des acides aminés, il est présent dans 70% des synapses excitatrices du SNC [24] majoritairement au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral. Celui-ci permet la transmission de messages d'un neurone à l'autre par le biais des synapses, comme l'Ach. Le glutamate est un acide aminé, il est synthétisé dans les mitochondries des neurones suivant deux voies : soit par une transamination de l'alpha-cétoglutarate (un métabolite du cycle de Krebs mitochondrial), soit par une désamination de la glutamine par l'enzyme glutaminase. Il est ensuite stocké dans des vésicules à l'intérieur de neurones glutaminergiques. Les récepteurs post-synaptiques sensibles à l'action du glutamate sont qualifiés de glutamaergiques, il existe d'une part les récepteurs ionotropes (qui possèdent des canaux ioniques) AMPA, NMDA et kaïnate KAR, et d'autre part les récepteurs métabotropes dont on ne parlera pas ici. A l'arrivée d'un influx nerveux au neurone pré-synaptique, le glutamate stocké à l'intérieur des vésicules est libéré au sein de la fente synaptique et va se lier aux récepteurs glutamaergiques présents sur la membrane du neurone post-synaptique, c'est ainsi que le message est transmis. Les molécules de glutamate qui ne se fixent pas aux récepteurs, sont alors métabolisées dans les cellules gliales voisines (cellules formant l'environnement des neurones). A l'intérieur de ces cellules, c'est l'enzyme **glutamine synthétase** qui dégrade le neurotransmetteur grâce à l'ajout d'un groupement amine transformant alors le glutamate en glutamine, tout ceci est représenté en figure 6 ci-dessous.

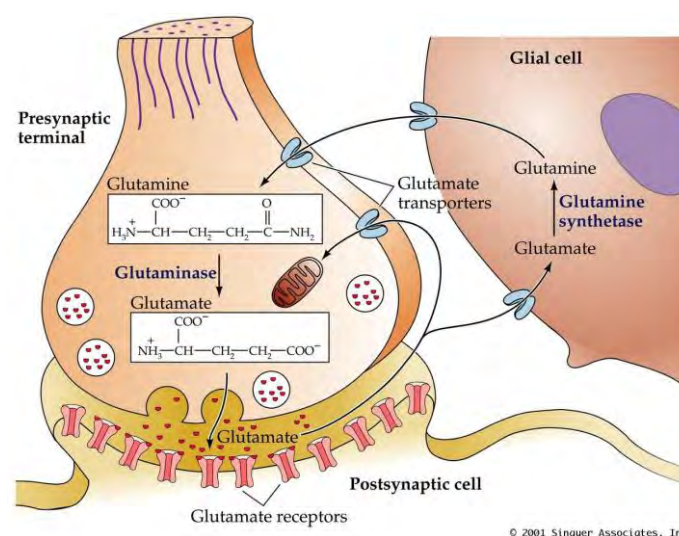


Figure 6 : Représentation schématique de la voie glutamaergique à l'intérieur d'un neurone[19]

Afin de comprendre la notion d'« hypothèse glutamaergique », il faut connaître les conditions physiologiques de cette voie de transmission. Lorsqu'une molécule de glutamate se fixe sur son récepteur NMDA présent à la surface d'un neurone, ce dernier est activé. Des ions calcium sont libérés à l'intérieur du neurone, ceci déclenche une cascade de signalisation produisant une plasticité synaptique capable ensuite de faciliter les processus d'apprentissage et de mémoire par le biais de divers phénomènes complexes. Le glutamate est donc un neuromédiateur important dans les capacités d'apprentissage et de mémoire, qui sont mises à mal lorsqu'un patient souffre de démence de type MA.

Selon l'« hypothèse glutamaergique », les peptides A β solubles sont capables d'augmenter les concentrations de glutamate dans la fente synaptique en inhibant d'une part l'action de la glutamine synthétase (enzyme qui dégrade le glutamate, comme vu précédemment) ; et aussi d'autre part en rendant un transporteur du glutamate inefficace. En effet le principal transporteur du glutamate, le GLT-1 se retrouve modifié et lié à un produit issu de la peroxydation des lipides : 4-hydroxy nonenal (HNE). Comme vu précédemment les peptides A β possèdent la propriété de favoriser la peroxydation des lipides, mais aussi de stimuler la liaison entre le transporteur GLT-1 et HNE rendant impossible l'élimination du glutamate par le biais de GLT-1[16].

De plus les peptides A β solubles ont la capacité d'amplifier la sensibilité des récepteurs NMDA au glutamate. Donc dans la MA, les récepteurs NMDA sont continuellement excités, cette hyperactivation produit un « bruit de fond » rendant la plasticité synaptique impossible. Les excitations physiologiques normales (messages d'apprentissage et de mémoire) ne sont pas « entendus » ni enregistrés par le neurone post-synaptique d'où l'apparition de troubles cognitifs. En outre cette hyperstimulation provoque un influx de calcium constant à l'intérieur du neurone post-synaptique, or une surcharge prolongée d'ions calciums dans un neurone peut être à l'origine de sa propre mort.

Il apparaît alors compréhensible qu'un médicament capable d'agir sur cette neurotransmission glutamaergique représente une option essentielle dans la

stratégie thérapeutique de prise en charge du patient atteint de MA. C'est ce qui détermine l'apparition de la seconde famille de médicaments anti-Alzheimer (ayant une AMM ou autorisation de mise sur le marché dans le traitement symptomatique de la MA), dont son seul et unique représentant est la mémantine, un antagoniste glutamaergique.

D) Symptomatologie

La MA se caractérise par une phase préclinique asymptomatique qui peut s'étendre sur 10 à 15 ans, au cours de cette période très peu de symptômes sont observés et ceci malgré les lésions neuropathologiques qui commencent d'ores et déjà à apparaître au sein du cerveau malade. En effet l'encéphale est capable de compenser partiellement les lésions créées par la pathologie, c'est ce que l'on appelle la réserve cognitive. Celle-ci inclut quelques paramètres tels qu'un haut niveau d'éducation, mais aussi la complexité intellectuelle d'un travail et une alimentation équilibrée, ainsi la réserve est d'autant plus importante[25]. C'est lorsque ces capacités de compensation sont dépassées que la maladie devient évidente et que débute la phase clinique.

Il n'est pas rare que les premiers symptômes de la MA ne soient identifiés que tardivement, retardant ainsi le diagnostic. Effectivement les proches et le malade lui-même ont tendance à mettre les premiers troubles de la mémoire sur le compte de l'âge. Il est vrai que plusieurs troubles cognitifs peuvent apparaître lors du vieillissement même si celui-ci est libre de toute démence. Cependant ces changements cognitifs restent bénins (perte de mémoire récupérée grâce à des indices) et stables, tandis qu'ils sont progressifs et associés à des troubles fonctionnels dans les cas de démence[26].

Dans presque 90 % des cas, la maladie débute par un trouble de la mémoire immédiate aussi appelée « mémoire épisodique » : oubli des visites, des rendez-vous, des coups de téléphone ou des conversations ; alors que la mémoire des faits anciens est souvent conservée. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie (progression variable d'un individu à l'autre), ces oublis auront un impact de plus en plus fort sur les activités de la vie quotidienne : le patient oublie de terminer ce qu'il fait, il répète plusieurs fois les mêmes questions, il cherche la place des objets ...

Les troubles de la mémoire ne sont pas isolés dans l'état de démence, ils sont associés à au moins un trouble d'une autre fonction intellectuelle. Ainsi il peut être retrouvé, dans le cas d'une MA, une ou plusieurs des perturbations suivantes :

- **Désorientation spatiotemporelle** : perte des repères spatiaux à l'extérieur du domicile, le sujet confond les dates et ne sait pas se repérer dans la journée et les heures
- **Aphasie** ou troubles du langage caractérisés par le manque du mot mais aussi des difficultés de compréhension
- **Apraxie** se définissant comme une atteinte de la gestuelle et du savoir-faire : gêne dans l'utilisation des appareils, à, l'écriture ou à l'habillement ...
- **Agnosie** ou atteinte de la capacité d'identification : confusion d'objets entraînant leur mauvaise utilisation, troubles de la reconnaissance des visages ...
- Trouble des fonctions exécutives : incapacité d'organisation, de planification, abandon des activités en cours[27].

Cette maladie n'affecte pas seulement le fonctionnement intellectuel puisque dans 25 à 50 % des cas, elle perturbe le comportement : la personne devient plus indifférente (ce que l'on appelle l'apathie), elle se replie sur elle-même, elle peut se montrer agitée ou angoissée. Dans certains cas, on peut constater une perturbation du cycle éveil-sommeil et de l'errance de la part du patient.

Avec la progression de la maladie, l'autonomie des patients diminue petit à petit jusqu'à nécessiter une assistance complète dans les tâches quotidiennes de la vie : préparation des repas, prise des médicaments, utilisation du téléphone,

problème de double incontinence, difficulté à la mastication ... La plupart des patients finissent par être alités et peuvent décéder suite à des complications dues à des infections ou à des pneumopathies d'inhalation[26].

E) Diagnostic d'un cas de démence de type Alzheimer

Afin d'établir un diagnostic probable de MA, il faut que le praticien puisse mettre en évidence grâce à un examen, l'existence d'une altération progressive de la mémoire et au moins d'une autre fonction cognitive chez le patient. Ces troubles doivent avoir un impact sur les activités de la vie quotidienne du patient, et ils doivent perdurer depuis au moins six mois. C'est donc un diagnostic essentiellement clinique, en effet l'évaluation neuropsychologique représente un instrument clé dans le diagnostic de la démence mais aussi dans le suivi du déclin cognitif.

Le communiqué, datant de décembre 2011, émis par la Haute Autorité de Santé (HAS) résume la démarche à suivre lorsqu'un trouble cognitif se déclare [28]:

- Entretien avec le patient, et si possible avec un accompagnant : reconstitution de l'histoire de la maladie, connaître l'évolution des troubles cognitifs, mais aussi la recherche des antécédents médicaux (antécédents cardiovasculaires, psychiatriques, antécédents familiaux de MA...)
- Examen clinique devant faire apprécier l'état général et cardiovasculaire du patient ainsi que les éventuels déficits moteurs et sensoriels
- Evaluation fonctionnelle : évaluation du retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne, grâce à l'échelle IADL (Instrumental Activities of Daily Living) représentée en annexe 1, pour les activités instrumentales telles que l'utilisation du téléphone, la gestion des finances... Mais aussi grâce à l'échelle ADL (Activities of Daily Living) représentée en annexe 2, pour les

activités basiques telles que l'hygiène corporelle, l'habillement ou bien la locomotion... Ces tests permettent aussi d'estimer l'éventuelle perte d'autonomie, et ainsi décider des aides dont le patient a besoin dans sa vie de tous les jours.

- Evaluation cognitive globale

De nombreux tests sont actuellement disponibles afin d'évaluer les capacités cognitives des patients, mais celui qui est le plus fréquemment utilisé est le Mini Mental Score Examination (MMSE). Il se compose de 30 items mesurant les différentes capacités cognitives du patient telles que l'orientation spatiale et temporelle, la mémoire, l'attention, le langage, le calcul et les fonctions exécutives du malade. Un MMSE type est présenté en annexe 3. A chaque bonne réponse, un point est ajouté au score MMSE du patient, mais en cas de mauvaise réponse aucun point n'est attribué. Ceci permet de déterminer le score global du malade rapporté sur 30 points, ainsi que d'identifier les domaines cognitifs les plus touchés par la pathologie, c'est ce que l'on appelle le profil cognitif. Il est possible grâce au MMSE d'apprécier le stade d'évolution de la MA, et aussi de suivre sa progression.

Score	Stade de la Maladie d'Alzheimer
3 < MMSE < 9	Stade sévère
10 < MMSE < 15	Stade modérément sévère
16 < MMSE < 20	Stade modéré
21 < MMSE < 26	Stade léger

Afin d'interpréter les résultats, il faut bien sûr prendre en considération l'âge, le niveau social, l'activité professionnelle ainsi que le niveau de vigilance du patient.

- Evaluation psychique et comportementale : recherche de troubles du comportement comme de la dépression, de l'anxiété, de l'irritabilité ou des hallucinations... qui peuvent être observés dans le cadre d'un cas de MA.

- Examens paracliniques

L'imagerie cérébrale par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est systématique, elle permet d'une part de visualiser l'atrophie cérébrale mais aussi de pouvoir éliminer certaines étiologies à l'origine de syndrome démentiel (hydrocéphalie définie comme une accumulation de liquide dans le cerveau, hématome subdural, maladie cérébrovasculaire).

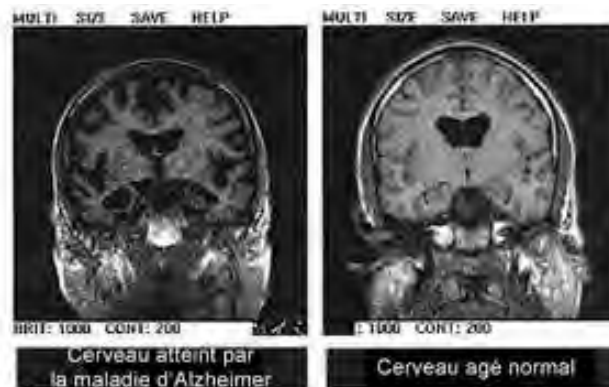


Figure 7 : Image d'un cerveau sain comparé avec celle d'un cerveau malade[29]

Des examens biologiques sont aussi recommandés comme le dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire, un hémogramme, une CRP, une natrémie, une calcémie, une glycémie et un bilan rénal. Chez les patients jeunes ou dans les cas atypiques, il est recommandé d'effectuer une analyse standard du LCR avec un dosage des protéines tau hyperphosphorylées ou non et du peptide A β 42 présents dans le liquide.

En remarque, le NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) a établi trois niveaux de certitude dans le diagnostic de la MA : possible, probable et certain. On considère que le patient est atteint par la MA dès que son diagnostic est de niveau probable, en sachant que le niveau certain est fondé uniquement grâce à une autopsie[13].

De nombreuses études sont actuellement en cours afin de découvrir des méthodes permettant d'identifier la maladie le plus tôt possible c'est-à-dire durant sa phase préclinique asymptomatique. En effet un diagnostic précoce permettrait une

prise en charge rapide du patient avec des traitements qui ne peuvent encore à ce jour que retarder l'évolution de la maladie et non pas l'éradiquer complètement. Tous les médicaments anti-Alzheimer disponibles à ce jour ne sont pas des traitements curatifs, ils ne luttent pas contre les causes de la maladie. Toutefois ils peuvent adoucir certains symptômes cognitifs voire comportementaux, et ainsi freiner l'évolution de la pathologie, mais cela est possible uniquement durant un certain laps de temps.

II. L'arsenal thérapeutique

A) Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

La première classe de médicaments à avoir obtenu une AMM dans le traitement des démences de type Alzheimer sont les inhibiteurs de l'AchE comptant trois représentants : le donépézil, la rivastigmine et la galantamine. Ici nous allons tout d'abord étudier rapidement l'historique de cette classe médicamenteuse pour ensuite en comprendre le mécanisme d'action. Nous continuerons par l'examen de certaines études relatives à l'évaluation de l'efficacité et de la sûreté des inhibiteurs de l'AchE. Puis nous ferons une brève analyse des principales propriétés de cette famille de médicaments, en commençant par leur caractéristiques pharmacocinétiques, les possibles effets indésirables (EI), les interactions médicamenteuses à prendre en compte et le suivi nécessaire lors de l'utilisation d'une telle thérapeutique.

1. Historique

Afin de corriger le déficit de la transmission cholinergique à l'origine de certains troubles cognitifs retrouvés dans la MA, des chercheurs ont préalablement tenté de stimuler de façon directe le neurone post-synaptique cholinergique. Ils ont pour cela développé des molécules agonistes des récepteurs cholinergiques, telle que la pilocarpine. Les résultats se sont montrés décevants, aussi bien en matière d'efficacité mais aussi de par les nombreux EI entraînés par la stimulation des récepteurs cholinergiques périphériques. On peut citer pour exemple : myosis (diminution du diamètre pupillaire), bradycardie, diarrhées, bronchoconstriction, stimulation des glandes lacrymales, salivaires et sudoripares. Par la suite les recherches se sont orientées vers des agonistes cholinergiques spécifiques des récepteurs centraux, mais là aussi il n'y avait pas ou peu de bénéfice dans le traitement des déficits cognitifs de la MA[30]. Les seules molécules cholinergiques ayant démontré une efficacité dans le traitement de la MA sont les inhibiteurs de l'AchE, qui sont capables de stimuler la transmission cholinergique de façon indirecte. En effet en inhibant la dégradation de l'Ach, ces molécules augmentent la concentration en Ach dans la fente synaptique, et de ce fait elles peuvent potentiellement favoriser la transmission cholinergique. Toutefois cela est possible uniquement si le neurone pré-synaptique est encore capable de synthétiser l'Ach, dans le cas contraire les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont inefficaces. Ceci explique pourquoi cette classe médicamenteuse est préférentiellement utilisée dans les cas les plus précoces de la MA.

La tacrine, considérée comme la « première génération » des inhibiteurs de l'AchE, reçoit en 1993 l'approbation de l'US Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement des stades légers à modérés de la MA. Elle est capable d'inhiber l'AchE de façon rapide, réversible mais non sélectivement. La tacrine commercialisée sous le nom de Cognex® possède une courte demi-vie (de 2 à 3 heures), ceci se révèle être un important handicap qui limite son utilisation, en effet les conditions d'administration de la tacrine s'avèrent contraignantes avec la nécessité de 4 prises par jour.

L'efficacité de la tacrine dans le traitement de la démence de type Alzheimer a été démontré grâce à une étude randomisée sur 30 semaines menée en double aveugle, elle comporte un groupe contrôle placebo et inclut 263 patients atteints d'une forme légère à modérée de la MA. Ces derniers sont répartis en plusieurs groupes se différenciant par les doses journalières reçues en tacrine : 80 ou 120 ou 160 mg/jour. Dans cet essai, les chercheurs mesurent l'état clinique général des sujets ainsi que l'Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS). Le score ADAS ainsi que l'état général du patient se révélaient meilleurs pour le groupe qui recevait la plus forte dose de tacrine (160 mg/jour) par rapport aux résultats des autres groupes. Cependant seulement 27 % des sujets de ce groupe ont achevé les 30 semaines de l'étude, ceci représente juste une minorité de patients capable de tolérer la dose maximale efficace de 160 mg/jour de tacrine. Les EI les plus fréquents rencontrés par les patients de cette étude sont l'élévation asymptomatique des transaminases hépatiques (> 50 %), nausées et vomissements (35 %), anorexie (12 %) et diarrhées (18 %)[31].

L'EI majeur de la tacrine est son hépatotoxicité, elle est grande partie due à un métabolite de la tacrine : la 1 OH tacrine. Les concentrations sanguines en transaminases hépatiques (enzymes retrouvées à l'intérieur de la cellule hépatique et dont la présence dans le sang signe une affection du foie) se voient typiquement augmenter 6 semaines après l'instauration du traitement dans plus de 25 % des cas[30]. La concentration en alanine aminotransférase peut être multipliée par 2 voire par 10 dans certains cas, tandis que la concentration en aspartate aminotransférase s'amplifie aussi mais à moindre degré que l'enzyme précédente. L'élévation des transaminases est dans la majorité des cas asymptomatique, elle se normalise dès l'arrêt du traitement. A ce jour la tacrine n'est plus utilisée, en France elle a été retirée du marché en 2000[30].

A la suite de la tacrine, trois nouveaux anti-cholinestérasiques ont fait leur apparition sur le marché du médicament : le donépézil en 1996, la rivastigmine en 1998 et la galantamine en 2005[32] (figure 8). Même si leur finalité thérapeutique est commune, un certain nombre de différences d'ordre pharmacodynamique et

pharmacocinétique sont importantes à individualiser du fait d'une possible répercussion sur l'effet thérapeutique ou sur leur tolérance.

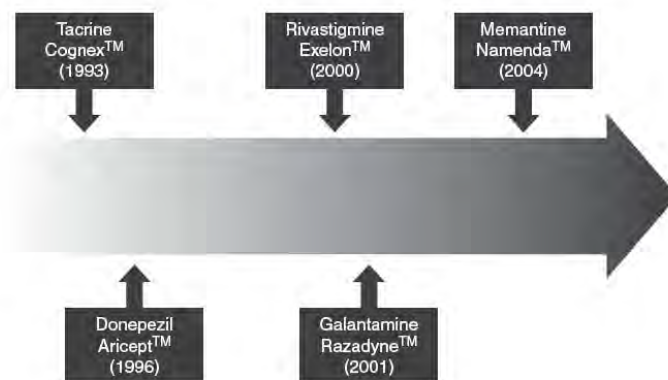


Figure 8 : Chronologie de l'AMM des traitements de la MA en France[33]

2. Mécanisme d'action

La première famille de médicaments anti-Alzheimer développée ici, se compose de trois membres, ils sont tous capables d'inhiber l'activité de l'AChE, la cholinestérase prédominante dans le SNC dégradant l'Ach. Il s'agit d'une inhibition réversible ou lentement réversible de l'enzyme, en effet les inhibiteurs irréversibles ne sont pas utilisés en thérapeutique mais plutôt en tant qu'insecticide (dérivés organophosphorés). En inhibant l'action de l'AChE, les anti-cholinestérasiques ralentissent la dégradation de l'Ach, permettant ainsi d'augmenter sa concentration et sa durée d'action à l'intérieur de la fente synaptique. L'Ach se fixe en plus grande quantité sur ses récepteurs présents sur la membrane du neurone post-synaptique, c'est ainsi que la neurotransmission cholinergique est renforcée et amplifiée (figure 9).

Toutefois il existe d'autres cholinestérases capables d'hydrolyser l'Ach mais pas de façon spécifique, comme la butyrylcholinestérase (BuChE) retrouvée principalement à l'extérieur du SNC, mais dont les concentrations sont fortement augmentées dans le cerveau de patients souffrant de démence de type Alzheimer[34].

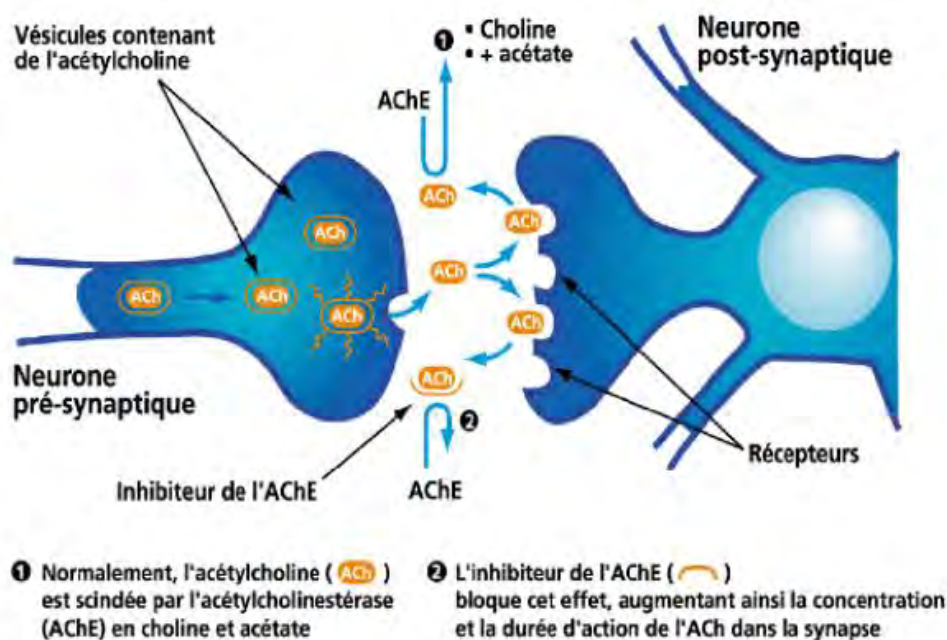


Figure 9 : Représentation du mécanisme d'action des inhibiteurs de l'AChE[35]

Les trois inhibiteurs de l'AChE présents sur le marché du médicament ont une pharmacodynamie commune, mais ont des propriétés qui leur sont propres, en effet ils diffèrent de l'un à l'autre notamment par rapport à la nature de leurs liaisons respectives à l'AChE.

Pour le premier le donépézil, il s'agit d'une **inhibition spécifique de l'AChE** rapide mais aussi **réversible** donc le lien entre l'enzyme et le donépézil n'est pas définitif. C'est le donépézil qui possède la meilleure affinité pour l'AChE de tous les anti-cholinestérasiques disponibles. Une étude utilisant la technique d'imagerie TEP (Tomographie par Emission de Positrons) suggère que 10 mg de donépézil inhibent de façon approximative 60% des AChE présentes dans le SNC[36]. De plus le donépézil est capable d'interagir et donc de stimuler les récepteurs cholinergiques nicotiques présents à la surface des neurones[37], tout cela dans le but d'amplifier encore un peu plus la transmission cholinergique.

Le donépézil, commercialisé sous le nom d'Aricept®, se rencontre sous diverses formes : un comprimé pelliculé dosé à 5 ou 10 mg exploité depuis le 3 septembre 1997 en France ; et plus récemment l'introduction de comprimés orodispersibles

dosés aussi à 5 ou 10 mg commercialisés depuis 2006. Le donépézil est instauré à une dose de 5 mg par jour en une prise, et après un mois elle est augmentée à 10 mg par jour en une prise si le patient tolère le traitement.

En contraste la rivastigmine inhibe de façon **pseudo-irréversible l'AchE**, en effet son lien avec l'enzyme est lentement réversible. La rivastigmine rajoute un groupement carbamate à l'enzyme, l'enzyme carbamylée forme un complexe stable et donc lentement hydrolysable, c'est pour cela que l'inhibition de l'AchE persiste au moins 10 heures après la disparition de la rivastigmine nécessitant seulement deux prises orales par jour. En outre elle possède aussi une **affinité pour la BuChE** qu'elle est capable d'inhiber, ce qui constitue sa singularité par rapport aux deux autres inhibiteurs de l'AchE (donépézil et galantamine).

La rivastigmine commercialisée sous le nom d'Exelon® peut être utilisée en forme orale avec des gélules dosées à 1.5 ou 3 ou 4.5 ou 6 mg mais aussi en solution buvable dosée à 2 mg/ml. L'instauration de traitement nécessite une recherche de dose effectuée par paliers successifs (augmentation toutes les quatre semaines) à la condition que le patient tolère le traitement principalement au niveau digestif. La posologie initiale est de 3 mg par jour, elle peut augmenter jusqu'à 12 mg par jour réparties en deux prises au cours des repas.

Les propriétés chimiques de la rivastigmine (faible poids moléculaire, nature amphiphile c'est-à-dire lipophile et hydrophile) permettent à la molécule d'être facilement absorbée par la peau afin de rejoindre la circulation sanguine, elle est donc adaptée à l'administration transdermique[38]. Les prescripteurs ont donc la possibilité d'utiliser la rivastigmine sous forme de patchs transcutanés dosés à 4.6 mg ou 9.5 mg de rivastigmine délivrée en 24 heures. Le patch est appliqué une fois par jour et reste en place 24 heures, le patient ne doit porter qu'un seul dispositif transdermique à la fois. Le traitement est instauré avec 4.6 mg par 24 heures pour être augmenté, si la posologie est tolérée, après au minimum 4 semaines à 9.5 mg par 24 heures qui représente la dose efficace recommandée. Les patchs doivent être appliqués sur une peau saine, propre et sèche, sans pilosité, sur le dos, le bras ou le thorax (la pose sur l'abdomen ou la cuisse modifie la biodisponibilité de la

rivastigmine, et n'est donc pas recommandée[39]). Il faut régulièrement intervertir les sites d'application afin de limiter le risque d'irritations cutanées. Le dispositif transcutané ne doit surtout pas être découpé, mais il résiste à l'eau. Une nouvelle présentation d'Exelon® patch transdermique plus fortement dosée (délivrance de 13.3 mg de rivastigmine par 24 heures) a été présentée à la commission de la Transparence de l'HAS en décembre 2013. Celle-ci a estimé que ce nouveau dosage exposait les patients à un risque accru d'EI (troubles digestifs, psychiatriques, nerveux) alors que le surcroît d'efficacité resté mal établi. Le SMR de l'Exelon® 13.3 mg/24h a été jugé comme insuffisant et n'a donc pas pu être inscrit à la liste des médicaments remboursables[40].

En remarque la rivastigmine possède aussi une AMM dans le traitement des formes légères à modérément sévères des démences parkinsoniennes, c'est d'ailleurs le seul anti-cholinestérasique à posséder cette indication en France. Contrairement aux recommandations canadiennes qui estiment que la rivastigmine mais aussi le donépézil auraient un impact positif sur l'état général ainsi que sur les fonctions cognitives du patient présentant une démence de type parkinsonienne[41].

Et enfin la galantamine qui est un alcaloïde (molécule d'origine végétale), elle était à l'origine isolée à partir de plantes faisant parties de la famille des Amaryllidacées (comme la jonquille ou le perce-neige)[35], mais en raison des hauts coûts d'extraction et de la limitation des sources naturelles, elle est maintenant entièrement synthétisée. Elle est pour sa part **sélective de l'AchE** (donc pas d'action sur la BuChE) et exerce une **inhibition réversible** de l'enzyme comme le donépézil. La galantamine a prouvé pouvoir potentialiser l'action de l'Ach lorsque celle-ci se fixe à un récepteur nicotinique, donc la galantamine augmente la sensibilité des récepteurs cholinergiques afin qu'ils réagissent à des quantités moindres d'Ach[34]. Une étude utilisant la technique d'imagerie TEP démontre que la galantamine est capable d'inhiber 30 à 40% l'activité des AchE présentes dans le SNC[21].

La galantamine, commercialisée sous le nom de Reminyl®, est retrouvée sous forme de comprimé dosé à 4, 8 ou 12 mg de galantamine ou encore sous forme de solution buvable dosée à 4mg/ml. L'instauration de traitement nécessite une recherche de dose effectuée par paliers successifs (augmentation tous les mois) à la condition que

le patient tolère le traitement principalement au niveau digestif. La posologie initiale est de 8 mg par jour, elle peut augmenter jusqu'à 24 mg (les doses thérapeutiques sont de 16 à 24 mg par jour, en effet 8 mg/jour de galantamine ne montre aucun avantage par rapport au placebo[21]) par jour réparties en deux prises de préférence avec le petit déjeuner et le dîner. Les conditions d'administration peuvent être simplifiées à raison d'une seule prise par jour (le matin de préférence) grâce aux gélules à libération prolongée : Reminyl LP® dosée à 8, 16 ou 24 mg de galantamine. Les modalités d'initiation de traitement sont les mêmes que pour les formes de comprimés sauf qu'il suffit d'une seule prise par jour.

Malgré leurs différentes caractéristiques, les trois molécules présentées ci-dessus ont le même effet thérapeutique. Leur objectif est de booster les concentrations en Ach en lui permettant de subsister plus longtemps dans la fente synaptique, et subséquemment d'amplifier la neurotransmission cholinergique, afin d'atténuer les symptômes de la MA en relation avec la perte progressive de la signalisation cholinergique. De multiples études cliniques ont été entreprises afin de démontrer l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de l'AchE dans le traitement de la MA, en dépit de leurs différents résultats plus ou moins satisfaisants d'un travail à l'autre, il est encore à ce jour difficile de comprendre le lien entre, d'une part l'inhibition de l'AchE, et d'autre part l'amélioration des symptômes de la MA.

3. Rapport d'efficacité clinique des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Afin qu'une spécialité puisse être approuvée par les autorités de santé dans le traitement de telle ou telle pathologie, ici la MA, il faut que celle-ci puisse faire la démonstration de son efficacité et de sa tolérance. En terme d'efficacité, des améliorations significatives des capacités cognitives, fonctionnelles, de l'état général et des troubles comportementaux sont attendues, et ceci par rapport à un groupe contrôle placebo. Bien entendu ces données doivent être accompagnées de preuves évidentes de la sûreté du traitement, et de sa tolérance vis-à-vis du patient. Pour cela

nous allons développer et analyser les résultats de quelques études dédiées à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de l'AchE ainsi que leur profil de tolérance (et plus principalement du donépézil, chef de file des anti-cholinestérasiques). Les premières études sont des *randomized controlled trial* (RCT) ou essai randomisé contrôlé en français (appelée encore étude clinique) ; il s'agit d'études cliniques de phase III comprenant un groupe parallèle placebo servant de contrôle, et dont les patients représentant des groupes homogènes sont affectés de façon aléatoire à l'un ou l'autre des différents groupes de traitement. La première étude a été dirigée par le professeur américain Rogers en 1998[42], elle a pour but de comparer l'efficacité du donépézil en monothérapie à celle d'un placebo sur des patients souffrant de démence modérée à sévère. Il sera intéressant de comparer ces résultats avec ceux obtenus par Feldman[43] et son équipe en 2001, à la différence des travaux de Rogers celui-ci étudie l'efficacité du donépézil chez les patients atteints d'une démence plus avancée. L'étude suivante d'origine anglaise[44] possède le même objectif que les précédentes, néanmoins elle se concentre davantage sur les avantages cliniques et sociaux que peuvent apporter les anti-cholinestérasiques. Nous étudierons ensuite les conclusions de deux études observationnelles dont l'une effectuée sur le site du CHU de Purpan-Casselardit à Toulouse[45], puis celles d'une méta-analyse publiée en 2008[46]. Le fait de comparer et d'associer les résultats de plusieurs types d'études permet d'appréhender de façon plus globale le sujet de l'efficacité et de la sûreté d'une molécule active. Et enfin, afin de pouvoir compléter notre travail nous analyserons brièvement deux études cliniques concernant la rivastigmine[47] et la galantamine[48].

a. RCT de Rogers

L'étude clinique menée par Rogers et *al.*[42] s'intéresse au profil d'efficacité et de sécurité du donépézil, et ce lorsqu'il est appliqué au traitement des démences légères à modérées de la MA (exacte conformité avec l'indication figurant dans son AMM française). L'ensemble des patients inclus dans cette étude sont atteints par la MA (tous les autres types de démences sont exclus), et ont un score MMSE compris entre 10 et 26. De plus les patients souffrant d'une quelconque comorbidité, autre

que la MA, sont exclus : autre maladie associée ou valeurs biologiques anormales. Les traitements incluant une quelconque activité sur le SNC tels que les antidépresseurs, les anticonvulsivants ou encore les antipsychotiques sont proscrits durant l'étude ; néanmoins toutes les autres médications sont autorisées. Le groupe de recherche de Rogers utilise deux principales variables dans le but d'évaluer l'activité thérapeutique du donépézil : les scores ADAS-cog et CIBIC-Plus (Clinician's Interview –Based Impression of Change Plus Caregiver Input). En annexe 4, vous retrouverez la définition de l'ensemble des scores utilisés et décrits dans ce travail. De même Rogers et ses collaborateurs ont quantifié l'activité inhibitrice du donépézil sur l'AchE, grâce à une analyse de sang prélevé sur l'ensemble des patients ; cette démarche emploie une technique de radio marquage de l'enzyme AchE.

Cette étude comporte au départ 473 patients, dont la moyenne d'âge est de 73 ans avec une majorité de femmes (62%), répartis au sein de 20 différents centres de santé américains. Ils sont divisés en trois groupes : le premier groupe de patients reçoit 5 mg/jour de donépézil (n=154), les malades du deuxième groupe d'étude sont traités avec 10 mg/jour de donépézil (n=157), et le dernier groupe reçoit uniquement un placebo (n=162). Les comprimés donnés à l'ensemble des patients de l'étude sont d'apparence identique, et la prise se fait une fois par jour le soir durant 24 semaines, cette période est suivie de 6 semaines de « washout » à base de placebo et ce pour l'ensemble des groupes de traitement. L'analyse de Rogers se déroule selon le protocole en intention de traiter (ITT), c'est-à-dire qu'elle inclut tous les sujets qui ont au moins pris une fois le traitement et cela même s'ils n'ont pas entièrement complété les 30 semaines d'étude. De plus il s'agit d'une méthode d'analyse LOCF (Last Observation carried Forward) utilisant les scores mesurés lors de la dernière observation du patient, c'est-à-dire pas obligatoirement ceux obtenus lors de l'évaluation effectuée en fin d'étude.

En ce qui concerne le profil de tolérance du donépézil : 80% des patients faisant partie du groupe placebo ont achevé les 30 semaines d'étude, contre 85% pour les malades recevant 5 mg de donépézil par jour. Ces pourcentages sont plus ou moins comparables, néanmoins la plus grande disparité est retrouvée pour les patients traités par 10 mg de donépézil par jour, en effet seulement 68% d'entre eux sont parvenus au bout de cette étude. Cette sortie d'étude prématurée est en partie

due à l'apparition d'un EI, c'est ainsi le cas pour 7% des patients du groupe placebo, 6% des patients recevant la plus faible dose de donépézil et 16% pour ceux traités par la plus forte dose. Les EI observés lors de cette étude se révèlent être transitoires et d'intensité légère, mis à part pour les nausées et vomissements qui sont toujours temporaires mais qui peuvent aussi être sévères. Toutefois on remarque ici que l'incidence des EI de nature cholinergiques tels que diarrhées, nausées et vomissements (donc ceux en lien direct avec le mécanisme d'action de l'anti-cholinestérasique) est beaucoup plus importante dans le groupe des patients traités par 10 mg de donépézil par jour. Rogers explique ceci par la rapide titration de la molécule imposée et employée dans cette étude, ainsi ses résultats ne peuvent être représentatifs des conditions normales d'utilisation. En écartant le groupe recevant la plus forte dose de donépézil et en sachant qu'il n'y a pas de différence clinique entre l'état général des deux autres groupes de patients, cette étude met en évidence que les cas d'apparition d'EI sont significativement les mêmes entre les deux groupes, et que par conséquent le donépézil est aussi bien toléré que le placebo.

Rogers et ses collaborateurs se sont aussi rapportés à l'efficacité du donépézil dans le traitement des démences de type Alzheimer, pour cela ils ont d'abord étudié l'évolution du score ADAS-cog révélant la sévérité des troubles cognitifs des patients. Ce score est respectivement amélioré de 0.67 et 1.06 points par rapport aux scores de base dans les groupes de traitement 5 et 10 mg de donépézil. Tandis que le même score ADAS-cog des patients du groupe placebo est en moyenne diminué de 1.82 points. Donc la différence moyenne entre le donépézil et le placebo est de 2.49 points et 2.88 points pour les groupes 5 et 10 mg de donépézil ($p < 0.0001$) toujours en faveur du donépézil (tableau 1).

Afin d'évaluer l'état général du patient, les chercheurs utilisent le score CIBIC-Plus qui est de 4.15 et 4.07 à la fin de l'étude pour les groupes de traitement 5 et 10 mg de donépézil contre 4.51 pour le groupe placebo. La différence moyenne entre la molécule et le placebo est de 0.36 ($p = 0.0047$) pour la plus faible dose d'anti-cholinestérasique, et de 0.44 points ($p < 0.0001$) pour la plus forte dose (tableau 1). L'amélioration des scores ADAS-cog et CIBIC-Plus, représentatifs de l'amélioration des troubles cognitifs d'une part et de l'état général du patient d'autre part, sont

dose-dépendants puisque cette évolution est toujours meilleure pour le groupe recevant la plus forte dose de donépézil soit 10 mg par jour. Cependant après les 6 semaines de « washout » de fin d'étude où l'ensemble des patients reçoivent uniquement du placebo, la moyenne des deux scores ADAS-cog et CIBIC-Plus déclinent et ne sont plus statistiquement différentes des valeurs du groupe placebo.

	ADAS-cog			CIBIC plus		
	Placebo (n = 153)	Donepezil 5 mg/d (n = 152)	Donepezil 10 mg/d (n = 150)	Placebo (n = 152)	Donepezil 5 mg/d (n = 149)	Donepezil 10 mg/d (n = 149)
Primary efficacy variables						
Mean baseline score*†	27.28 ± 0.96	26.28 ± 0.96	27.41 ± 0.86	—	—	—
Endpoint: mean ADAS-cog change from baseline/CIBIC plus value at endpoint*	1.82 ± 0.49	-0.67 ± 0.51	-1.06 ± 0.51	4.51 ± 0.08	4.15 ± 0.09	4.07 ± 0.07
Drug-placebo difference		-2.49	-2.88		0.36	0.44
p (treatment vs. placebo)‡		<0.0001	<0.0001		0.0047	<0.0001
Mean change at 30 weeks*§	2.91 ± 0.57	2.29 ± 0.56	2.96 ± 0.64	4.73 ± 0.09	4.48 ± 0.10	4.78 ± 0.10

Tableau 1 : Résultats (moyennes obtenues grâce aux données de fin d'étude) des scores ADAS-cog et CIBIC-Plus obtenus lors de l'étude de Rogers[42]

Et enfin le pourcentage moyen d'inhibition de l'AchE après 6 semaines d'étude est de 63.7% pour le groupe de traitement recevant 5 mg de donépézil par jour ; et 77.3% pour le groupe de traitement recevant 10 mg de donépézil par jour. Ces mesures sont relativement stables tout au long de l'étude, ce qui démontre que la pharmacodynamie du donépézil est constante durant cette période.

Les travaux de Rogers et de son équipe indiquent que les troubles cognitifs des patients traités par le donépézil sont améliorés par rapport à ceux du groupe placebo, tout comme leur état général. Le bénéfice du donépézil apparaît vers la douzième semaine d'étude et persiste avec la même magnitude jusqu'à la fin de l'enquête. De même et malgré les nombreux EI cholinergiques, le donépézil est une molécule bien tolérée par les patients. Toutefois cette étude ne permet pas d'établir clairement un lien entre les améliorations cognitives provoquées par le donépézil et le bien-être du patient, est ce que le donépézil est capable d'affecter positivement et significativement la vie quotidienne du patient Alzheimer ? C'est ce que la prochaine étude analysée essaye d'évaluer.

Il est possible de comparer les résultats de Rogers et son équipe[42] à ceux d'une deuxième étude clinique aux méthodes de travail similaires. Il s'agit d'une RCT publiée en 2001 et dirigée par le docteur Feldman[43], elle évalue l'efficacité et la sûreté du donépézil dans le traitement de la MA durant 24 semaines tout comme la précédente étude. Toutefois cette dernière se concentre sur les patients souffrant d'une démence plus sévère que la précédente, ici les sujets possèdent un score MMSE compris entre 5 et 17, il s'agit donc d'une MA de stade modéré à sévère. Les patients sont divisés en deux groupes de traitement, ceux recevant un placebo (n=146) et ceux prenant 10 mg de donépézil par jour (n=144). A la fin de l'étude, la différence moyenne entre la molécule et le placebo est de 0.54 ($p < 0.0001$) points pour le score CIBIC-Plus témoignant de l'état général du patient. Il s'agit d'un écart plus important par rapport à la précédente étude, soit 0.44 entre le placebo et 10 mg de donépézil. Ces observations suggèrent que le donépézil peut aussi être bénéfique dans le traitement symptomatique des stades les plus évolués de la pathologie.

b. RCT anglaise AD 2000

La prochaine RCT considérée ici a été réalisée en 2000 par des investigateurs anglais, elle se nomme AD2000[44]. Cette dernière prend se sert des résultats de certaines études antérieures, et souligne ainsi le fait qu'aucune étude ne s'est jusqu'alors intéressée aux bénéfices cliniques et sociaux que ce type de traitement pouvait apporter au patient Alzheimer. Le but de l'étude AD2000 est de pouvoir démontrer que l'amélioration cognitive du malade traité par un anti-cholinestérasique, ici le donépézil, peut être associée à un retardement d'institutionnalisation ou encore au ralentissement dans la perte d'autonomie causée par la MA. Afin d'évaluer cela, les chercheurs utilisent des outils comme le score MMSE évaluant les troubles cognitifs du patient, le score BADLS (Bristol Activities of Daily Living Scale) afin de mesurer les capacités fonctionnelles de ce dernier (échelle allant de 0 à 60), et enfin le score NPI Neuropsychiatric Inventory (échelle allant de 0 à 144) qui permet d'apprécier l'évolution des symptômes comportementaux. De plus les investigateurs

britanniques ont aussi souhaité apprécier le bien-être psychologique de l'aidant principal, et ceci grâce au score GHQ-30 (échelle allant de 0 à 30).

L'ensemble des patients inclus dans cette étude sont atteints d'une démence du type Alzheimer, et ont un score MMSE compris entre 10 et 26. Toutefois les critères d'inclusions sont bien moins restrictifs que ceux adoptés par Rogers, en effet les chercheurs d'AD2000 ont décidé de choisir un groupe de patients hétérogène et représentatif de la population générale et de ses différentes comorbidités. Les patients faisant partie d'une clinique de la mémoire sont tous potentiellement éligibles à cette étude, à condition qu'ils ne soient pas institutionnalisés, et surtout qu'ils n'aient encore jamais utilisé un quelconque traitement anti-cholinestérasique. Néanmoins chaque groupe de traitement ont des caractéristiques similaires en matière de comorbidité afin de pouvoir comparer les résultats les uns avec les autres. L'étude AD2000 débute en octobre 1998 par une première période où durant 12 semaines les patients sont répartis en deux groupes : les premiers sont traités par 5 mg de donépézil par jour et les autres reçoivent un placebo. Sur les 565 patients inclus au départ de l'étude, seuls 486 d'entre eux complètent entièrement cette première étape. Le but de cette période test est de permettre aux chercheurs d'omettre sans aucun biais les abandons d'étude, ces derniers pourraient compromettre cette étude qui cherche aussi à mesurer l'efficacité donépézil au long cours, notion clé dans l'évaluation économique de la molécule. Ensuite les patients sont répartis en deux bras : le premier groupe de patients reçoit 5 ou 10 mg/jour de donépézil (n=242), les malades du deuxième groupe de l'étude reçoivent un placebo (n=244). Cette période devait à l'origine s'étendre sur 60 semaines, mais les investigateurs de l'étude ont décidé de l'allonger de façon indéfinie pourvu que cela soit approprié au patient. Ainsi après 60 semaines de traitement, les patients suivent une période « washout » de 6 semaines où aucun traitement ne leur est dispensé, puis ils peuvent continuer l'étude durant 48 semaines en reprenant le même traitement que celui qui leur était attribué auparavant, et ainsi de suite.

Au sujet de l'efficacité du donépézil, les résultats de cette étude rejoignent ceux des travaux antérieurs, puisque AD2000 démontre aussi que l'inhibiteur de l'AchE est capable d'améliorer ou au moins de stabiliser les fonctions cognitives du patient dément durant les deux premières années de traitement. Ainsi la moyenne du

score MMSE est meilleure de 0.8 points dans le groupe donépézil par rapport au groupe placebo ($p < 0.0001$), ce progrès est visible dès les douze premières semaines d'étude mais il reste ensuite stable. La moyenne du score BADLS se révèle être meilleure de 1.0 point dans le groupe donépézil par rapport au groupe placebo ($p < 0.0001$), ceci traduit l'efficacité du donépézil d'un point de vue fonctionnel (c'est-à-dire qu'il améliore les capacités du patient à effectuer lui-même certaines activités de la vie quotidienne). Néanmoins les résultats de cette étude sont non significatifs lorsqu'il s'agit du bénéfice du donépézil sur le placebo dans le traitement des symptômes comportementaux du patient, et ce quel que soit le moment de l'étude. Donc AD2000 ne peut démontrer l'efficacité des anti-cholinestérasiques sur les troubles psychologiques et comportementaux du patient souffrant d'une démence de type Alzheimer, et cela même au long cours. Pareillement il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes sur le bien-être psychologique du principal soignant, le score GHQ est meilleur de 0.3 points dans le groupe donépézil ($p = 0.4$).

Compte tenu des améliorations cognitives et fonctionnelles suscitées par le donépézil, les chercheurs d'AD2000 espéraient pouvoir associer ces bénéfices à un bénéfice social tel qu'un retard d'institutionnalisation du patient dément. Seulement ce ne fût pas le cas, en effet aucune différence significative n'est apparu entre le groupe de traitement donépézil et placebo en ce qui concerne l'entrée en maison de retraite : 9% des patients traités par le donépézil ont été institutionnalisés contre 14% des patients faisant partie du groupe placebo à 1 an ($p = 0.15$) ; 42% contre 44% à 3 ans ($p = 0.4$). De même, les chercheurs britanniques retrouvent la même analogie en ce qui concerne la progression de l'invalidité et de la perte d'autonomie du patient.

Les investigateurs d'AD2000 ont souhaité encore approfondir leur démarche, ainsi une analyse leur a permis de confirmer que les différentes améliorations cognitives et/ou fonctionnelles apportées par le donépézil au patient, ne retardent pas suffisamment l'entrée en institution médicalisée pour pouvoir compenser les coûts de la molécule. Cette étude n'a pas non plus permis d'affirmer que les soins apportés aux patients traités par le donépézil étaient moins coûteux que ceux recevant un placebo. En effet le coût moyen annuel par patient traité par le donépézil est environ de £2842 (autour des 3 800€) soit £498 (665€) de plus que les malades recevant le placebo ($p = 0.16$), en sachant que ces chiffres n'incluent ni le coût de la molécule ni

le coût de l'institutionnalisation. La plus importante disparité entre les deux groupes de traitement est retrouvée au niveau des hospitalisations de jour, bien plus fréquentes et coûteuses pour les patients traités par l'anti-cholinestérasique (£825 soit 1 100€ contre £439 soit 587€ par an). En remarque le tableau 2 ci-dessous présente une liste détaillée et intéressante de plusieurs circonstances à l'origine de dépenses de santé, d'une part pour les patients traités par le donépézil et d'autre part pour ceux recevant uniquement un placebo.

	Total units reported		Average use per 12-week period per patient		Estimated annual cost per patient (£/year)		£/year saving with donepezil (SE)	p
	Donepezil (n=997)	Placebo (n=1013)	Donepezil	Placebo	Donepezil	Placebo		
Number and resource type (cost per unit) *								
1 Visiting nurse (£25 per visit)	375	210	2.4	1.4	232	155	-77 (48)	0.11
2 Social worker (£83 per hour)	28	37	0.2	0.2	49	95	45 (25)	0.07
3 Domestic help (£12 per hour)	905	1058	5.9	6.8	285	329	44 (80)	0.6
4 Meals on wheels (£3 per meal)	271	271	1.8	1.7	19	18	-1 (6)	0.9
5 Day care centre (£38 per session)	710	579	4.6	3.7	674	675	1 (108)	0.99
6 Day hospital (£69 per session)	199	211	1.3	1.4	380	360	-21 (86)	0.8
7 Visits to family doctor (£25 per visit)	755	747	0.8	0.7	78	74	-4 (7)	0.6
8 Hospital doctor (£68 per visit)	254	254	0.3	0.2	82	69	-13 (14)	0.4
9 Hospital overnight stay (£223 per night)	844	518	0.8	0.5	825	439	-386 (223)	0.09
10 Nursing home overnight stay (£51 per night)	545	258	0.5	0.3	99	36	-63 (41)	0.12
11 Residential home overnight stay (£38 per night)	412	596	0.4	0.6	78	88	10 (37)	0.8
12 Unknown overnight stays (£100 per night)	50	14	0.1	0.0	41	6	-36 (37)	0.3
Total (all resources)					£2842	£2344	-£498 (352)	0.16

Tableau 2 : Utilisation des ressources de santé durant les 60 premières semaines de l'étude AD2000 pour les patients traités par le donépézil et ceux recevant un placebo[44]

En conclusion les résultats de l'étude AD2000 garantissent les bénéfices du donépézil, et par extrapolation de tous les inhibiteurs de l'AchE, dans les domaines cognitifs et fonctionnels apportés au patient souffrant d'une MA de sévérité légère à modérée, ceci en accord avec les études antérieures. Mais surtout elle permet de compléter des données jusqu'à présent insuffisantes en ce qui concerne l'utilisation au long cours de la molécule, en effet les chercheurs d'AD2000 démontrent que ces améliorations sont maintenues au moins durant les deux premières années de traitement. Toutefois l'étude a été incapable de prouver que ces améliorations, même si elles sont significatives, permettaient au patient d'optimiser sa qualité de vie. Il est tout de même nécessaire de comprendre qu'il est très difficile d'estimer si une réponse clinique se révèle plus ou moins significative sur de simples scores, puisqu'il s'agit d'une appréciation très subjective. Pour les analyses économiques, il

est vrai que les résultats de cette étude diffèrent des autres. En effet contrairement aux autres travaux, AD2000 n'a pas confirmé l'hypothèse qui dit qu'une amélioration cognitive retarde systématiquement l'institutionnalisation du patient.

L'ensemble des études cliniques présentent le même inconvénient, leurs échantillons de patients ne sont en aucun cas représentatif de la population générale. En effet leurs critères d'inclusion demeurent très stricts en ce qui concerne les pathologies associées et les coprescriptions, et par définition les groupes de traitement doivent être homogène dans une RCT. C'est pour cela que nous allons maintenant nous intéresser aux études de cohorte, qui sont certes moins rigoureuses dans leur méthodologie, mais qui sont aussi bien plus représentatives de la population générale, nous permettant ainsi de compléter notre analyse sur l'efficacité et la sûreté du donépézil dans le traitement de la MA.

c. Etude de cohorte Cronos

Cette étude d'origine italienne aussi appelée étude Cronos, publiée par Raschetti en 2005[49], a pour but d'évaluer l'efficacité et la sûreté des inhibiteurs de l'AchE tout comme les RCT précédemment développées. Cependant l'analyse est ici différente puisqu'il ne s'agit pas d'une RCT mais d'une étude de cohorte autrement dit une étude uniquement observationnelle, permettant d'établir des relations causales statistiquement significatives entre un facteur d'exposition et l'apparition d'un évènement de santé[2] ; ici un lien entre un traitement anti-cholinestérasique et l'amélioration ou la stabilisation de la démence de type Alzheimer. Ce type d'étude ne comporte pas de groupe contrôle placebo, de plus les critères d'inclusion sont bien moins rigoureux, ce qui attribut donc aux études de cohorte le titre d'étude la plus représentative de la population générale.

L'autre objectif de l'étude Cronos est de pouvoir déterminer le pourcentage de patients répondeurs au traitement, et ainsi pouvoir caractériser des facteurs dits de prédisposition permettant de connaître à l'avance le type de patient où le traitement

sera le plus efficace. Néanmoins il est difficile de donner une définition précise au terme « patient répondeur », en effet pour la FDA américaine il s'agit d'une amélioration d'au moins 5 points dans le score de base ADAS-cog du patient. Tandis que l'EMA (agence européenne du médicament) rajoute des critères à cette dernière définition, en effet pour qu'un patient soit considéré comme répondeur il faut aussi qu'il n'y ait aucune détérioration du score de base CIBIC-plus ni du score IADL du patient. Pour cette étude un patient répondeur sera défini comme un patient ayant complété l'étude, et dont le traitement aura permis d'améliorer leur score de base MMSE d'au moins 2 points, ce qui correspond approximativement à une amélioration de 5 points sur le score ADAS-cog, soit la même définition que celle de la FDA.

L'étude Cronos intègre 5 462 patients de septembre 2000 à décembre 2001, souffrant tous de la MA de sévérité légère à modérée, dont le score MMSE est compris entre 10 et 26. Les seuls critères d'inclusion sont d'une part que les patients inclus à l'étude ne soient pas institutionnalisés (l'institutionnalisation ou l'hospitalisation sont d'ailleurs des critères de sortie d'étude) ; et d'autre part que les patients soient vierges de tout traitement anti-cholinestérasique avant le début de l'enquête. Le service de santé italien fournit le donépézil et la rivastigmine dès le début de l'étude, et la galantamine à partir de septembre 2001. Les médecins de l'étude sont libres de choisir d'instaurer tel ou tel inhibiteur de l'AchE, mais s'ils doivent switcher la molécule au cours de l'étude pour une quelconque raison alors les patients concernés sont considérés comme sortis d'étude. Les évaluations sont effectuées à chaque visite de contrôle, où les chercheurs se doivent de remplir un formulaire standard par patient. Les informations collectées sont : le type et le dosage de l'inhibiteur de l'AchE, le score MMSE, le score ADL et IADL, de plus ils doivent répertorier l'ensemble des traitements pharmacologiques reçus par le patient ainsi que les éventuelles pathologies associées.

Parmi les 5 462 patients inclus au départ de l'étude Cronos, il y a 2 853 patients (soit 52.2%) qui ont complété les 9 mois d'étude. L'évolution moyenne du score MMSE à 9 mois est une amélioration de 0.5 points, ainsi la proportion de patients répondeurs (définis comme l'amélioration d'au moins 2 points du score MMSE de base) est de 17.8% à 3 mois et de 15.7% à 9 mois. **Si on compare ces résultats à ceux obtenus lors de différentes RCT[42] [48], après 6 mois de**

traitement 24 à 36% des patients sont considérés comme répondeurs, soit presque le double de ce qui a été obtenu dans l'étude Cronos. Cette différence peut probablement s'expliquer d'une part par le fait que les études sont de durée inégale (soit 6 mois pour les RCT et 9 mois pour l'étude de cohorte) ; et d'autre part les patients traités lors de l'étude Cronos diffèrent de ceux inclus habituellement dans les essais cliniques (comorbidité et coprescriptions).

Cette étude démontre que l'efficacité des inhibiteurs de l'AchE se révèle modeste en ce qui concerne le traitement des symptômes cognitifs du patient atteint d'une démence de type Alzheimer légère à modérée, en effet l'amélioration du score MMSE est très faible. Elle permet aussi de confirmer que la variable la plus prédictive de la bonne efficacité du traitement est une amélioration rapide des scores évaluant les capacités cognitives du patient, et cela dès les premiers mois de thérapie.

d. Etude de cohorte toulousaine Real

La précédente étude évaluait la capacité des inhibiteurs de l'AchE à améliorer les aptitudes cognitives du patient dément, toutefois elle ne permet pas de démontrer clairement quels sont les avantages de leur utilisation dans la vie quotidienne du malade. Ainsi le but de la prochaine étude analysée ici, une étude observationnelle menée à Toulouse et publiée en 2006[45], est d'examiner les effets des anti-cholinestérasiques sur 3 domaines cliniques : le déclin cognitif rapide, l'institutionnalisation et la perte de poids du patient atteint par la pathologie neurodégénérative.

Cette étude inclut 455 patients (moyenne d'âge de 75.4 ans) souffrant de la MA et ayant un score MMSE compris entre 10 et 26, ils ont été recrutés entre 1994 et 2002 (soit avant et après l'apparition des inhibiteurs de l'AchE) et sont suivis durant une année entière. La particularité unique de cette étude réside dans le fait que l'ensemble des patients sont recrutés et suivis dans le même centre de santé (CHU Purpan-Casselardit) par la même équipe médicale. Pour les malades recrutés avant 1997, ils ne reçoivent aucun traitement puisque même le donépézil n'était pas

encore disponible. Par contre ceux engagés après cette date sont traités par une des trois molécules, ils représentent 42% des cas (n=192). Gillette-Guyonnet et son équipe évaluent donc d'une part la détérioration cognitive rapide (établie comme une dégradation d'au moins 3 points du score MMSE après 1 an de suivi), et d'autre part le taux d'institutionnalisation, et enfin la perte de poids (jugée significative lorsqu'elle s'élève à plus de 4% du poids initial), il s'agit d'une des principales complications liées à la MA.

Le score MMSE diminue en moyenne de 2.48 points après 1 an de suivi, en sachant que l'étude n'a pas relevé de différence significative selon le score MMSE de base. De plus les cas de déclin cognitif rapide sont plus rares pour les patients recevant un inhibiteur de l'AchE par rapport à ceux qui n'ont pas été exposés à une des trois substances actives, soit 39.3% contre 58.3% (p=0.001). De même après un an de suivi, 23% des patients ne recevant aucune thérapie ont été institutionnalisés, alors que seuls 3.6% des patients traités ont été concernés par cette situation (p<0.001). 27% des patients inclus dans cette étude ont perdu du poids de façon significative durant l'année de suivi, toutefois l'évènement est plus rare chez les personnes traitées par un anti-cholinestérasique.

Les travaux toulousains ont permis d'établir que l'utilisation d'anti-cholinestérasique durant une année diminuait de 44% le risque d'apparition d'une détérioration cognitive rapide. De la même façon ils sont aussi capables de réduire le risque d'institutionnalisation, mais attention aux personnes veuves et ayant des antécédents de dépression, deux paramètres considérés comme des facteurs de risque à l'entrée en maison de retraite. Ces résultats sont contradictoires avec ceux établis lors de l'étude clinique multicentrique AD2000[44] considérée précédemment, en effet celle-ci ne permettait pas de mettre en avant une quelconque réduction du taux d'institutionnalisation ou d'un ralentissement du déclin cognitif avec l'utilisation des anti-cholinestérasiques. Et enfin les inhibiteurs de l'AchE abaissent de 45% le risque de perte de poids (p=0.039), ces résultats sont à interpréter avec précaution car la proportion de patients perdant significativement du poids est très variable d'une étude à l'autre, et ce type de contexte peut dans certains cas être causé par l'anti-cholinestérasique (EI cholinergique périphérique).

Toutefois les recherches de Gillette-Guyonnet et son équipe n'équivalent pas une étude clinique, les résultats doivent être interprétés de façon prudente, d'une part parce que les troubles cognitifs des patients exposés à un inhibiteur de l'AchE étaient initialement moins sévères que les autres. Et d'autre part, cette étude compare différentes périodes de temps or il est possible que le type de patient ait évolué au cours du temps, puisqu'avec le développement des connaissances sur la MA les patients se sont vu adressés à un spécialiste bien plus précocement qu'auparavant.

e. Méta-analyse d'Hansen

Afin de synthétiser l'ensemble des informations fournies par les nombreuses études ayant pour sujet l'efficacité et la sûreté des inhibiteurs de l'AchE dans le traitement des démences de type Alzheimer, il est indispensable d'avoir recours à une méta-analyse. Cette dernière se définit comme une démarche statistique combinant les résultats de plusieurs études (publiées ou non) indépendantes les unes des autres mais ayant le même sujet, ici l'efficacité et la sûreté des anticholinestérasiques dans le traitement de la MA. Cette synthèse se déroule en suivant une méthodologie rigoureuse qui a pour but d'assurer impartialité et reproductibilité. Néanmoins la méta-analyse peut elle-même être sujette à un biais de publication, les chercheurs ayant tendance à désavantager les études concluant à une absence de résultat. La méta-analyse permet d'amplifier la puissance statistique (la probabilité de trouver un résultat significatif) et la précision de la recherche en augmentant le nombre de cas étudiés. Il s'agit donc de pouvoir généraliser un résultat à un large éventail de patients et d'obtenir des conditions dites de pratique cliniques. Cette démarche est beaucoup utilisée en médecine pour l'interprétation globale d'études cliniques parfois contradictoires[50].

La méta-analyse étudiée ici a été publiée en 2008, et est dirigée par le professeur américain Hansen, elle a pour but d'évaluer l'efficacité du donépézil, de la galantamine et de la rivastigmine en s'appuyant sur les données d'articles publiés antérieurement (du plus ancien en 1996 au plus récent en 2006)[46]. Ces études ont

toutes un groupe contrôle placebo mais elles ne sont pas forcément effectuées en double aveugle. Chaque étude a pour intention d'analyser l'efficacité des trois anti-cholinestérasiques à travers quatre principaux domaines grâce à des scores : la cognition (ADAS-cog), le comportement (NPI), l'état général (CIBIC-plus) et les capacités fonctionnelles c'est-à-dire la faculté des patients à exercer eux-mêmes les différentes tâches de la vie quotidienne (incluant de nombreux scores). Le résumé des caractéristiques de ces différentes études est montré dans le tableau 3 ci-dessous.

Drug(s)	Study	Daily dose ^a	Duration (weeks)	Baseline MMSE	Outcome ^b			
					Cognition	Function	Behavior	Global
Donepezil ^(R) vs. Galantamine ^(R)	Jones et al 2004	(R) 5-10 mg (R) 8-24 mg	12	10-24	ADAS-cog	DAD	-	-
	Wilcock et al 2003	(R) 5-10 mg (R) 16-24 mg	52	9-18	ADAS-cog	BADLS	NPI	-
Donepezil ^(R) vs. Rivastigmine ^(R)	Bullock et al 2005	(R) 5-10 mg (R) 3-12 mg	104	10-20	-	ADCS/ADL	NPI	-
	Wilkinson et al 2002	(R) 5-10 mg (R) 6-12 mg	12	10-26	ADAS-cog	-	-	-
Donepezil	AD2000 Collaborative, 2004	5-10 mg	60	10-27	-	BADLS	NPI	-
	Burns et al 1999	5-10 mg ^d	24	10-26	-	IDDD	-	CIBIC+
	Feldman et al 2001	5-10 mg	24	5-17	-	DAD	NPI	-
	Homma et al 2000	5 mg	24	10-26	ADAS-Jcog	CMCS	-	CGI-C
	Mohs et al 2001	10 mg	54	12-20	-	ADFACS	-	-
	Rogers et al 1998a	5-10 mg ^d	12	10-26	ADAS-cog	-	-	CIBIC+
	Rogers et al 1998b	5-10 mg ^d	24	10-26	ADAS-cog	-	-	CIBIC+
	Rogers and Friedhoff 1996	5 mg ^d	12	10-26	ADAS-cog	-	-	CGI-C
	Seltzer et al 2004	10 mg	24	21-26	ADAS-cog	-	-	-
	Tariot et al 2001	5-10 mg	24	5-26	-	-	-	NPI
	Winblad et al 2001	10 mg	52	10-26	-	PDS	-	-
	Winblad et al 2006	10 mg	24	1-10	-	ADCS/ADL	NPI	CGI-C
Galantamine	Brodaty et al 2005 ^a	16-24 mg	26	10-24	ADAS-cog	ADCS/ADL	NPI	CIBIC+
	Raskind et al 2000	24 mg ^d	24	11-24	ADAS-cog	-	-	CIBIC+
	Rockwood et al 2001	24-32 mg	12	11-24	ADAS-cog	DAD	-	CIBIC+
	Rockwood et al 2006	24 mg	16	10-25	ADAS-cog	-	NPI	-
	Tariot et al 2000	16-24 mg ^d	20	10-22	ADAS-cog	ADCS/ADL	NPI	-
	Wilcock et al 2000	24 mg	24	11-24	ADAS-cog	DAD	-	CIBIC+
	Wilkinson and Murray 2001	18-24 mg ^d	12	13-24	ADAS-cog	-	-	CGI-C
Rivastigmine	Agid et al 1998	6 mg	13	NR ^f	-	NOSGER	-	-
	Corey-Bloom et al 1998	6-12 mg	26	10-26	ADAS-cog	PDS	-	CIBIC+
	Rosler et al 1999	6-12 mg	26	10-26	ADAS-cog	PDS	-	CIBIC+

Tableau 3 : Résumé de l'ensemble des études incluses dans la méta-analyse de Hansen[46]

Hansen et son équipe permettent, grâce à la puissance statistique d'une méta-analyse, de révéler l'efficacité des trois inhibiteurs de l'AchE à travers plusieurs domaines d'activité. 14 études incluses dans cette méta-analyse ont évalué l'efficacité des anti-cholinestérasiques sur les troubles cognitifs du patient atteint de la MA de gravité légère à modérée : la différence moyenne du score ADAS-cog entre le traitement actif et le placebo est de 2.67 points en faveur du donépézil, 2.76 en faveur de la galantamine et 3.01 points en faveur de la rivastigmine (sur une échelle allant de 0 à 70 points). En ce qui concerne l'amélioration des capacités fonctionnelles du patient (examinée par le biais de 14 études incluses) : la différence moyenne standardisée entre le traitement actif et le placebo est de 0.31 en faveur du donépézil, 0.27 en faveur de la galantamine, 0.26 en faveur de la rivastigmine. Seules 7 études ont analysé l'efficacité du donépézil et de la galantamine sur les éventuels troubles du comportement (aucune étude concernant la rivastigmine) : la différence moyenne du score NPI entre la substance active et le placebo est de 4.3 points en faveur du donépézil, et 1.44 points en faveur de la galantamine (sur une échelle allant de 0 à 144 points). Et enfin à propos de l'amélioration de l'état général du patient, voici les résultats des 9 études concernées : la différence moyenne du score CIBIC-plus entre le traitement actif et le placebo est de 1.88 points en faveur du donépézil, 1.15 points en faveur de la galantamine et 1.64 points en faveur de la rivastigmine (afin de comprendre ces différentes valeurs, la variation de résultat d'1 point révèle une marquante amélioration de l'état général du patient, tandis qu'une variation de 7 points est significative d'une détérioration de l'état global du patient).

En conclusion cette méta-analyse, et l'important échantillon de patients recrutés, démontre que les inhibiteurs de l'AchE sont effectivement capables de stabiliser et/ou de ralentir le déclin de la MA, mais ceci de façon modeste. Ainsi ils peuvent améliorer les capacités cognitives, fonctionnelles, de même que l'état général et les éventuels troubles du comportement du patient dit Alzheimer. Il n'existe pas à ce jour de preuve indéniable permettant de déterminer que l'un ou l'autre des inhibiteurs de l'AchE soit plus efficace qu'un autre. De plus les anti-cholinestérasiques sont des molécules bien tolérées en matière d'EI par les patients, avec selon les résultats d'Hansen une supériorité du donépézil qui serait le mieux supporté des trois.

f. RCT galantamine et rivastigmine

Afin de compléter notre analyse, nous nous intéressons à présent à deux études cliniques évaluant respectivement l'efficacité et la sûreté de la rivastigmine et de la galantamine. En effet jusqu'alors notre réflexion concernait uniquement le chef de file des anti-cholinestérasiques c'est-à-dire le donépézil, mais pour que notre travail soit pertinent il faut aussi étudier les deux autres membres de cette famille de médicaments.

La première étude[47] analysée ici a pour but d'évaluer l'efficacité et le profil de tolérance de la rivastigmine chez les malades souffrant de la MA, il s'agit d'une RCT utilisant une méthode d'analyse ITT, incluant l'ensemble des sujets qui ont au moins pris une fois le traitement et cela même s'ils n'ont pas entièrement complété la période d'étude. Les patients inclus dans ce travail proviennent de divers centres de santé situés à travers toute l'Europe, ils ont un score MMSE compris entre 10 et 26, et sont âgés entre 50 et 85 ans. Les éventuelles pathologies associées sont considérées comme un critère d'exclusion, sauf s'il s'agit d'hypertension ou de diabète de type 2. De même toutes substances psychoactives sont prohibées durant les 24 semaines de recherche.

Au départ l'étude compte 725 patients, ils sont répartis au hasard en trois groupes : un groupe placebo (n=239), un groupe recevant entre 1 et 4 mg de rivastigmine par jour soit la faible dose (n=243), et un dernier groupe traité par 6 à 12 mg de rivastigmine par jour soit la haute dose (n=243). Durant les douze premières semaines, les dosages sont progressivement augmentés toutes les semaines à raison d'1.5 mg/jour jusqu'à atteindre la dose cible. Afin de maintenir l'étude en aveugle, les capsules contenant la rivastigmine ou le placebo sont d'apparence identique. Les variables démographiques et les caractéristiques de la maladie sont comparables entre les groupes. Les critères étudiés par Rosler et son équipe sont : les capacités cognitives grâce au score ADAS-cog (échelle allant de 0 à 70, le plus fort score représentant d'importants troubles cognitifs), l'état général du patient renseigné par le patient mais aussi par son soignant à travers le score CIBIC-Plus.

En ce qui concerne le profil de tolérance de la rivastigmine, 90% des patients traités par la plus faible dose de molécule active ont complété entièrement les 24 semaines

d'étude ; en revanche seulement 64% des patients recevant la plus haute dose sont parvenus à la fin de l'étude. La proportion de patients sortant prématurément de l'étude à cause d'un EI est bien plus importante chez ceux recevant la forte dose de rivastigmine soit 23%, contre 7% pour la plus faible dose et 7% pour le groupe placebo. Les EI sont généralement de sévérité légère à modérée, et se produisent majoritairement durant la phase de titration, les plus fréquents sont gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), avec aussi des cas de céphalées et de vertiges. Ceci démontre que les fortes doses de rivastigmine sont plus ou moins bien tolérées par les patients, et qu'elles aboutissent la plupart du temps à un arrêt anticipé de traitement.

Pour l'évaluation de l'efficacité de la rivastigmine sur le domaine cognitif, le score ADAS-cog est significativement amélioré (soit une amélioration d'au moins 4 points au score de base) chez 24% des patients recevant la forte dose de molécule, contre 16% pour ceux prenant un placebo. Mais en moyenne entre le début et la fin de l'étude, le score ADAS-cog a évolué de +0.26 points dans le groupe forte dose, -1.37 points dans le groupe faible dose et -1.34 points dans le groupe placebo ($p < 0.1$). Pour l'état général et le score CIBIC-Plus, après 24 semaines celui-ci est amélioré pour 37% des patients du groupe forte dose, 30% des patients du groupe faible dose et 20% des patients du groupe placebo. La variation moyenne du score CIBIC-Plus au cours de l'étude est de +3.91 points pour la plus haute dose, +4.24 points pour la plus faible dose et +4.38 points pour le placebo (en sachant que plus le score CIBIC-Plus est haut, plus l'état général du patient se dégrade). Au final on ne retrouve pas une grande différence d'efficacité entre le groupe placebo et celui recevant la plus faible dose de rivastigmine, en effet ce sont les patients traités par des fortes doses qui voient leurs capacités cognitives ainsi que leur état général s'améliorer le plus, même si cela reste un effet relativement modeste. Cependant cette étude a aussi démontré que les fortes doses pouvaient être mal tolérées par les patients il faut donc porter attention à la balance bénéfices / risques de la rivastigmine.

La seconde étude[48] concerne l'évaluation de l'efficacité et du profil d'EI de la galantamine, lorsque celle-ci est employée chez des patients atteints d'une démence de type Alzheimer de sévérité légère à modérée. La galantamine est la dernière

représentante des inhibiteurs de l'AchE, elle inhibe de façon réversible l'enzyme ; de plus elle peut potentialiser la réponse des récepteurs nicotiniques après qu'une molécule d'Ach s'y soit fixée.

Ces travaux sont dirigés par le professeur anglais Wilcock, les patients inclus dans cette étude proviennent de plusieurs centres de santé répartis à travers l'Europe. Au total 653 patients sont inclus dans l'étude, leur score MMSE est compris entre 11 et 24 points. Les sujets souffrant d'hypertension, de diabète de type 2 ou d'hypothyroïdisme sont acceptés au sein du protocole de recherche, à condition que ces pathologies soient bien contrôlées ; en ce qui concerne les autres types de comorbidités, elles sont toutes exclues de l'étude. Par ailleurs les patients inclus dans le protocole de recherche sont vierges de tout traitement anti-cholinestérasique, et tout autre médicament visant à soigner leur démence est exclu et doit être stoppé avant l'entrée d'étude.

Les recherches de Wilcock s'étalent sur une période de 6 mois où les patients sont évalués tous les mois, sur le plan cognitif (score ADAS-cog) et sur un plan plus général (score CIBIC-Plus). Les quatre premières semaines de l'étude représentent la phase de titration, puis les patients sont répartis en trois groupes : le groupe placebo (n=215), le groupe de traitement recevant 24 mg de galantamine par jour (n=220), et enfin le groupe traité par la plus forte dose de principe actif soit 32 mg par jour (n=218). Les comprimés administrés aux trois groupes sont d'apparence, de goût et d'odeur identique. Et afin de pouvoir comparer les résultats, les caractéristiques démographiques des trois groupes de traitement sont équivalentes.

Après 6 mois de traitement, les patients recevant de la galantamine ont de façon significative de meilleures fonctions cognitives que les patients faisant partie du groupe placebo : soit une différence de 3.1 points dans le score ADAS-cog (sur une échelle allant de 0 à 70) pour le groupe traité par la plus faible dose de galantamine et 4.1 points pour le groupe avec la plus forte dose ($p < 0.001$). Toutefois si on compare les résultats de fin d'étude avec ceux de début, le score ADAS-cog est plus faible quel que soit le groupe de traitement. Il est vrai que la détérioration du score ADAS-cog est plus importante dans le groupe placebo par rapport aux deux autres groupes, cela démontre que la galantamine est à peine capable de stabiliser le déclin

cognitif du patient Alzheimer. Toutefois cette étude indique aussi que la galantamine est meilleure que le placebo pour optimiser l'état général du patient dément ($p < 0.05$).

En ce qui concerne la sûreté de la galantamine, 87% des patients du groupe placebo ont complété les 6 mois d'étude, contre 80% dans le groupe 24 mg de galantamine, et contre seulement 75% dans le groupe 32 mg de galantamine. Les sorties d'étude prématurées dues à l'apparition d'EI sont plus fréquentes dans le groupe de traitement galantamine, soit 18% et 22% pour respectivement la plus faible et la plus forte dose, par rapport au groupe placebo représentant seulement 9% des cas. Il s'agit majoritairement d'EI gastro-intestinaux se produisant principalement durant la phase de titration.

Et enfin en ce qui concerne la possible différence d'efficacité de l'un à l'autre d'un anti-cholinestérasique, ce sujet fut de multiples fois traité, les résultats sont parfois contradictoires, mais dans la majorité des cas cette différence n'a pas été démontrée. Bullock et son équipe[51] ont mené une étude s'étendant sur 24 mois, effectuée en double aveugle chez des patients ($n=994$) souffrant de la MA et ayant un score MMSE compris entre 10 et 20. Ces patients sont traités avec du donépézil ($n=495$) ou de la rivastigmine ($n=499$), or les mesures effectuées à l'issue de cette étude sont similaires dans le domaine cognitif (déclin du score SIB de 9.3 points dans le groupe rivastigmine et de 9.9 points dans le groupe donépézil) et comportemental. Bien que la rivastigmine montre un avantage sur les activités de la vie quotidienne et l'état général, ces résultats restent toutefois non significatifs. De même la fréquence d'apparition d'évènements indésirables est la même entre les deux groupes de traitement. C'est en partie grâce à cette étude que le Canada a émis une recommandation suggérant qu'il n'existait pas de différence significative entre les trois anti-cholinestérasiques en matière d'efficacité et de sûreté. Ainsi l'utilisation de chacun d'entre eux dépend essentiellement de leur pharmacocinétique et de leurs particularités pharmacodynamiques propres à chacun. Actuellement, l'anti-cholinestérasique le plus couramment utilisé à travers le monde est le donépézil[30], d'une part en raison de son profil de tolérance très favorable et d'autre part de son efficacité prouvée à de nombreuses reprises.

En résumé, les inhibiteurs de l'AchE ont montré une efficacité modeste mais réelle sur les troubles cognitifs, les activités de la vie quotidienne et l'appréciation clinique globale. De plus les EI sont majoritairement modestes et apparaissent essentiellement lors de la phase de titration, ils sont généralement contrôlés par une posologie lentement progressive ; cependant attention aux EI gastro-intestinaux affaiblissant rapidement la personne âgée. Toutefois cette classe pharmacologique n'est qu'un traitement symptomatique permettant au mieux un maintien des fonctions cognitives du patient durant quelques mois.

Nous venons de voir de nombreux résultats d'études concernant tous l'efficacité et les risques potentiels des anti-cholinestérasiques. Ces données sont essentielles, elles permettent aux autorités compétentes de délivrer ou non une AMM, mais aussi d'émettre un avis sur le possible remboursement des spécialités ; en effet le rapport bénéfices/risques d'un médicament est fondamental, mais nous allons apprendre que ce n'est pas le seul paramètre à prendre en compte.

4. Rapport d'évaluation de la commission de la Transparence de la HAS

Lorsque le rapport entre les bénéfices et les risques d'un produit de santé est jugé favorable, les autorités compétentes (la commission européenne au niveau européen ou l'ANSM au niveau national) délivrent une AMM au médicament concerné. Cette décision est établie en fonction des résultats de différentes études, notamment de certaines RCT étudiées précédemment. L'accès au remboursement se fait dans un second temps, lorsque le laboratoire pharmaceutique exploitant soumet une demande à la commission de la Transparence de la HAS. En effet cette commission est sollicitée lorsqu'il s'agit d'une première inscription, d'un renouvellement d'inscription tous les 5 ans, d'une extension d'indication ou d'une réévaluation programmée, le dossier est transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS) qui détermine le prix du médicament, puis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) qui en fixe le taux de remboursement. La décision finale d'inscription relève de la compétence du ministre de la Santé et est publiée au Journal officiel.

Les 28 membres de la commission de la Transparence recueillent et analysent de nombreuses informations, provenant de l'industriel mais aussi de la littérature. Cette analyse se fonde sur les données de plus haut niveau de preuve (méta-analyses, essais randomisés contrôlés, en double aveugle) soumis à très peu de biais. Tout cela afin de pouvoir apprécier l'intérêt du médicament illustré à travers deux critères : le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR).

- Le SMR peut être défini comme le critère répondant à la question « le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ? ». Ainsi il prend en compte la gravité de l'affection concernée par le produit de santé évalué, l'efficacité de celui-ci, les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapeutiques déjà disponibles et enfin son intérêt pour la santé publique. Il existe 4 niveaux de SMR, trois d'entre eux sont jugés suffisants à l'inscription du produit de santé sur la liste des médicaments remboursables, et le dernier est quant à lui considéré comme insuffisant donnant lieu à un avis défavorable. Un SMR important équivaut à un taux de remboursement à 65% par la Sécurité Sociale (vignette blanche), un SMR modéré correspond à un taux de remboursement à 30% (vignette bleue), et un SMR faible représente le plus petit taux de remboursement soit 15% (vignette orange).
- L'ASMR est une référence répondant à la question « le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? Si oui, à quelle hauteur ? ». La commission de la Transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, notée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie une « absence de progrès thérapeutique », ainsi un médicament dépourvu de progrès ne peut être inscrit au remboursement sauf s'il apporte une économie dans les coûts du traitement [52].

D'abord les experts de la commission doivent prendre en compte l'importance et la gravité de la pathologie concernée par le produit de santé évalué, ici la MA. Pour cela ils doivent considérer plusieurs paramètres :

- D'une part, comme vu précédemment, l'épidémiologie de la MA est remarquable de par une prévalence ainsi qu'une incidence élevées, qui de surcroît sont en augmentation étant donné le vieillissement actuel des populations ;
- Deuxièmement, la MA inclue un terrible impact sur la mortalité du patient dément, mais aussi sur sa perte d'autonomie vis-à-vis de tous les actes de la vie quotidienne, un état s'étendant sur une longue période allant jusqu'à plusieurs années, et qui nécessite des soins spécialisés voire à long terme une institutionnalisation du malade, représentant ainsi un coût économique important ;
- De plus, les conséquences de la MA ne se retrouvent pas uniquement sur le patient mais aussi sur son entourage, il s'agit d'un retentissement à la fois physique (surmortalité chez les aidants), mais aussi psychologique (troubles du sommeil, dépression, véritable épuisement). La MA est une pathologie capable d'« interpréter un double-jeu » puisqu'elle peut de façon directe affecter le patient, mais aussi se manifester de façon indirecte chez l'aidant ainsi que l'ensemble des proches du malade, en effet on estime que près de 8 patients sur 10 vivent à domicile, comportant ainsi un grand nombre d'aidants concernés par cette situation.

En résumé la MA demeure une maladie neurodégénérative fréquente, sévère et invalidante, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables. L'amélioration de la prise en charge des démences de type Alzheimer constitue alors un besoin de santé publique majeur de par la gravité de la pathologie pour le patient et l'aidant ainsi que les enjeux économiques engendrés, ainsi la MA s'inscrit comme une priorité des pouvoirs politiques d'où la création d'un plan Alzheimer 2008-2012.

Afin de pouvoir émettre un avis sur le SMR du produit de santé évalué, les experts de la commission doivent ensuite juger son efficacité et ses éventuels EI. Il s'agit de pouvoir apprécier le bénéfice clinique d'un anti-cholinestérasique sur le patient dément : quantité d'effet sur les troubles cognitifs et du comportement, impact sur la qualité de vie et sur la perte d'autonomie (institutionnalisation retardée), et enfin l'impact du point de vue des soignants et des aidants.

Le donépézil, chef de file de nos actuels inhibiteurs de l'AchE, est disponible sur le marché du médicament depuis 1998, la commission avait estimé à ce moment-là le SMR de l'Aricept® comme **important** ; permettant ainsi son inscription sur la liste

des médicaments remboursables, à un taux de remboursement de 65% (vignette blanche). Concernant l'appréciation de l'ASMR, la commission avait conclu que « *bien que le niveau d'efficacité soit faible, du même ordre que celui qui a été reconnu pour la tacrine, du fait de sa tolérance nettement améliorée et de sa facilité d'emploi, le donépézil représente une ASMR importante (de niveau II) dans la stratégie du traitement de la maladie d'Alzheimer* ».

En 2007 la commission de la Transparence effectue une réévaluation des trois anti-cholinestérasiques (donépézil ARICEPT® ; galantamine REMINYL® et REMINYL LP® ; rivastigmine EXELON®) dans le traitement de la MA aux stades légers à modérément sévères[53]. Leur SMR est estimé **important** (même avis que lors de l'évaluation de 1998), et cela du fait de « *leur rapport efficacité/effets indésirables modeste, et compte tenu de la gravité de la maladie à traiter et du rôle structurant de ces médicaments dans la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer* ». Le taux de remboursement reste inchangé par rapport à la dernière évaluation, soit 65%. Cependant le niveau de l'ASMR, lui est dévalorisé, et est estimé comme mineur (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge globale des patients. Cette décision peut s'expliquer par le fait qu'auparavant ce critère était établi en fonction de la tacrine, or celle-ci n'étant plus commercialisée depuis 2000, elle ne peut donc plus servir de comparaison. Toutefois, la nouveauté issue de cette évaluation est la création d'un congé familial pouvant s'étendre sur une durée de 3 mois à 1 an, destiné aux aidants exerçant une activité professionnelle.

En 2011 la commission de la Transparence s'est autosaisie afin d'effectuer une réévaluation de l'efficacité et de la tolérance des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la MA, soit les inhibiteurs de l'AchE mais aussi la mémantine[54]. Cet avis se fonde sur les données récentes de la littérature et les dossiers déposés par les industriels concernés. L'association France Alzheimer a également été sollicitée afin d'ajouter toute nouvelle information susceptible de contribuer à l'évaluation de ces produits de santé. La recherche des données s'est limitée aux études de langue française ou anglaise, publiées entre janvier 2007 et avril 2011. Les résultats des études, prises en compte par la commission, sont convergents sur l'existence d'un bénéfice faible des anti-cholinestérasiques sur le traitement des troubles cognitifs du patient ainsi que sur son état général, et ce par

rapport à un placebo après 6 mois de traitement. Néanmoins, les données sur les critères de santé publique tels que le retard à l'entrée en institution, le passage de la démence à un stade de sévérité supérieur, le fardeau de l'aidant ou la mortalité sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable. De plus la commission prend en compte le risque important de survenue d'EI, majoritairement gastro-intestinaux, ainsi que d'interactions médicamenteuses. D'un autre côté, les experts doivent aussi tenir compte de la gravité et de la fréquence de la MA qui font de celle-ci un véritable fardeau pour la santé publique ; ce critère qui rentre en compte de façon positive dans le calcul du SMR. En outre il n'existe aucune autre alternative au traitement de cette pathologie mis à part la mémantine dont les données d'efficacité ne sont pas plus probantes que celles des inhibiteurs de l'AchE. Par contre d'autres interventions médicamenteuses (comme la prescription de psychotropes) peuvent être envisagées dans ce cas-là, ainsi que plusieurs interventions non médicamenteuses (ateliers mémoire, ergothérapie, art-thérapie, ...) indispensables au patient afin de solliciter ses différentes capacités restantes en vue d'améliorer sa qualité de vie. Leur validation scientifique est encore à l'étude.

La conclusion de ce rapport d'évaluation de 2011 est modifiée par rapport à celui établi en 2007, en effet le SMR du donépézil est classé comme **faible**, de même il est estimé que la spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) dans le traitement symptomatique de la MA pour les patients souffrant d'une forme légère à modérément sévère de la pathologie. La commission considère que les données cliniques disponibles et l'expérience en vie réelle des anti-cholinestérasiques ainsi que de la mémantine depuis leur commercialisation ne permettent pas de les différencier en matière d'efficacité ni de tolérance. En revanche, la commission prend en considération les témoignages et l'expérience des experts qu'elle a sollicité notamment ceux de l'association France Alzheimer ; les inhibiteurs de l'AchE peuvent améliorer ou stabiliser durant quelques mois l'état clinique de certains de leurs patients (apathie, humeur et comportement de façon générale), ces patients-là sont en nombre restreint, on dit qu'ils sont répondeurs au traitement. Dans l'état actuel des connaissances, le repérage a priori de ces patients ne peut pas être réalisé. Afin de ne pas priver ces patients d'un éventuel bénéfice clinique malgré sa taille d'effet modeste, les spécialités du traitement symptomatique de la MA sont toujours inscrites sur la liste des médicaments remboursables. Donc

malgré la conclusion de la commission sur le faible intérêt thérapeutique de l'ensemble des médicaments anti-Alzheimer, la prise en charge de ces spécialités est maintenue mais réduite. En effet depuis le 15 mars 2012 le taux de remboursement d'Aricept®, de Reminyl®, d'Exelon® et d'Ebixa® par l'assurance maladie est passé de 65 % à 15 %, c'est-à-dire d'une vignette blanche à orange. En pratique, cela signifie que le reste (soit 85 % du prix) est à la charge de l'assuré ou de son assurance santé complémentaire (soit sa mutuelle), sauf pour les patients pris en charge à 100 % dans le cadre d'une affection de longue durée.

Toutefois la commission estime souhaitable que des études de bonne qualité méthodologique soient menées en France chez les personnes atteintes de MA, afin de mieux documenter les conditions d'utilisation des médicaments prescrits dans le cadre de cette pathologie. Ces études permettraient alors une meilleure évaluation de l'impact des produits de santé sur certains critères de santé publique tels que le bénéfice pour le patient à moyen et long terme, l'entrée en institution spécialisée, la mortalité, la surcharge physique et psychologique de l'aidant. De même la commission propose certaines recommandations qui concernent entre autres les conditions de renouvellement de prescription de ce type de traitement : *« puisque l'effet attendu avec ces médicaments est imprévisible, limité dans le temps et de pertinence clinique discutable et pour réduire le risque de survenue d'EI, la commission propose que :*

- *la poursuite du traitement est envisageable après une réévaluation de l'efficacité du médicament après les 6 premiers mois de traitement (stabilisation voire ralentissement du déclin cognitif) ou qu'il n'altère pas la qualité de vie du patient.*

- *devant l'absence de preuve solide démontrant l'utilité de la poursuite de ces médicaments au long cours et devant les risques d'EI et d'interactions médicamenteuses qui augmentent avec la durée d'exposition (comme avec tout autre médicament), la poursuite du traitement au-delà d'un an soit décidée en concertation avec l'aidant et le patient si possible, à la suite d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant médecin traitant, gériatre et neurologue ou psychiatre, en relation avec le réseau de soins prenant en charge le patient, et dans*

la mesure où l'efficacité à 1 an a été maintenue[54] ». Ce manque d'information sur l'efficacité des anti-cholinestérasiques au long cours peut en partie être expliqué par le fait qu'il est difficile, et cela pour des raisons éthiques, de proposer un groupe placebo dans les essais quand l'efficacité du traitement a été démontrée. La dernière évaluation des anti-cholinestérasiques par la commission de la Transparence de l'HAS remonte à plus de 5 ans (dernier avis datant d'octobre 2011), une prochaine évaluation devrait prochainement avoir lieu, mais encore à ce jour aucune donnée n'est encore disponible.

5. Caractéristiques pharmacocinétiques des anti-cholinestérasiques

La demi-vie du donépézil s'estime aux alentours de 70 heures, ce qui autorise une seule prise par jour d'où des conditions d'administration bien moins contraignantes que celles de son prédécesseur, la tacrine. Sur la dose absorbée oralement, 100% c'est-à-dire la totalité de la dose de donépézil est biodisponible afin de constituer une action thérapeutique, il se lie à 96% aux protéines plasmatiques et est donc soumis à un certain risque d'interaction avec tout autre médicament se fixant aussi fortement aux protéines plasmatiques. Il est métabolisé à la fois par le cytochrome P450 (CYP) 2D6 et 3A4 d'où de nombreuses interactions pharmacocinétiques[33]. Le donépézil est excrété dans les urines, à la fois sous forme inchangée et sous forme de métabolites issus de l'action des CYP. Aucune adaptation de posologie n'est recommandée en cas d'insuffisance rénale, toutefois chez l'insuffisant hépatique l'augmentation de posologie doit se faire avec une grande précaution.

En ce qui concerne la rivastigmine, sa demi-vie à l'intérieur du SNC s'estime aux alentours de 8 heures, ce qui autorise seulement deux prises orales par jour et une seule application pour la forme transcutanée. Sur la dose absorbée oralement ou par voie transdermique, 40% de la rivastigmine est biodisponible afin de constituer une action thérapeutique, elle se lie à 40% aux protéines plasmatiques,

limitant ainsi le risque d'interaction. Les CYP ne participent que de façon mineure au métabolisme de la rivastigmine, elle est de ce fait beaucoup moins souvent impliquée dans des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques contrairement au donépézil ou à la galantamine[33]. Sa voie d'élimination est principalement rénale, cependant aucun ajustement de posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Et enfin la demi-vie de la galantamine s'estime aux alentours de 7 heures pour le Reminyl® et de 10h pour le Reminyl LP®. Sur la dose absorbée oralement, 90% de la galantamine est biodisponible afin de constituer une action thérapeutique, elle se lie à 18% aux protéines plasmatiques limitant ainsi le risque d'interaction. Elle est principalement métabolisée par le foie (> 75%), par le biais du CYP 2D6 et 3A4 d'où de nombreuses interactions pharmacocinétiques[33]. La galantamine est excrétée dans les urines, à la fois sous forme inchangée et sous forme de métabolites issus de l'action des CYP. En cas d'insuffisance hépatique modérée la posologie maximale de galantamine est de 16mg par jour, aucune adaptation de posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale, néanmoins la galantamine est contre-indiquée chez le patient insuffisant hépatique sévère ou rénal sévère.

6. Effets indésirables imputables aux inhibiteurs de l'AchE

Le mécanisme pharmacodynamique des inhibiteurs de l'AchE implique aussi l'apparition de certains EI, il s'agit principalement d'effets cholinergiques centraux mais aussi périphériques. Le tableau 4 ci-dessous est une liste exhaustive des EI répertoriés pour chaque anti-cholinestérasique, et classés en fonction de leur fréquence[39].

	<u>Donépézil</u>	<u>Rivastigmine</u>	<u>Galantamine</u>
Très fréquent (> 1 cas/10)	- diarrhée, nausée - céphalées	- anorexie - vertiges - nausées, vomissements, diarrhée	- nausées, vomissements
Fréquent (compris entre 1cas/10 et 1cas/100)	- rhume - anorexie - hallucinations, agitation, agressivité - syncopes, vertiges, insomnie - vomissements, troubles abdominaux - rash, prurit - crampes musculaires - incontinence urinaire - fatigue, douleurs	- agitation, confusion, anxiété - céphalées, somnolence, tremblements - douleur abdominale - fatigue, malaise - infection urinaire - rash - réaction cutanée au site d'application du patch	- anorexie - hallucinations, dépression - syncope, vertiges, tremblements, céphalées, somnolence - bradycardie - hypertension - douleurs abdominales, diarrhée - hypersudation - spasmes musculaires - fatigue, malaise
Peu fréquent (compris entre 1cas/100 et 1cas/1000)	- convulsions - bradycardie - hémorragie gastro- intestinale, ulcère gastrique et duodéal	- insomnie, dépression - syncope, bradycardie - ulcère gastrique	- déshydratation - hypersomnie - vision trouble - acouphène - hypotension - régurgitations

Tableau 4 : Énumération exhaustive des divers EI potentiellement provoqués par les trois inhibiteurs de l'AchE[39]

La perturbation du sommeil est l'EI cholinergique central le plus commun des anti-cholinestérasiques, il se traduit par des difficultés d'endormissement ainsi qu'un repos perturbé par de nombreux cauchemars. Il est possible quand cela est nécessaire de modifier le plan de prise du traitement, c'est-à-dire d'échanger la prise vespérale par une prise le matin. De même le patient peut aussi souffrir d'états d'agitation imputables au traitement anti-cholinestérasique, mais cette manifestation est très variable d'une personne à l'autre.

Les effets cholinergiques périphériques les plus fréquents sont les nausées et vomissements ainsi qu'une possible diarrhée et anorexie sur le plan digestif. Cependant ces effets sont généralement classés de gravité légère, ils se résolvent spontanément en dépit de la poursuite du traitement. Il est par ailleurs conseillé que la prise de ces médicaments soit effectuée au cours d'un repas afin de limiter ces événements indésirables digestifs. Les EI gastro-intestinaux sont déclenchés par une rapide augmentation des concentrations d'anti-cholinestérasiques dans le sang et le cerveau. La forme transdermique du patch de rivastigmine permet une libération continue de la molécule, limitant ainsi les fluctuations de concentrations plasmatiques retrouvées avec les formes orales. Par conséquent le patch transdermique est mieux toléré que la forme orale, notamment au niveau digestif. Les cas de nausées et vomissement se révélaient bien moins fréquents (soit trois fois moins) lorsque les patients sont traités au moyen d'un patch et non de capsules orales, et cela même lorsqu'il s'agit du patch le plus dosé[38]. Néanmoins le patch peut être responsable d'irritations cutanées caractérisées par un érythème et un prurit, elles sont sans gravité, afin de les éviter il est important d'alterner les sites d'application du patch.

Au niveau cardiaque la bradycardie est un phénomène couramment observé chez le patient sous traitement anti-cholinestérasique. Ces derniers, en élevant les taux d'acétylcholine, stimulent l'innervation parasympathique du cœur, provoquant un effet vagotonique potentiel se traduisant par le ralentissement de la fréquence cardiaque. Le centre régional de pharmacovigilance de Limoges a analysé l'ensemble des notifications spontanées traitant des EI cardiovasculaires enregistrées par la base française de pharmacovigilance, lorsque ces derniers étaient imputables aux anti-cholinestérasiques de 1998 à 2010. Ils ont observé 395 cas d'EI cardiovasculaires et ceci chez plus de 324 patients âgés en moyenne de 81 ans : 78 % de ces EI ont été graves, dont environ 12 % avec décès. La gravité n'a pas varié selon l'anti-cholinestérasique[55]. Ces résultats ont été confirmés lors d'un récent travail de synthèse réalisé par Hanon et *al.* où une analyse détaillée de la littérature a mis en évidence une augmentation du risque de bradycardie chez le patient traité par un anti-cholinestérasique[56]. L'ensemble de ces données souligne l'importance de l'évaluation de l'état cardiovasculaire du patient avant une primo-prescription d'un anti-cholinestérasique, par le biais d'un électrocardiogramme réalisé chez les patients ayant des antécédents cardiaques, bradycardes ou sous traitement

bradycardisants. Ce risque cardiovasculaire induit une évidente interaction médicamenteuse entre les inhibiteurs de l'AchE d'une part et d'autre part tous les médicaments bradycardisants tels que les β bloquants, les inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque (vérapamil / diltiazem), l'amiodarone et la digoxine. Leur association n'est pas contre-indiquée mais leur synergie d'action au niveau cardiaque doit être prise en compte lors de la prescription. Les autres EI cholinergiques périphériques retrouvés de façon récurrente sont les crampes musculaires, l'incontinence urinaire, la fatigue, des céphalées, des rhinorrhées ou encore l'apparition de rashes cutanés.

Tous ces EI sont dose-dépendants, ils surviennent majoritairement durant la phase d'initiation du traitement lorsque la posologie de l'inhibiteur de l'AchE n'est pas encore bien définie[30]. L'âge, les éventuelles pathologies associées et la consommation d'autres molécules agissant sur le SNC sont des facteurs prédisposant à l'apparition d'un EI[42]. Nous allons à présent analysé quelques études portant sur la tolérance des anti-cholinestérasiques afin de mieux connaître leur utilisation dans les conditions dites cliniques.

Tout d'abord, une méta-analyse menée par le chercheur Hansen[46], regroupe 26 études différentes (publiées entre 1996 et 2006), elle se concentre sur la sûreté des trois inhibiteurs de l'AchE. Parmi l'ensemble des patients inclus, 76% ont fait l'expérience d'au moins un EI, les plus fréquemment retrouvés sont en général les troubles gastro-intestinaux : les nausées (24%), les vomissements (14%), la diarrhée (8%), les douleurs abdominales ainsi que la perte de poids (10%). La fréquence de ce type de troubles est en général plus faible pour le donépézil par rapport à la rivastigmine. L'étude a révélé que ces effets apparaissaient majoritairement durant la phase d'initiation du traitement et disparaissaient quelques jours après. De même certains cas d'évènements indésirables centraux ont été rapporté tels que des sensations de vertiges (10%), confusion, agitation, insomnie et céphalées. Il y eut de plus de rares cas d'infections urinaires et de bradycardie grave[46]. Une autre large méta-analyse[57] a regroupé 40 études soit 9 882 sujets, les risques de survenue de chutes, de syncopes, et d'effets indésirables ont été analysés. Il est noté une augmentation du risque de syncope, mais non de chutes ni

de fractures. L'analyse de la littérature ne permet pas de connaître l'origine des syncopes, dont les étiologies sont souvent multifactorielles chez la personne âgée.

Ensuite nous prenons l'exemple d'une étude de cohorte italienne[49], où les 9 mois d'observation ont permis de démontrer que les EI les plus fréquents lors de l'utilisation d'un anti-cholinestérasique sont les troubles gastro-intestinaux (résultats rejoignant ceux de la méta-analyse de Hansen) et les troubles psychiatriques. De plus cette étude révèle que les patients traités par la rivastigmine et la galantamine apparaissent comme la population la plus sensible aux EI. En effet 19% des patients du groupe rivastigmine et 24% du groupe galantamine ont fait l'expérience d'au moins un EI durant l'étude, alors que seulement 13% des patients du groupe donépézil sont concernés par cette situation. La principale différence réside dans la proportion des EI gastro-intestinaux, représentant 6% des cas pour le groupe donépézil, 14% pour le groupe rivastigmine et 24% pour la galantamine. De plus la sûreté du donépézil par rapport aux deux autres anti-cholinestérasiques est aussi confirmée par une récente étude publiée en 2015[58], celle-ci se base sur les données américaines et canadiennes de pharmacovigilance dans le but de déterminer quel inhibiteur de l'AchE est le plus concerné dans les notifications spontanées de décès. Ces travaux ont révélé de façon significative que les cas d'apparition d'EI et de décès étaient plus fréquents pour la rivastigmine par rapport au donépézil et à la galantamine. Aux États-Unis les chercheurs ont relevé 995 décès sous rivastigmine, 95 décès sous donépézil et 126 décès sous galantamine ($p < 0.0001$). Cependant la pertinence de ces résultats est limitée par le fait qu'on ne peut pas les comparer au nombre total de prescriptions d'anti-cholinestérasique, en effet ce genre de données n'est pas accessible au public.

Le donépézil demeure une option sûre de prescription, en effet il a beaucoup d'avantages : une prise par jour donc des conditions d'administration simples, aucune toxicité hépatique et un bon profil de tolérance (comme l'indique les deux précédentes études[46][49]), une dose efficace d'emblée (5 mg par jour) bien que la dose optimale soit de 10 mg par jour. La prise vespérale peut parfois être à l'origine de cauchemars, il est dans ce cas recommandé de le prendre le matin au moment du petit-déjeuner.

7. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs de l'AchE représentent un traitement symptomatique des démences légères à modérés de type Alzheimer, ils ont pour objectif d'améliorer les troubles cognitifs, mnésiques et comportementaux dont souffre le patient. Le traitement doit être prescrit et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la MA au stade démentiel. Il s'agit d'une prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux gériatres ou aux médecins généralistes titulaires de la capacité de gériatrie[54]. Avant toute initiation de traitement, le prescripteur doit s'assurer qu'un soignant ou une personne de confiance faisant partie de l'entourage du patient est disponible afin de s'assurer de la bonne prise du traitement par le malade (pilulier...).

La seule contre-indication absolue à l'utilisation des inhibiteurs de l'AchE est l'hypersensibilité à l'un ou l'autre des trois principes actifs. Néanmoins les anti-cholinestérasiques possèdent des précautions d'emploi générales communes liées à leur mode d'action pharmacologique :

- l'asthme : en raison de leur activité cholinomimétique, les trois inhibiteurs de l'AchE doivent être prescrits avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'asthme ou de maladie bronchopulmonaire obstructive.

- les troubles du rythme cardiaque : Il faut particulièrement prêter attention aux patients ayant des antécédents cardiaques, et demander un électrocardiogramme avant l'instauration d'un traitement anti-cholinestérasique. De même il est recommandé de surveiller attentivement le rythme cardiaque en cas d'association avec un traitement bradycardisant (comme les β bloquants, l'amiodarone, la digoxine, ou encore les inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque vérapamil/diltiazem). Toutefois une étude observationnelle menée en 2013[59], a permis de démontrer que l'utilisation d'anti-cholinestérasiques était associée à une réduction de 35% du risque d'infarctus du myocarde, ceci chez des sujets suédois diagnostiqués avec la MA (n=7073). En effet ces travaux se sont appuyés sur les propriétés vagotoniques de l'Ach (accentuation des fonctions gérées par le système nerveux

parasympathique se traduisant par l'apparition de bradycardie, de palpitations, de myosis...) reconnus des inhibiteurs de l'AchE, qui ont un grand intérêt dans la réduction du risque cardiovasculaire. Ce bénéfice serait accentué lorsque les doses d'anti-cholinestérasiques sont augmentées (donépézil>10 mg, rivastigmine>6 mg, galantamine>24 mg). Etant donné qu'il s'agit d'une étude de cohorte, il faudrait que ces résultats soient confirmés par une étude clinique.

- les antécédents de convulsion : les crises convulsives sont décrites comme un EI potentiel des inhibiteurs de l'AchE.

- les antécédents d'ulcères gastro-duodénaux : les patients présentant un risque particulier d'ulcère (antécédents ou prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens) doivent faire l'objet d'une surveillance symptomatique attentive.

Le suivi d'un traitement à base d'anti-cholinestérasique comprend aussi la surveillance du poids des patients, ceci peut être en partie expliqué par les EI gastro-intestinaux fréquents lors d'un tel traitement, qui peuvent entraîner une rapide perte de poids, souvent grave chez la personne âgée[39].

Les inhibiteurs de l'AchE sont impliqués au sein de diverses interactions médicamenteuses en raison de leurs propriétés pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques.

En matière d'interactions pharmacodynamiques, l'association entre les anti-cholinestérasiques et les médicaments dit anticholinergiques ou atropiniques (listés pour la majorité dans le tableau 5) est déconseillée. En effet les molécules atropiniques antagonisent les effets pharmacologiques des anti-cholinestérasiques et réciproquement, c'est donc une association illogique. En remarque, l'incontinence urinaire est reconnue comme étant un EI des inhibiteurs de l'AchE (action cholinergique périphérique), mais pour autant ces derniers antagonisent les effets des médicaments atropiniques qui visent à traiter ce genre de troubles. Donc il est parfois difficile pour les prescripteurs d'agir au mieux pour ses patients, c'est pourquoi ce type d'association est à éviter compte tenu de leur propriétés pharmacologiques opposées, mais n'est pas contre-indiquée.

Antidépresseurs tricycliques	▪ Imipramine Tofranil® ▪ Clomipramine Anafranil® ▪ Amitriptyline Laroxyl®
Anti-émétiques	▪ Métopimazine Vogalène® ▪ Métoclopramide Priméran®
Anti-histaminiques	▪ Hydroxyzine Atarax® ▪ Alimémazine Théralène® ▪ Doxylamine Donormyl®
Antiparkinsoniens anti-cholinergiques	▪ Tropatépine Lepticur® ▪ Trihexyphénidyle Artane®
Bronchodilatateurs	▪ Ipratropium Atrovent® ▪ Tiotropium Spiriva®
Neuroleptiques	▪ Chlorpromazine Largactil® ▪ Cyamémazine Tercian®
Spasmolytiques	▪ Scopolamine Scopoderm® ▪ Clidinium Librax®
Vésicaux	▪ Oxybutynine Ditropan® ▪ Solifénacine Vesicare® ▪ Trospium Ceris®

Tableau 5 : Enumération des principales molécules anticholinergiques (ou atropiniques)[60]

De plus l'utilisation simultanée des anti-cholinestérasiques et des spécialités réduisant significativement la fréquence cardiaque (la digoxine, les β bloquants, les inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque et l'amiodarone) n'est pas recommandée et nécessite un suivi cardiovasculaire, comme cela a été expliqué précédemment. De même les inhibiteurs de l'AchE doivent être employés avec précaution dans le cas où ils sont associés à des médicaments torsadogènes tels que l'amiodarone, certains

neuroleptiques ou encore l'antidépresseur citalopram en raison du risque augmenté d'apparition de torsades de pointe.

En tant qu'inhibiteur de l'AchE le donépézil, la rivastigmine et la galantamine peuvent potentialiser les effets des myorelaxants analogues de la succinylcholine au cours d'une anesthésie, c'est pour cela que le choix de l'anesthésique doit être effectué avec une grande prudence. Des ajustements de posologie ou un arrêt temporaire du traitement peuvent être considérés si cela est jugé nécessaire[39].

Néanmoins les interactions pharmacocinétiques sont nombreuses mais elles sont le plus souvent propres à chacune des molécules, en effet les propriétés pharmacocinétiques du donépézil, de la rivastigmine et de la galantamine sont différentes. Le donépézil et la galantamine sont tous deux métabolisés par le système des cytochromes P450. Ainsi leurs concentrations plasmatiques peuvent être influencées par certaines molécules qui inhibent ou stimulent ces cytochromes. Il subsiste donc une interaction médicamenteuse d'ordre cinétique avec les inhibiteurs du cytochrome 3A4 (amiodarone, diltiazem, verapamil, antifongiques azolés, érythromycine, clarithromycine, josamycine, pamplemousse) qui freinent la métabolisation des anti-cholinestérasiques, c'est pourquoi leur concentration plasmatique se retrouve anormalement élevée avec un important risque d'apparition d'EI. De même les inducteurs du CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, millepertuis) sont capables d'altérer la cinétique du donépézil et de la galantamine en accélérant leur métabolisation, ainsi leur concentration plasmatique est amoindrie et leur efficacité thérapeutique est affaiblie. Il s'agit du même principe lorsque l'on aborde le CYP 2D6, en effet tout comme les inhibiteurs du CYP 3A4, les inhibiteurs du CYP2D6 (fluoxétine, paroxétine) peuvent modifier la concentration plasmatique du donépézil et de la galantamine, et ainsi exposer le patient à un fort risque de survenue d'évènements indésirables. Toutefois la rivastigmine, est quant à elle impliquer dans aucune interaction pharmacocinétique incluant les CYP.

L'étude de Tavassoli menée en 2007[32] permet d'étayer ces différentes données, en effet elle s'est appuyée sur l'ensemble des notifications spontanées

enregistrées par la pharmacovigilance française qui concernaient les inhibiteurs de l'AchE (et cela quel que soit leur niveau d'imputabilité) en analysant plus particulièrement les éventuelles interactions médicamenteuses. Elle ne s'est pas limitée aux interactions ayant des conséquences cliniques, puisqu'elle a aussi étudié toutes les interactions enregistrées par la base de données depuis le premier jour de mise sur le marché français de chaque molécule (3 septembre 1997 pour le donépézil, 12 mai 1998 pour la rivastigmine et le 7 janvier 2005 pour la galantamine) jusqu'au 31 mars 2006.

Durant cette période, on retrouve au total 1058 notifications impliquant les anti-cholinestérasiques enregistrées à la pharmacovigilance française. Parmi l'ensemble des notifications, 376 (35.5%) comprenaient au moins une interaction médicamenteuse en accord avec le jugement des deux experts pharmacologistes chargés d'analyser ces données. Sur les 376 cas d'interactions médicamenteuses, il y a 118 cas (31.4%) qui ont abouti à l'apparition d'un EI.

Le donépézil est le médicament le plus couramment impliqué dans les notifications enregistrées par la pharmacovigilance (650 cas) suivi par la rivastigmine (235 cas) et la galantamine (173 cas). La fréquence d'apparition des interactions médicamenteuses est similaire entre les trois molécules (37.1% contre 32.3% contre 34.1% respectivement). Cependant le pourcentage d'EI dû à une interaction est plus faible pour la rivastigmine (7.2%) que pour le donépézil (12.5%) ou la galantamine (11.6%) (figure 10).

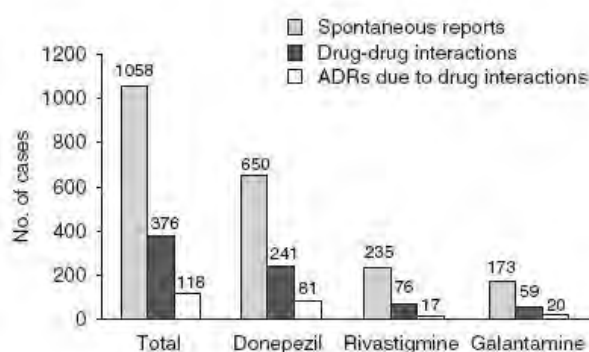


Figure 10 : Énumération de l'ensemble des cas d'interactions médicamenteuses incluant les inhibiteurs de l'AchE enregistrés par la pharmacovigilance française jusqu'au 31 mars 2006[32]

Tavassoli et ses collaborateurs ont ensuite différencié les interactions médicamenteuses selon leur nature pharmacodynamique ou pharmacocinétique, et cela pour chacune des trois molécules (figure 11).

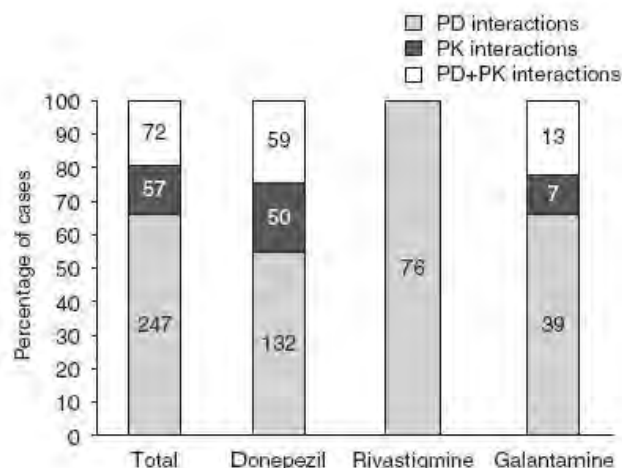


Figure 11 : Interactions pharmacodynamiques (PD) et/ou cinétiques (PK) incluant les inhibiteurs de l'AchE enregistrées par la pharmacovigilance française jusqu'au 31 mars 2006[32]

Les interactions pharmacodynamiques sont les plus fréquentes, soit 85% des cas. Le mécanisme pharmacodynamique peut expliquer approximativement 60 à 70% des cas d'interactions concernant le donépézil ou la galantamine, et 100% des cas d'interactions impliquant la rivastigmine. En effet les CYP ne participent que de façon mineure à la métabolisation de la rivastigmine, ceci explique pourquoi elle est très peu impliquée dans des interactions pharmacocinétiques. Tavassoli a ensuite répertorié chaque cas en fonction de la classe pharmacologique des médicaments impliqués avec les inhibiteurs de l'AchE dans une interaction médicamenteuse, et cela quelle que soit la nature de l'interaction (tableau 6).

Drug Interactions	Donepezil		Rivastigmine		Galantamine		Total	
	DDIs	ADRs	DDIs	ADRs	DDIs	ADRs	DDIs	ADRs
Anticholinergic drugs	70	17	31	5	17	2	118	24
Cholinergic drugs	9	6	1	1	1	1	11	8
Bradycardic drugs	122	47	50	13	33	13	205	73
β -Adrenoceptor antagonists	55	18	9	3	19	12	83	33
Digoxin	32	13	12	3	5	3	49	19
Amiodarone	25	9	14	2	6	0	45	11
Calcium channel antagonists	19	8	16	7	5	0	40	15
CYP inhibitors	98	37	0	0	20	8	118	43
CYP inducers	9	0	0	0	0	0	9	0
Muscle relaxants	0	0	0	0	1	0	1	0
CYP = cytochrome P450. ADR = événements indésirables ; DDI = interactions médicamenteuses								

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses impliquant les inhibiteurs de l'AchE et différentes classes pharmacologiques ainsi que les EI provenant de ces associations enregistrées par la pharmacovigilance française jusqu'au 31 mars 2006[32]

La plus courante des interactions pharmacodynamiques retrouvée dans cette étude est l'interaction entre les inhibiteurs de l'AchE et les médicaments bradycardisants représentant à elle seule 205 cas. C'est aussi cette association qui a provoqué le plus d'EI (73 cas d'EI avec les médicaments bradycardisants sur 118 cas au total d'EI). Elles sont suivies par les interactions avec les médicaments anticholinergiques comprenant 118 cas au total. Toutefois cette interaction n'est pas celle qui aboutit le plus à l'apparition d'un EI, en effet c'est un cas même plutôt rare : 24 cas d'EI pour 118 cas au total soit 20%, en comparaison avec les agents bradycardisants avec 73 cas d'EI pour 205 rapports d'interaction au total soit 36%. La plus commune des interactions pharmacocinétiques retrouvée dans cette étude est l'association des anti-cholinestérasiques et des inhibiteurs de CYP 3A4, représentant 118 cas. Dans 43 cas cette association conduit à la manifestation d'un EI, soit 36% des cas[32].

8. Suivi et surveillance d'une prescription d'inhibiteur de l'AchE

Tous les patients traités par un inhibiteur de l'AchE doivent être suivis afin de surveiller l'éventuelle apparition d'un EI mais aussi afin de juger de l'efficacité du traitement. Cette mesure d'efficacité s'effectue 3 ou 6 mois après l'instauration du traitement, en général grâce au test MMSE qui évalue les performances cognitives du patient. Si les résultats sont jugés insuffisants, la décision de stopper le traitement

peut être envisagée mais celle-ci est très controversée[30]. En effet l'arrêt d'un traitement à base d'anti-cholinestérasique expose au risque de voir l'état général du patient se dégrader rapidement. Il peut être décidé d'arrêter le traitement lorsque le patient ou le soignant le décide ou bien en raison de certains EI. Cette décision doit être prise au cas par cas et se baser uniquement sur un jugement clinique. Néanmoins lorsque la décision de stopper le traitement est prise, la dose devra être progressivement réduite jusqu'à l'arrêt définitif, de plus le patient devra être étroitement surveillé durant les 3 mois qui suivent. Si un déclin cognitif se produit durant la période de surveillance, le Canada par exemple recommande la réinstallation d'un traitement anti-cholinestérasique[41].

En remarque certains patients se révèlent être intolérants à un des inhibiteurs de l'AchE en particulier à cause de forts EI, ces derniers peuvent toutefois être beaucoup plus tolérants à un autre inhibiteur de l'AchE. De même les patients qui commencent un traitement par voie orale peuvent si nécessaire switcher par une forme transdermique comme le patch. Et les patients ne montrant pas d'efficacité en réponse au traitement anti-cholinestérasique mis en place, peuvent modifier leur traitement par un autre inhibiteur de l'AchE.

B) L'antagoniste glutamaergique : la mémantine

Quelques années après l'approbation des inhibiteurs de l'AchE dans le traitement de la MA, apparaît une nouvelle approche thérapeutique au mécanisme d'action bien différent des médicaments déjà disponibles sur le marché. Cette nouvelle famille de médicament anti-Alzheimer ne possède qu'un seul et unique représentant, c'est la mémantine. Celle-ci est incapable de modifier le système de transmission cholinergique, mais par contre en antagonisant les récepteurs NMDA elle joue un rôle très important dans la neurotransmission glutamaergique, la deuxième voie de signalisation fondamentale dans la pathogénèse de la MA. Ici nous

commencerons par l'étude du mécanisme d'action de la mémantine pour ensuite approfondir assez largement son profil d'efficacité clinique établi à travers de nombreuses études cliniques. Puis nous énumérerons de façon succincte les principales caractéristiques de la molécule en débutant par sa pharmacocinétique, ses EI ainsi que les interactions médicamenteuses pouvant survenir avec la mémantine, pour finir par la surveillance qu'impose l'utilisation de cette spécialité.

Tout d'abord la mémantine est une ancienne molécule, connue et utilisée depuis plusieurs années au sein de diverses recherches scientifiques. En effet au cours des années 70, la mémantine était employée dans des études cliniques relatives à certains troubles neurologiques, comme des états de léthargie ou de maladie de Parkinson. C'est en 1986 que la mémantine est étudiée pour la première fois dans le traitement de la MA par une équipe de chercheurs autrichiens, il faudra cependant patienter encore une dizaine d'années pour qu'elle soit à nouveau considérée dans cette même indication[61].

La mémantine est approuvée par la commission européenne en février 2002, et par la FDA américaine en octobre 2003, pour le traitement des patients souffrant d'une démence modérément sévère à sévère de type Alzheimer, c'est-à-dire ceux présentant un score MMSE inférieur à 15. En Europe, la mémantine est la seule molécule autorisée afin de traiter la forme la plus évoluée de la MA (aux Etats-Unis le donépézil a reçu en 2007 une approbation dans le traitement du stade sévère de la pathologie). En 2005, l'indication de la mémantine en Europe est étendue aux stades modérés de la pathologie, ce qui veut dire que son utilisation est approuvée chez tous les patients ayant un MMSE inférieur à 20[62].

La mémantine, commercialisée sous la forme de sel de chlorhydrate et sous le nom d'Ebixa®, est retrouvée sous forme de comprimé pelliculé sécable dosé à 10 ou 20 mg. Elle est également disponible sous forme d'une solution buvable (pratique pour les personnes âgées ayant des problèmes de déglutition) fournie avec une pompe libérant 5 mg de chlorhydrate de mémantine à chaque pression. Attention la dose délivrée par le flacon-pompe d'Ebixa® ne doit pas être déposée ou injectée

directement dans la bouche du patient, mais doit être au préalable versée dans une cuillère ou un verre d'eau.

1. Mécanisme d'action de la mémantine

La mémantine ou 3,5-diméthyladamantane-1-amine représentée en figure 16, commercialisée sous la forme d'un sel chlorhydrate, est un **antagoniste non compétitif des récepteurs glutamaergiques NMDA** présents à la surface des neurones. La mémantine possède une affinité faible pour le récepteur glutamaergique NMDA, pour information les molécules ayant une forte affinité pour ce récepteur sont uniquement utilisées en tant qu'anesthésiques[24], c'est le cas par exemple de la kétamine. La mémantine est capable de se fixer au récepteur NMDA, mais néanmoins pas sur le même site de fixation que son ligand endogène c'est-à-dire le glutamate. Par conséquent, le neurotransmetteur glutamate est encore capable de se lier à son récepteur même si l'antagoniste est lui aussi fixé, c'est ce que l'on appelle la notion de non-compétitivité. Cependant même si le glutamate peut toujours se fixer à son récepteur NMDA, à partir du moment où la mémantine est elle aussi fixée, l'action du neuromédiateur est bloquée, en effet ni le neurone ni la cascade de signalisation ne sont activés. De plus, la mémantine possède aussi une activité antagoniste des récepteurs sérotoninergiques et nicotiniques, mécanisme peu exploité dans le traitement des démences de type Alzheimer[63].

Dans les conditions physiologiques, le glutamate se lie au récepteur NMDA provoquant ainsi une dépolarisation de la membrane du neurone post-synaptique (passage transitoire du potentiel de membrane d'une valeur négative, dite de repos, vers une valeur positive), relevant ainsi le blocage voltage-dépendant des chaînes NMDA par les ions magnésium. Les ions magnésium sont considérés comme les antagonistes endogènes des récepteurs NMDA. De ce fait, les chaînes du récepteur NMDA dégagées des ions magnésium s'ouvrent et permettent l'entrée des ions calcium à l'intérieur du neurone, et ainsi la transmission de l'influx nerveux d'un

neurone à l'autre. Dans les conditions pathologiques de la MA, la membrane du neurone post-synaptique est continuellement dépolarisée, alors le blocage des chaînes NMDA par les ions magnésium est impossible. Ceci est dû d'une part des fortes concentrations en glutamate dans la fente synaptique, et d'autre part de l'hyperactivation des récepteurs glutamaergiques. Par conséquent l'influx neurotoxique de calcium à l'intérieur du neurone est constant, et peut engendrer des lésions voire la mort du neurone. Il est donc nécessaire de suspendre cet influx afin de limiter la pathogénicité du phénomène, et ceux grâce à l'action antagoniste de la mémantine.

En pratique lors d'une stimulation modérée et prolongée des récepteurs NMDA (équivalentes à des conditions pathologiques retrouvées dans le cas de la MA), la mémantine bloque les chaînes du récepteur NMDA et empêche l'entrée de calcium, malgré la fixation du glutamate (figure 12). Mais lors d'une stimulation élevée et brève des récepteurs NMDA, constituée par de fortes concentrations transitoires de glutamate (équivalentes à des conditions physiologiques), la mémantine est capable de se dissocier du récepteur afin que la neurotransmission normale puisse s'accomplir. La mémantine est susceptible de réduire le « bruit de fond » pathologique provoqué par la surstimulation des récepteurs glutamaergiques, et ainsi permettre aux signaux physiologiques d'être mieux distingués, facilitant ainsi les phénomènes d'apprentissage et de mémoire[34].

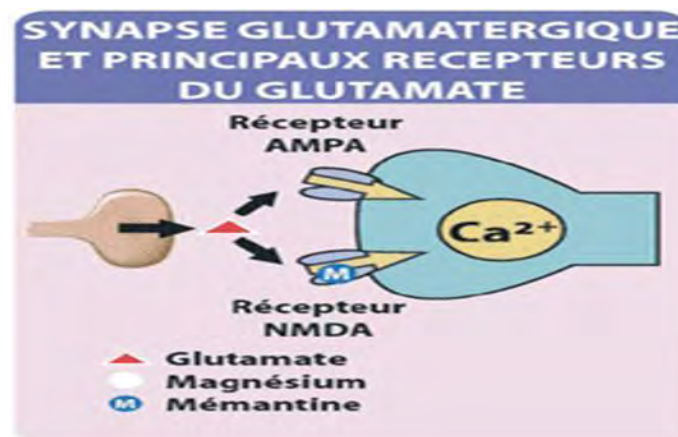


Figure 12 : Représentation schématique du mécanisme d'action de la mémantine au niveau des récepteurs glutamaergiques NMDA[35]

En outre la mémantine possède un effet neuroprotecteur, en effet grâce à son action antagoniste elle freine l'influx excessif de calcium dont est victime le neurone post-synaptique, ceci est considéré comme l'étape clé du phénomène d'excitotoxicité induite par le glutamate. L'excitotoxicité se définit comme une anomalie toxique provoquée par la surstimulation d'une cellule nerveuse au travers d'un neurotransmetteur excitateur tel que le glutamate, ceci est observé dans de nombreux cas de maladies neurodégénératives[64]. En effet le calcium est nécessaire au bon fonctionnement du cerveau, il régule le développement neuronal, la plasticité et la transmission synaptique. Mais lorsque son équilibre est perturbé, et qu'il existe un trop fort flux de ces ions à l'intérieur du neurone, ceci est associé à des lésions cérébrales.

2. Rapport d'efficacité clinique de la mémantine

La famille des anti-cholinestérasiques représentait jusqu'en 2003 la seule et unique alternative dans le traitement de la MA, néanmoins elle ne pouvait pas être appliquée aux stades les plus sévères de la pathologie. Les chercheurs se sont alors intéressés à la voie de signalisation glutamaergique en s'appuyant sur « l'hypothèse glutamaergique » (détaillée précédemment). La surstimulation pathologique des récepteurs glutamaergiques NMDA centraux serait à l'origine de lésions neurologiques pouvant aboutir à la mort neuronale, et par conséquent participerait à la pathogénèse de la MA. C'est pour cela que les recherches se sont orientées vers un antagoniste des récepteurs NMDA : la mémantine. Nous allons développer ici quelques études importantes dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de cette nouvelle molécule, avec notamment deux RCT : les travaux de Reisberg[65] effectués en 2003 qui étudient la mémantine en monothérapie ; et l'étude de Tariot[66] en 2004 qui s'intéresse à la mémantine associée au donépézil. Nous étudierons aussi quelques méta-analyses et d'autres études pertinentes.

Les deux prochaines études ont évalué l'efficacité de la mémantine dans le traitement des démences modérées à sévères de type Alzheimer. Il s'agit d'études randomisées, comportant un groupe contrôle placebo, et effectuées en double aveugle sur une période de six mois. La première étude examine la mémantine en tant que monothérapie (les travaux de Reisberg et son équipe[65]), et la seconde étude évalue quant à elle la mémantine en association avec une dose stable de donépézil (un travail mené par Tariot en 2004[66]). Les patients inclus dans ces études ont tous un diagnostic probable de MA, et ont tous en leur possession une image cérébrale datant de moins de 12 mois avant le début de l'étude. L'autre critère d'inclusion indispensable est la présence d'un aidant auprès du patient qui s'assure que le traitement est correctement administré tout au long de l'étude.

a. RCT de Reisberg

Reisberg et *al.* sont la première équipe à avoir étudié la mémantine, et plus particulièrement son efficacité et son profil de tolérance, dans le traitement des démences modérées à sévères de la MA, et cela avant que la molécule ne soit disponible sur le marché mondial du médicament. L'ensemble des patients inclus dans cette étude sont atteints par la MA (tous les autres types de démences sont exclus), et ont un score MMSE compris entre 3 et 14. De plus les patients souffrant d'une quelconque comorbidité, autre que la MA, sont exclus : autre maladie associée, prise concomitante de divers traitements (anticonvulsivants, antiparkinsoniens, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques) ou valeurs biologiques anormales. Les chercheurs se sont appuyés sur trois principales variables afin d'évaluer l'activité thérapeutique de la mémantine : les scores CIBIC-Plus, ADCS-ADLsev (AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory) ainsi que le SIB (Severe Impairment Battery). Ces scores sont précisément définis en annexe 4.

L'étude comporte au départ 252 patients, dont la moyenne d'âge est de 76 ans avec une majorité de femmes (67%), provenant de 32 centres de santé américains différents, il s'agit donc d'une étude multicentrique. Ils sont répartis en deux groupes comportant chacun 126 patients, le premier groupe reçoit 20mg de mémantine par jour durant 28 semaines ; et on administre au deuxième groupe un placebo

d'apparence identique à un comprimé de mémantine. L'analyse de Reisberg inclut à la fois les patients qui ont entièrement complété les 28 semaines d'étude, mais aussi ceux qui ont dû arrêter le traitement de façon prématurée, il s'agit d'une méthode d'analyse LOCF utilisant les scores mesurés lors de la dernière observation du patient, c'est-à-dire pas obligatoirement celle effectuée en fin d'étude.

En ce qui concerne la tolérance de la mémantine, il y a au total 71 patients qui ont interrompu leur traitement avant la fin de l'enquête, soit 42 dans le groupe placebo et 29 dans le groupe mémantine. Cette sortie d'étude prématurée est en partie due à l'apparition d'un EI (17% des cas du groupe placebo et 10% des cas du groupe mémantine), la cause principale étant la survenue d'épisodes d'agitation. Ces EI sont majoritairement d'intensité légère et par conséquent ne nécessitent pas systématiquement l'arrêt du traitement. En sachant qu'il n'y a pas de différence clinique entre l'état général des deux groupes de patients, cette étude met en évidence que les cas d'arrêt de traitement sont significativement les mêmes entre les deux groupes, donc la mémantine est aussi bien tolérée que le placebo.

Pour l'efficacité de la mémantine, l'équipe américaine a comparé les scores moyens de fin d'étude du groupe de traitement mémantine et du groupe placebo. Le score CIBIC-Plus est estimé à 4.8 points dans le groupe placebo et 4.5 points dans le groupe mémantine (figure 13A). Pour le score ADCS-ADLsev (figure 13B), il est comparable entre les deux groupes au début de l'étude (27.4 pour le groupe placebo et 26.8 pour le groupe mémantine). A la fin des 28 semaines d'étude, le score a diminué de 5.2 points dans le groupe placebo, et de seulement 3.1 points dans le groupe mémantine. Le déclin est significativement ralenti dans le groupe mémantine par rapport au groupe placebo. Pour le score SIB (figure 13C), il est au départ de 68.3 dans le groupe placebo pour 65.9 dans le groupe mémantine. Au bout de 28 semaines, les scores des deux groupes se sont dégradés mais d'intensité moindre pour le groupe mémantine à moins 4 points contre moins 10.1 points pour le groupe placebo.

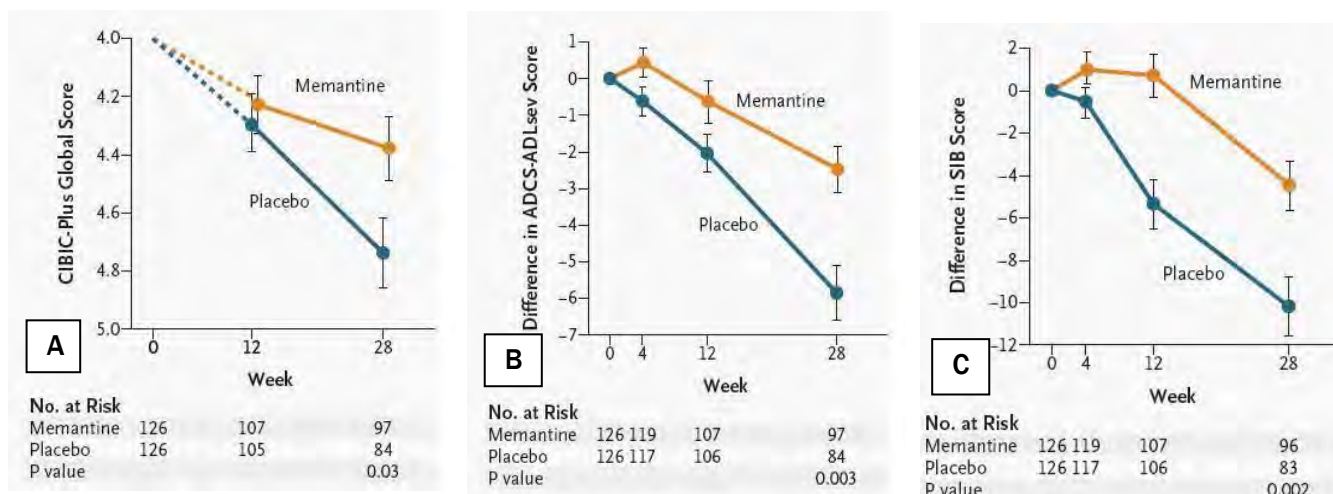


Figure 13 : Différentes variables sélectionnées par Reisberg et al. afin d'évaluer l'efficacité de la mémantine[65]

Le score CIBIC-Plus varie de 0.3 points entre le groupe mémantine et placebo, et ce au profit de la molécule active, cependant cette différence n'est pas jugée significative ($p=0.06$). Cette étude ne permet donc pas de prouver que l'état général du patient est meilleur lorsqu'il est traité par la mémantine par rapport au groupe contrôle placebo. Toutefois ce travail révèle aussi que la mémantine est capable d'améliorer l'état de santé du patient dans le domaine fonctionnel et cognitif en comparaison au placebo. Ainsi le score ADCS-ADLsev est meilleur de 2.1 points ($p=0.02$) pour le groupe mémantine, signant de la sorte l'efficacité du principe actif d'un point de vue fonctionnel (c'est-à-dire les capacités du patient à effectuer lui-même certaines activités de la vie quotidienne). Le score SIB moyen est diminué entre le début et la fin de l'étude même pour les patients recevant la mémantine, mais le déclin est moindre de 6.1 points ($p<0.001$) par rapport à celui observé dans le groupe placebo. La mémantine est capable de ralentir le déclin cognitif engendrait par la MA.

Les travaux de Reisberg et de son équipe révèlent un bénéfice incontestable du traitement par la mémantine : en moyenne l'aidant passe 45.8 heures de moins par mois ($p=0.01$) à s'occuper d'un patient recevant de la mémantine par rapport au patient recevant un placebo. Il s'agit d'une véritable atténuation dans la charge de travail de l'aidant, aussi bien physique que psychologique. Toutefois aucune

différence significative n'a été observée dans cette étude entre les deux groupes en ce qui concerne les scores MMSE ou NPI, cela révèle que dans cette enquête la mémantine est incapable d'améliorer les troubles neuropsychiatriques du patient.

Cependant l'efficacité de cette nouvelle approche neurochimique que représente la mémantine est à nuancer en fonction des résultats de cette étude. En effet ces différences significatives observées entre les deux groupes de patients n'indiquent pas nécessairement qu'il existe une différence significative au niveau de la clinique du malade. C'est-à-dire que les résultats semblent traduire un ralentissement du déclin des fonctions cognitives et des capacités fonctionnelles du patient, mais est-ce que cela se ressent clairement dans sa vie quotidienne ?

Par ailleurs cette étude montre que 29% des patients recevant de la mémantine sont répondeurs à celle-ci, ce qui signifie qu'il y a eu une amélioration de leur état général ou bien un ralentissement dans leur déclin cognitif. Or Reisberg indique aussi que 10% des patients du groupe placebo se sont aussi révélés répondeurs au traitement. Donc avec un esprit critique on remarque que la population potentiellement répondeuse à la mémantine est en faible proportion, pour un traitement à l'efficacité certes réelle mais mince et dont l'action à long terme n'est pas encore démontrée.

Les critères d'inclusion de l'étude de Reisberg représentent une limite à celle-ci, en effet les patients inclus ne sont pas un véritable reflet de la population générale puisqu'ils ne souffrent d'aucune autre comorbidité, mise à part la MA. En raison de la sévérité des critères d'inclusion et d'exclusion, les études cliniques examinent un échantillon très sélectif de la population, ce qui représente un véritable handicap pour prévoir les résultats de la mémantine lorsque celle-ci est utilisée dans la population générale. C'est pour cela que plusieurs études observationnelles se sont appliquées à combler ce manque d'information. Le but de ces études[62] [67] est d'évaluer l'efficacité et la sûreté de la mémantine au sein d'une population de patients très hétérogène, et dans une pratique clinique dite « de tous les jours ».

La première étude menée par Calabrese et ses collègues[67] en 2007, est observationnelle multicentrique et effectuée après la commercialisation de la mémantine. Le seul critère d'inclusion à cette étude est le diagnostic probable de MA de stade modérée à sévère. 74.4% des patients inclus souffrent d'au moins une autre pathologie associée, il s'agit en grande majorité de maladies cardiovasculaires. Les patients reçoivent donc en plus de la mémantine de comédications traitant leurs différentes comorbidités. Les patients inclus dans l'étude (n=1580) reçoivent pendant six mois 20mg de mémantine par jour (22% des patients reçoivent en plus d'autres médicaments traitant leur démence). L'efficacité de la mémantine est évaluée grâce à différentes variables : les scores MMSE et NOSGER (Nurses'Observation Scale for Geriatric Patients).

Le MMSE augmente en moyenne de 2.5 points ($p < 0.0001$ où le score de base moyen s'estimait à 15.4). 68.2 % des patients gagnent au moins 1 point dans leur score MMSE, et 9.6% des patients voient leur score stabilisé entre le début et la fin de l'étude. L'ensemble des items du score NOSGER (incluant la mémoire, les activités de la vie quotidienne et les troubles du comportement) sont optimisés de façon significative entre le début et la fin de l'étude ($p < 0.0001$). A travers l'évaluation globale du patient effectuée par les médecins, 78.8% des malades inclus dans cette étude ont obtenu une stabilisation ou bien une amélioration de leur démence au bout de six mois de traitement. Donc les résultats rapportés par Reisberg et son équipe sont confirmés par cette étude, et ce lorsque la mémantine est utilisée sur un plus grand nombre de patients, très hétérogène les uns par rapport aux autres.

La deuxième étude réalisée dans des conditions dites de pratique clinique est celle de Clerici et ses collaborateurs[62] menée en 2009. Grâce à de nombreux bureaux de santé italiens, les chercheurs ont évalué l'efficacité et la sûreté de la mémantine dans le traitement des démences modérément sévères à sévères de la MA, parmi une population de patients (n=399) très hétérogène. L'étude est réalisée sur une période de six mois, les patients recrutés ont un score MMSE compris entre 5 et 14, et sont vierges de tout traitement anti-cholinestérasique (traitement qui a été stoppé au moins quinze jours avant le début des recherches à l'opposé de l'étude dirigée par Calabrese[67]). La mémantine est instaurée en début d'étude grâce à une

titration standard, afin d'atteindre au bout de 4 semaines une dose thérapeutique de 10mg administrée deux fois par jour. Les chercheurs se sont principalement concentrés sur la proportion de patients dit répondeurs au traitement par la mémantine, ceci est mesuré au moyen des scores MMSE, NPI et ADCS-ADL.

135 patients (soit 33.8%) ont dû arrêter de façon prématurée le traitement, ils sont alors considérés comme non répondeurs à la mémantine. Les raisons de la suspension de la thérapeutique sont diverses : échec de traitement, apparition d'EI, hospitalisations, décès ou violation de protocole. Néanmoins 264 patients (soit 66.2% des cas) ont complété les six mois d'étude, et peuvent alors appuyer l'analyse de l'efficacité de la mémantine. Le score NPI est en moyenne augmenté de 6.3 points ($p < 0.0001$) sur une échelle allant jusqu'à 144 points, tandis que les scores MMSE ($p = 0.08$) et ADCS-ADL ($p < 0.0001$) restent inchangés. Au total, 107 patients n'ont montré aucune détérioration de leur démence durant l'étude et 15 d'entre eux ont vu leur pathologie être améliorée grâce à la mémantine. Clerici et ses collègues ont donc recensé 26.8% soit un quart de sujets définis comme répondeurs au traitement.

Les résultats de cette étude tout comme la précédente[67] sont capables de fournir un reflet plus précis de l'efficacité de la mémantine lorsqu'elle est appliquée dans des conditions cliniques pratiques de tous les jours, par rapport aux informations données par les RCT. Cette étude démontre ici que seulement **un quart des patients dit « de population générale » souffrant de la MA sont répondeurs au traitement par la mémantine, et par répondeur on entend que leur pathologie est stabilisée par leur traitement**, il s'agit d'une faible proportion de patients. En effet les trois quarts des patients n'ont pas été sensibles au traitement. De plus parmi les patients répondeurs on note qu'il s'agit majoritairement d'une stabilisation de la pathologie, avec des scores MMSE et ADCS-ADL relativement inchangés. Il faut prêter attention à la limite de cette étude : l'absence d'un groupe de comparaison placebo. En émettant l'hypothèse que la proportion de patients répondeurs au placebo se rapproche de celle du groupe traité par mémantine, alors cela remettrait encore un peu plus en question l'efficacité de la mémantine et donc le degré de pertinence de son utilisation en clinique.

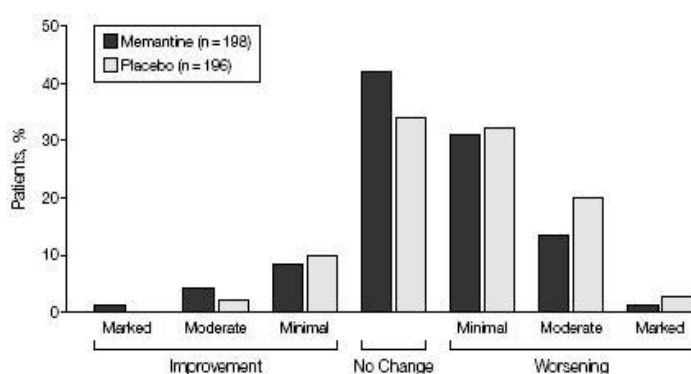
b. RCT de Tariot

Une étude clinique américaine menée en 2004 et dirigée par le chercheur Tariot compare l'efficacité et la sûreté de la mémantine à celles d'un placebo chez les patients atteints par la MA, et souffrant d'une démence modérée à sévère dont le score MMSE est compris entre 5 et 14. La singularité de ce travail, par rapport à celui mené par Reisberg[65], réside dans le fait que les patients inclus ici suivent un traitement à base de donépézil depuis au moins six mois avant leur entrée dans l'étude, à une dose stable de 5 à 10 mg par jour. Les patients souffrant d'une quelconque comorbidité, autre que la MA, sont exclus. Il s'agit d'une étude randomisée, double aveugle, multicentrique se déroulant sur 24 semaines et qui est effectuée entre juin 2001 et juin 2002 c'est-à-dire avant la mise sur le marché de la mémantine. Les chercheurs se sont appuyés sur quatre principales variables afin d'évaluer l'activité thérapeutique de la mémantine : les scores CIBIC-Plus, ADCS-ADL19, NPI ainsi que le SIB. La méthode d'analyse utilisée ici est LOCF utilisant les scores mesurés lors de la dernière observation du patient, c'est-à-dire pas nécessairement celle effectuée en fin d'étude. Il y a au total 404 patients inclus dans l'étude (dont la moyenne d'âge est de 75.5 ans et où les femmes sont prépondérantes à 65%), 203 personnes débutent un traitement par mémantine durant l'étude en commençant par 5mg par jour de principe actif pour atteindre au bout de 4 semaines la dose cible de 20mg par jour. Les 201 patients restants reçoivent un placebo, visuellement identique au comprimé de mémantine. Il n'y a pas de différence significative clinique entre les deux groupes d'étude.

En ce qui concerne la tolérance de la mémantine, il y a 172 patients du groupe mémantine qui ont complété l'étude, soit 85.1% des cas, c'est en comparaison plus que pour le groupe placebo dont seuls 150 patients sont parvenus à la totalité des 24 semaines de l'étude, soit 74.6%. La raison la plus commune d'une interruption prématurée de traitement est l'apparition d'épisodes de confusion chez le patient. De plus 72% des patients recevant un placebo se sont plaint d'EI versus 78% dans le groupe mémantine. Deux EI ont une incidence double dans le groupe mémantine par rapport au groupe placebo : d'une part la confusion (7.9% contre 2% respectivement) et d'autre part l'apparition de céphalées (6.4% contre 2.5%). Néanmoins l'ensemble des EI gastro-intestinaux (probablement causés par le donépézil) sont bien plus

récurrents dans le groupe placebo en comparaison au groupe mémantine : diarrhées (8.5% contre 4.5% respectivement) et nausées (3.5% contre 0.5%).

Dans le domaine de l'efficacité, les scores mesurés durant l'étude se révèlent à l'unanimité en faveur du traitement à base de mémantine. La moyenne du score CIBIC-Plus est significativement meilleure dans le groupe mémantine par rapport au groupe placebo : 4.41 pour 4.66 respectivement. Il s'agit tout de même d'une différence mineure de 0.25 ($p=0.03$) sur une échelle de 7, signifiant que le patient faisant partie du groupe mémantine aurait un meilleur état général par rapport à celui faisant partie du groupe placebo. 55% des patients faisant partie du groupe mémantine ont un score CIBIC-Plus amélioré ou inchangé à la fin de l'étude contre 45% dans le groupe placebo (figure 14).



*Figure 14 :
Distribution du score CIBIC-Plus en utilisant une analyse LOCF ($p=0.03$) entre un groupe d'étude mémantine et placebo, à la fin des 24 semaines d'étude[66]*

Le score ADCS-ADL19, reflétant la gravité de la dépendance du malade, est significativement similaire entre les deux groupes au début de l'étude (autour de 35.5). Mais lors de la visite finale, ce score a diminué de 3.4 points dans le groupe placebo et de 2 points dans le groupe mémantine. Ce qui équivaut à une différence moyenne de 1.4 point ($p=0.03$) sur une échelle allant de 0 à 54, au profit du groupe mémantine. Les principaux items où Tariot a observé une amélioration significative dans le groupe mémantine par rapport au groupe placebo sont : la capacité à la toilette, à la conversation, à pouvoir rester seul et à regarder la télévision. Le score total NPI est plus faible dans le groupe mémantine comparé au groupe placebo au bout de 24 semaines d'étude : le score du groupe placebo a augmenté de 3.7 points, tandis que celui du groupe mémantine est resté inchangé. Par conséquent il s'agit

d'une différence moyenne de 3.7 points ($p=0.002$) en faveur du groupe mémantine, cela signifie que les patients traités par la mémantine souffrent en général moins fréquemment de troubles comportementaux ou psychiatriques. Le score SIB témoignant des capacités cognitives du patient et s'évaluant sur une échelle allant de 0 à 100, est meilleur dans le groupe mémantine de 0.9 points en plus à la fin de l'étude, alors que les patients faisant partis du groupe placebo ont en moyenne perdu 2.5 points ($p<0.001$).

Cette première publication relative à l'association de la mémantine à une dose stable de donépézil met en avant d'une part l'efficacité de l'antagoniste glutamaergique dans le traitement des démences modérées à sévères de la MA. En effet l'équipe de Tariot démontre que la mémantine est capable de corriger les quatre principaux domaines mis à mal par la MA, en comparaison au groupe placebo : l'état général (différence de CIBIC-Plus de 0.25 ; $p=0.03$), les capacités fonctionnelles à réaliser les différentes activités de la vie quotidienne (différence de ADCS-ADL19 de 1.4 ; $p=0.03$), les troubles comportementaux (différence de NPI de 3.7 ; $p=0.002$) et les fonctions cognitives (différence de SIB de 1.6 ; $p<0.001$). Si on compare ces résultats à ceux obtenus par l'équipe de Reisberg[65], l'étude de Tariot met en avant l'efficacité de la mémantine à pouvoir améliorer l'état général du patient ainsi que ses possibles troubles comportementaux, ce que les travaux de Reisberg étaient incapables de prouver. Cependant cette étude possède les mêmes limites que celle de Reisberg, en ce qui concerne l'efficacité au long cours du traitement, l'échantillon très sélectif des patients inclus à l'étude (critère commun à toutes les études cliniques), ainsi que l'interrogation sur les différences significatives au niveau de la clinique du patient. En continuant la comparaison, les démences des patients inclus dans les travaux de Tariot ont un degré de sévérité moindre et l'utilisation de psychotropes est permise contrairement aux recherches de Reisberg. Toutefois, elles confirment aussi bien l'une que l'autre que la mémantine est bien une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement des formes les plus évoluées de la MA.

D'autre part les recherches de Tariot et de son équipe démontrent la sûreté de l'association mémantine/donépézil, puisque c'est dans le groupe placebo où on trouve le plus grand nombre de patients ayant prématurément arrêté le traitement,

soit 12.4% des cas contre 7.4% des cas dans le groupe mémantine. Des évènements indésirables se sont produits dans un groupe d'étude comme dans l'autre, mais cela reste des EI de gravité légère à modérée. Ce qui est intéressant à noter ici, c'est la plausible amélioration des EI gastro-intestinaux provoqués par le donépézil et calmés par l'ajout de la mémantine au traitement. Néanmoins cette étude ne nous renseigne pas sur la plausible synergie d'action de la mémantine et du donépézil (et par extrapolation de tout autre inhibiteur de l'AchE), en effet pour cela il aurait fallu rajouter un autre bras à ce projet. Un bras d'étude où un groupe de patients aurait reçu de la mémantine et un placebo d'aspect identique au donépézil, cela aurait constitué un groupe contrôle permettant la comparaison entre l'efficacité d'une part de la mémantine seule, puis de la mémantine associée au donépézil, et d'autre part du donépézil seul. Nous développerons ce sujet de façon plus large dans un prochain paragraphe de cette thèse, où nous étudierons la stratégie de prescription des médicaments anti-Alzheimer, et plus précisément sur la possible association entre les anti-cholinestérasiques et la mémantine.

c. Méta-analyses

Pour ce travail, nous avons sélectionné deux méta-analyses publiées en 2007[68] [69] ayant pour but commun d'analyser différentes études relatives à l'efficacité et à la sûreté de la mémantine dans le traitement de la MA. Elles incluent chacune les six mêmes études cliniques répondants toutes aux critères suivants : double-aveugle, randomisées, présence d'un groupe placebo, une période d'approximativement six mois, et un diagnostic probable de MA des patients inclus. Parmi ces six études on note que l'efficacité de la mémantine est évaluée lorsque celle-ci est utilisée en monothérapie mais aussi en association avec un inhibiteur de l'AchE. Pour l'une comme pour l'autre, il s'agit d'une analyse en intention de traiter (analyse de tous les sujets recrutés, qu'ils aient ou non terminé l'étude), avec une méthode LOCF. De manière à effectuer un résumé statistique des différents domaines d'efficacité de la mémantine, elles utilisent une combinaison de diverses variables : CIBIC-Plus pour l'évaluation globale du patient, ADAS score ou SIB pour

mesurer les capacités cognitives, ADCS-ADL19ou23 afin d'estimer les capacités fonctionnelles, et enfin le score NPI de façon à examiner les troubles comportementaux du patient.

La première méta-analyse considérée ici est celle effectuée par Winblad et son équipe[68], ses données ont servi de base afin que l'agence européenne approuve l'extension d'indication de la mémantine au traitement des stades modérés de la MA. Trois des six études inclus dans la méta-analyse comprennent des patients atteints d'une forme légère à modérée de la pathologie, cependant Winblad n'a sélectionné qu'un sous-groupe de ces patients, c'est-à-dire uniquement ceux souffrant d'une démence de type Alzheimer modérée à sévère (MMSE<20). Au total, ce sont 1826 patients qui sont inclus dans la méta-analyse : 959 recevant 20mg par jour de mémantine et 867 sous placebo.

La mémantine a montré un avantage significatif par rapport au placebo, et ce dans les quatre domaines clés de l'efficacité : état général, cognition, capacités fonctionnelles et comportement. Les résultats sont rapportés et comparés à la deuxième méta-analyse à l'aide du tableau 9. En matière de sûreté, cette méta-analyse révèle que la proportion de patients ayant complété l'étude est plus importante dans le groupe mémantine en comparaison au groupe placebo (soit 82 et 77% respectivement). Les incidences d'arrêt prématuré d'un traitement en raison d'apparition d'EI sont similaires entre les deux groupes.

La seconde méta-analyse étudiée ici, est dirigée par Doody[69], elle inclut à la fois les patients atteints de démence légère à modérée mais aussi les démences modérées à sévères, contrairement à l'enquête précédente. En effet l'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la sûreté de la mémantine à travers l'ensemble des grades de sévérité de la pathologie. Au total, ce travail comprend 2312 patients, dont 1006 souffrant d'une démence modérée à sévère et 1306 patients atteints d'une démence légère à modérée.

Dans le traitement des stades les plus avancés de la MA, les résultats sont similaires à ceux obtenus par Winblad, c'est-à-dire que la mémantine possède un avantage significatif par rapport au placebo dans les quatre domaines d'efficacité décrits

précédemment. Les résultats sont reportés sur le tableau 7 et comparés à ceux de Winblad et son équipe. Cependant cette étude est incapable de démontrer l'efficacité de la mémantine dans le traitement des troubles comportementaux des patients atteints de démences légères à modérées, en effet les résultats ne se révélant pas significatifs.

Analysis	No. of pts	Effect sizes for MEM vs placebo (95% CI)			
		global change (CIBIC-Plus)	cognition (SIB, ADAS _{cog})	function (ADCS-ADL _{19 or 23})	behaviour (NPI)
Doody et al.	1006	0.27 (0.39, 0.14)***	0.29 (0.54, 0.03)*	0.19 (0.32, 0.06)**	0.17 (0.30, 0.04)**
Winblad et al.	1826	0.22***	0.26***	0.18***	0.12*

* p < 0.05, ** p ≤ 0.01, *** p ≤ 0.001 vs placebo.

Tableau 7 : Résultats des méta-analyses évaluant l'efficacité de la mémantine chez des patients atteints de MA modérées à sévères[63]

La mémantine montre un bénéfice cohérent par rapport au placebo dans les domaines de la cognition, des capacités à effectuer les tâches quotidiennes de la vie, et selon une évaluation globale du patient ; en effet les résultats significatifs des méta-analyses rejoignent ceux des RCTs. Il s'agit d'un bénéfice modeste mais réel. Cependant l'avantage de la mémantine sur les symptômes comportementaux reste encore à démontrer, en effet les conclusions demeurent très hétérogènes d'une étude à l'autre.

d. Limites des études et des méthodes

Comme il a été montré précédemment, de nombreuses études ont évalué l'efficacité de la mémantine pour le traitement des démences du type Alzheimer, et ce dans un sens large, il s'agit de RCT, de méta-analyses, d'études observationnelles. C'est donc un thème qui a été amplement étudié, tout comme celui de l'efficacité des inhibiteurs de l'AchE dans la même indication. Les résultats de ces différents travaux sont parfois contradictoires, ce qui laisse perplexe les diverses autorités de santé quant à la façon d'établir certaines recommandations ou

approbations de traitements. Cette hétérogénéité de résultats est en grande partie due aux différentes méthodes d'analyse adoptées par les chercheurs.

En 2013 une équipe française menée par Benoît Rive[70] s'est intéressée à la diversité de ces méthodes d'analyse et à leurs impacts respectifs. D'une part il existe une véritable discordance dans les critères d'inclusion des études, en effet certaines se limitent aux patients faisant partie de l'AMM de la mémantine (les démences modérées à sévères) et d'autres prolongent leur analyse vers les stades les plus légers de la pathologie. La conséquence de cela est que l'analyse est souvent bien moins pertinente au niveau clinique, c'est pourquoi les recommandations établies par les autorités de santé éprouvent des difficultés à s'en remettre à de telles études.

L'autre distinction possible entre les recherches est représentée par le choix de la méthode : une analyse appuyée par les cas observés (OC), il s'agit d'une analyse fondée uniquement sur les valeurs obtenues lors du dernier rendez-vous c'est-à-dire à la fin de l'étude ; ou alors une analyse par la dernière observation rapportée (LOCF) c'est-à-dire même celle des patients ayant prématurément arrêté leur traitement. En grande majorité c'est la méthode LOCF (les valeurs manquantes sont remplacées par celles obtenues lors de la dernière observation du patient, par conséquent les chercheurs font l'hypothèse que la réponse reste constante à partir de la dernière observation jusqu'à la fin de l'étude) qui est utilisée car elle permet de préserver la même taille d'échantillon entre le début et la fin de l'étude. Cependant pour des pathologies chroniques et progressives comme la MA, la méthode LOCF peut dans certains cas surestimer l'efficacité du traitement, ici celle de la mémantine. Par exemple si un patient est retiré de l'étude, la méthode LOCF estime qu'il s'agit d'une stabilisation de traitement alors que la détérioration du patient est tout aussi probable.

Et enfin, il existe de nombreuses variables disponibles pour l'étude de l'efficacité d'un traitement, ainsi les chercheurs peuvent avoir recours à plusieurs instruments afin d'évaluer les mêmes domaines d'activité. Par exemple les scores SIB et ADAS-cog ont chacun pour but d'apprécier les capacités cognitives du patient, le premier est généralement adopté pour les démences légères à modérées et le second pour les

démences plus évoluées. C'est pourquoi il est parfois difficile de comparer les résultats d'une étude à l'autre puisque les instruments de mesure ne sont pas analogues. Toutefois l'ensemble des approches est valide, et chaque méthodologie est associée à des points forts mais aussi à certains points faibles. Ces différences de méthodologie peuvent en partie expliquer le manque de reproductibilité des résultats entre les différentes études. La pertinence des échelles employées lors de ces différentes études reste à démontrer il est difficile d'estimer le lien entre significativité statistique et efficacité clinique. Une légère variation de score n'est pas systématiquement associée à une pertinence clinique pour le patient, c'est exactement ce que la commission de la Transparence de la HAS remet en question.

3. Rapport d'évaluation de la commission de la Transparence de la HAS

Comme cela a déjà été présenté auparavant, le laboratoire exploitant doit soumettre son produit de santé, ici la mémantine, à l'avis des experts de la commission de la Transparence afin qu'elle soit inscrite sur la liste des médicaments remboursables. Afin de rendre une décision la commission s'appuie sur l'évaluation de deux principaux critères : le SMR et l'ASMR. Ces derniers ont d'ores et déjà été définis lors de l'évaluation des anti-cholinestérasiques, il s'agit exactement du même principe. Cette évaluation tient compte d'une part de l'impact de la pathologie concernée sur la santé publique, mais aussi du rapport bénéfices/risques du produit de santé, ainsi que la place de ce médicament au sein de la stratégie thérapeutique déjà disponible sur le marché visant à la prise en charge globale de la maladie.

En somme la MA demeure une maladie neurodégénérative fréquente, sévère et invalidante, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables. L'amélioration de la prise en charge des démences de type Alzheimer constitue alors un besoin de santé publique majeur de par la gravité de la pathologie pour le patient et l'aidant ainsi que les enjeux économiques engendrés, ainsi la MA s'inscrit comme une priorité des pouvoirs politiques d'où la création d'un plan Alzheimer 2008-2012.

Afin de pouvoir émettre un avis sur le SMR du produit de santé évalué, les experts de la commission doivent ensuite juger son efficacité et ses éventuels EI. Il s'agit de pouvoir apprécier le bénéfice clinique de la mémantine sur le patient dément : quantité d'effet sur les troubles cognitifs et du comportement, impact sur la qualité de vie et sur la perte d'autonomie (institutionnalisation retardée), et enfin l'impact du point de vue des soignants et des aidants.

La mémantine est la seule représentante de sa famille, elle est disponible sur le marché du médicament depuis 2002, la commission avait estimé à ce moment-là le SMR de l'Ebixa® comme **important**, malgré son rapport efficacité/effets indésirables déjà jugé modeste. Ceci permet son inscription sur la liste des médicaments remboursables, à un taux de remboursement de 65% (vignette blanche). Concernant l'appréciation de l'ASMR, dans le cas du traitement de démences sévères la commission accorde une ASMR important de niveau II à la mémantine. Toutefois pour les démences modérément sévères, les experts ont conclu que la mémantine n'apportait aucun progrès (ASMR de niveau V) par rapport aux spécialités anticholinestérasiques déjà présentes sur le marché. De plus la spécialité a été réévaluée en 2007 par la commission de la Transparence, en même temps que les trois inhibiteurs de l'AchE, le résultat en matière de SMR et d'ASMR étant identique à la précédente évaluation.

C'est lors de l'évaluation de 2011, que la commission modifie son avis. Cette modification se base sur les données récentes extraites de la littérature et des laboratoires exploitants, ainsi que les diverses informations obtenues par l'association France Alzheimer représentant la communauté des malades. La recherche des données s'est limitée aux études de langue française ou anglaise, publiées entre janvier 2007 et avril 2011. La majorité des données sélectionnées s'accordent sur l'existence d'un réel bénéfice apporté par la mémantine dans le traitement des démences modérées à sévères du type Alzheimer. Les experts se sont particulièrement appuyés sur le rapport produit par le groupe indépendant d'évaluation des technologies de santé PenTAG (Peninsula Technology Assessment Group). Voici les résultats de cette étude : « *Des effets marginaux sur les troubles cognitifs ont été mis en évidence en faveur de la mémantine versus placebo à 12 semaines (différence du score SIB = 4,15 ; $p = 0,025$), mais pas à 24 semaines.*

L'évaluation sur l'impression clinique globale est en faveur de la mémantine (différence du score CIBIC-Plus = - 0,30 ; $p < 0,001$) mais l'effet de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne n'est pas assuré. La taille des effets relevés apparaît au mieux très modeste ; leur pertinence clinique est discutable d'autant que la gestion des données manquantes tend à surestimer dans certaines études les résultats en faveur de la mémantine. Il n'est pas établi que la mémantine ait un effet significatif sur les troubles du comportement, qu'elle améliore la qualité de vie des patients ou des aidants, ralentisse la progression de la maladie et retarde l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi. » La commission de la Transparence a donc retenu qu'effectivement la mémantine se révèle être efficace particulièrement dans le domaine de la cognition et du fonctionnement global des patients et cela en comparaison à un groupe placebo. Il s'agit toutefois d'une taille d'effet qui se révèle être au mieux modeste et de pertinence clinique discutable. Les données sur les critères de santé publique tels que le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le fardeau de l'aidant ou la mortalité sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable de la part de la mémantine dans ces domaines.

De même l'efficacité au long cours reste insuffisamment documentée puisque la mémantine a été évaluée uniquement dans le cadre d'essais cliniques dont la durée était limitée le plus souvent à 6 mois. Ces études ont aussi révélé le risque engendré par un traitement à base de mémantine, avec l'apparition d'événements indésirables dont certains peuvent être graves et nécessiter l'hospitalisation du patient (syncope ou chutes par exemple), et d'autres plus fréquents susceptibles d'altérer la qualité de vie (diarrhées, nausées et vomissements, troubles du sommeil, vertiges). Ces EI ont été à l'origine d'arrêts anticipés de traitement dans certaines études. Par ailleurs le risque de survenue d'interactions médicamenteuses doit aussi être pris en compte chez ces patients fréquemment polymédiqués. Ces deux derniers points dévalorisent le rapport bénéfices/risques de la mémantine, d'où une mauvaise appréciation dans le cadre du calcul de son SMR. D'un autre côté, les experts doivent aussi tenir compte de la gravité et de la fréquence de la MA qui font de celle-ci un véritable fardeau pour la santé publique ; ce critère qui rentre en compte de façon positive dans le calcul du SMR.

Et pour terminer les experts ont dû évaluer les différentes alternatives plausibles à la prescription de la mémantine afin d'apprécier la place de celle-ci dans la stratégie thérapeutique de prise en charge globale de la MA. Dans le cas de démences modérées et modérément sévères l'antagoniste glutamaergique peut être substitué par un inhibiteur de l'AchE (donépézil, galantamine ou rivastigmine). Toutefois il n'y a pas d'alternative à la mémantine dans le cas de démences sévères. Il n'existe à ce jour aucun autre médicament ayant une indication validée (AMM) dans le traitement symptomatique de la MA sévère. En remarque d'autres thérapeutiques médicamenteuses (prescription de psychotropes afin de traiter certains troubles comportementaux et/ou de l'humeur) peuvent être envisagées dans le cas de patients dits « Alzheimer ». Cependant la prescription des médicaments n'est qu'un des éléments de la stratégie de prise en charge des patients, elle ne la résume pas. En effet il existe diverses interventions non médicamenteuses qui pourraient se révéler utiles aux patients (ateliers mémoire, ergothérapie, art-thérapie, ...). Leur objectif est de stimuler les capacités restantes du patient en vue d'améliorer sa qualité de vie. Leur validation scientifique est encore à l'étude.

La conclusion de ce rapport d'évaluation de 2011 est modifiée par rapport à celui établi en 2007, en effet le SMR d'Ebixa® est classé comme **faible**, de même il est estimé que la spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement symptomatique de la MA pour les patients souffrant d'une forme modérée à sévère de la pathologie[54]. En revanche, la Commission prend en considération les témoignages et l'expérience des experts qu'elle a sollicités ; la mémantine tout comme les inhibiteurs de l'AchE peuvent améliorer ou stabiliser durant quelques mois l'état clinique de certains de leurs patients (apathie, humeur, comportement de façon générale). Dans plusieurs études cliniques, les médecins et/ou leurs aidants ont rapporté une amélioration clinique globale, après 6 mois de traitement. L'existence de patients « répondeurs au traitement » a été soulevée par les experts. Dans l'état actuel des connaissances, le repérage a priori de ces patients ne peut pas être réalisé. Afin de ne pas priver les patients dits répondeurs d'un éventuel bénéfice clinique malgré sa taille d'effet modeste, les spécialités du traitement symptomatique de la MA sont toujours inscrites sur la liste des médicaments remboursables. Malgré la conclusion de la commission sur le faible intérêt thérapeutique de l'ensemble des médicaments anti-Alzheimer, la prise en

charge de ces spécialités est maintenue mais réduite. En effet depuis le 15 mars 2012 le taux de remboursement d'Aricept®, de Reminyl®, d'Exelon® et d'Ebixa® par l'assurance maladie est passé de 65 % à 15 %, c'est-à-dire d'une vignette blanche à orange. En pratique, cela signifie que le reste (soit 85 % du prix) est à la charge de l'assuré ou de son assurance santé complémentaire (soit sa mutuelle), sauf pour les patients pris en charge à 100 % dans le cadre d'une affection de longue durée.

Toutefois la commission estime souhaitable que des études de bonne qualité méthodologique soient menées en France chez les personnes atteintes de MA afin de mieux documenter les conditions d'utilisation des médicaments prescrits dans le cadre de cette pathologie. Ces études permettraient alors une meilleure évaluation de l'impact de la mémantine sur certains critères de santé publique tels que le bénéfice pour le patient à moyen et long terme, l'entrée en institution spécialisée, la mortalité, la surcharge physique et psychologique de l'aidant. De même la commission propose certaines recommandations qui concerne entre autres les conditions de renouvellement de prescription de ce type de traitement : *« Puisque l'effet attendu avec ces médicaments est imprévisible, limité dans le temps et de pertinence clinique discutable et pour réduire le risque de survenue d'EI, la Commission propose que :*

- *la poursuite du traitement est envisageable après une réévaluation de l'efficacité du médicament après les 6 premiers mois de traitement (stabilisation voire ralentissement du déclin cognitif) ou qu'il n'altère pas la qualité de vie du patient.*

- *devant l'absence de preuve solide démontrant l'utilité de la poursuite de ces médicaments au long cours et devant les risques d'EI et d'interactions médicamenteuses qui augmentent avec la durée d'exposition (comme avec tout autre médicament), la poursuite du traitement au-delà d'un an soit décidée en concertation avec l'aidant et le patient si possible, à la suite d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant médecin traitant, gériatre et neurologue ou psychiatre, en relation avec le réseau de soins prenant en charge le patient, et dans la mesure où l'efficacité à 1 an a été maintenue[54] ».* Ce manque d'information sur l'efficacité de la mémantine au long cours peut en partie être expliqué par le fait qu'il

est difficile, et cela pour des raisons éthiques, de proposer un groupe placebo dans les essais quand l'efficacité du traitement a été démontré. La dernière évaluation de la mémantine par la commission de la Transparence de l'HAS remonte à plus de 5 ans (dernier avis datant d'octobre 2011), une prochaine évaluation devrait prochainement avoir lieu, mais encore à ce jour aucune donnée n'est encore disponible.

4. Caractéristiques pharmacocinétiques de la mémantine

Dans le domaine pharmacocinétique, la demi-vie de la mémantine s'estime entre 60 et 80 heures, ce qui autorise une seule prise par jour d'où des conditions d'administration relativement peu contraignantes. Sur la dose absorbée oralement, 100% c'est-à-dire la totalité de la dose de mémantine est biodisponible afin de constituer une action thérapeutique, elle se lie à 50% aux protéines plasmatiques limitant ainsi le risque d'interaction. Les CYP ne participent que de façon mineure au métabolisme de la mémantine, elle est de ce fait rarement impliquée dans des interactions médicamenteuses de type enzymatique[33]. La mémantine est principalement éliminée sous forme inchangée, mais elle peut aussi être métabolisée par le foie sous la forme de trois principaux métabolites dénués d'activité antagoniste glutamaergique. La mémantine et ses métabolites sont majoritairement excrétés par les reins, c'est pour cela qu'un ajustement de posologie est nécessaire chez l'insuffisant rénal. En effet dès que l'insuffisance rénale est classée comme modérée (clairance rénale inférieure à 60 mL/min), la dose de mémantine doit être divisée de moitié soit 10 mg par jour. Elle peut toutefois être par la suite augmentée sous la condition que le patient tolère bien son traitement. Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique, cependant l'utilisation de la mémantine dans le cas d'un patient souffrant d'une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée[39].

5. Effets indésirables imputables à la mémantine

Plusieurs études cliniques se sont concentrées sur le profil de tolérance de la mémantine, elles ont permis de démontrer que celle-ci était de façon générale un traitement sûr pour le patient. L'incidence d'apparition d'évènements indésirables s'est révélée similaire entre les groupes mémantine et placebo, elle varie de 74% à 84% avec la mémantine (en monothérapie ou avec le donépézil) contre 73% à 87% avec le placebo[65] [66]. L'agitation est l'EI le plus fréquemment rapporté parmi deux RCT concernant la mémantine, soit 18% des cas dans l'étude de Reisberg et 9% des cas pour les travaux dirigés par Tariot. Les résultats sont équivalents même lorsqu'il s'agit d'études incluant des patients souffrant d'une démence légère à modérée, ainsi Peskind et son équipe[71] ont relevé 74% de cas d'EI au sein du groupe placebo, pour 71% dans le groupe mémantine. Ceci est confirmé par les résultats d'une récente méta-analyse[72] qui indique que la tolérance de la mémantine par le patient est bonne, en effet la fréquence globale des évènements indésirables pour la mémantine ne diffère pas de celle du placebo. Les EI les plus couramment observés sous Ebixa® (avec une fréquence de 1 à 10 patients sur 100) sont les suivants : somnolence, sensations de vertige, hypertension (tension artérielle élevée), dyspnée (difficulté à respirer), constipation, céphalée et hypersensibilité médicamenteuse (allergie au principe actif). Le profil de tolérance de la mémantine dans un traitement au long cours (soit plus d'un an) est comparable à celui obtenu grâce aux plusieurs études effectuées sur 6 mois. En effet aucun changement cliniquement significatif n'est observé[73].

Mis à part ce risque d'hypertension, les EI cardiovasculaires de la mémantine restent encore à ce jour méconnus. Une étude française, menée en 2008 par Gallini et al, s'est intéressée aux cas de bradycardies potentiellement induits par la mémantine. La bradycardie, se définissant comme un ralentissement du rythme cardiaque en-dessous de 60 battements par minute, n'est pourtant pas un EI inscrit dans le résumé des caractéristiques principales de la mémantine en Europe (EI mentionné dans le RCP américain). Pour cela ils se sont appuyés sur l'ensemble des notifications spontanées enregistrées par la pharmacovigilance française de juillet 2003 à mai 2007, concernant les EI cardiovasculaires liés à l'utilisation de la mémantine. Au total, 52 observations cardiovasculaires avec la mémantine ont été

rapportées et enregistrées par la pharmacovigilance durant ce laps de temps. Les chercheurs ont exclu 16 cas dont l'origine cardiaque paraissait incertaine. Parmi les 36 notifications restantes, 18 représentent des EI cardiovasculaires divers (hypotension orthostatique avec chute, perturbations d'électrocardiogramme ...), et les 18 autres rapports sont tous des cas de bradycardie. Sur l'ensemble des cas de bradycardie, dans 11 cas la mémantine est associée à des traitements potentiellement bradycardisants comme les inhibiteurs de l'AchE, les β bloquants ou encore la digoxine. Au final, dans 7 cas la mémantine est la seule substance à pouvoir induire une bradycardie[74].

Le donépézil et la mémantine sont respectivement les principaux représentants des deux seules familles de médicaments anti-Alzheimer aujourd'hui disponibles sur le marché du médicament, et sont par conséquent largement prescrits dans la MA. Leur importante utilisation justifie un profil de tolérance irréprochable, d'autant plus qu'ils sont principalement utilisés chez des personnes âgées fragiles et souvent poly-médicamentées. Babai et ses collègues[75] ont réévalué ces deux profils et les ont comparés, ceci grâce à la base de données nationale de la pharmacovigilance française. Ils ont rétrospectivement analysé toutes les notifications spontanées concernant l'apparition d'EI graves potentiellement imputables à une monothérapie à base de donépézil ou à base de mémantine enregistrées par la pharmacovigilance entre mai 2002 et avril 2008, soit une période s'étendant sur presque 6 ans. Au total, ils ont comptabilisé 222 notifications spontanées concernant 416 EI graves dus à l'application du donépézil seul, pour 95 notifications spontanées relatives à 171 EI graves attribuables à l'utilisation de la mémantine seule. Les EI les plus fréquents rencontrés dans cette étude avec le donépézil seul et la mémantine seule sont respectivement : la bradycardie (10% contre 7%), une fatigue générale (5% contre 6%), des convulsions (4% contre 3%) ainsi que des EI gastro-intestinaux. Babai et ses collègues ont relevé 15 cas où le donépézil et la mémantine sont associés, dans ces conditions les EI les plus retrouvés sont la fatigue avec 3 cas, et 2 cas de convulsions qui se sont résolus après l'arrêt des deux traitements.

Cependant les limites de cette étude résident dans la faible imputabilité du donépézil et de la mémantine au regard de l'apparition des EI enregistrés : 70% des cas ont une causalité douteuse pour seulement 25% de causalité plausible et 5% de causalité certaine. Ce faible score d'imputabilité pour les deux molécules peut être expliqué par le fait que les personnes traitées par le donépézil ou la mémantine ont de façon récurrente d'autres thérapeutiques associées comme des traitements cardiovasculaires, des neuroleptiques ou des antidépresseurs. Ces combinaisons de traitement sont à l'origine de bradycardie et/ou d'abaissement du seuil épileptogène. Le donépézil ainsi que la mémantine ont un profil de tolérance acceptable mais les médecins doivent être particulièrement attentifs à l'association avec les médicaments bradycardisant ou diminuant le seuil épileptogène[75].

6. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

L'utilisation de la mémantine nécessite une certaine précaution et cela dès la prescription, en effet celle-ci doit être supervisée par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la MA au stade démentiel. Il s'agit d'une prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux gériatres ou aux généralistes titulaires de la capacité de gériatrie[54]. Avant toute initiation de traitement, le prescripteur doit s'assurer qu'un soignant ou une personne de confiance faisant partie de l'entourage du patient est disponible afin de surveiller la bonne prise de la mémantine par le malade.

Ebixa® doit être administré une fois par jour, de préférence à heure fixe, pendant ou en dehors des repas. La mémantine est instaurée à une dose de 5 mg par jour en prise unique durant une semaine, chaque semaine la posologie est augmentée de 5 mg de mémantine en plus par jour, jusqu'à atteindre la dose d'entretien recommandée de 20 mg par jour au bout de 4 semaines, tout cela sous condition que le patient tolère le traitement. La tolérance du patient s'évalue essentiellement en fonction de l'éventuelle apparition de phases transitoires de confusion. En remarque, aux Etats-Unis il est recommandé que la dose de mémantine soit administrée par le patient à raison de 10 mg deux fois par jour (et non 20 mg une fois

par jour, comme ce qui est conseillé en Europe). Néanmoins il a été prouvé que les deux conditions d'administration présentaient la même efficacité et la même tolérance pour le patient[76].

La mémantine est aussi impliquée dans certaines interactions médicamenteuses principalement d'origines pharmacodynamiques, néanmoins ces interactions sont bien moins nombreuses que celles relatives aux inhibiteurs de l'AchE.

- L'association de la mémantine avec d'autres antagonistes des récepteurs NMDA est à éviter. Ces composés, tels que l'amantadine (Mantadix® indiquée dans le traitement de la maladie de Parkinson) ou le dextrométorphan (retrouvé fréquemment dans la composition des sirops antitussifs non-opioïdes) agissent au niveau des mêmes récepteurs et sont chimiquement proches de la mémantine. Par conséquent leur utilisation concomitante augmente le risque d'EI liés au SNC et notamment l'apparition d'une psychose dite pharmacotoxique (trouble psychotique tel que des hallucinations provoquées par un médicament).
- Une grande précaution est nécessaire lorsque la mémantine est utilisée chez des patients épileptiques, en effet celle-ci peut abaisser le seuil épiléptogène[77].
- En raison des propriétés dopaminergiques de la mémantine, les effets de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques peuvent être augmentés lors d'une association à la mémantine.
- L'association de la mémantine aux agents antispastiques, dantrolène ou baclofène, peut modifier leurs effets, ainsi un ajustement de posologie peut s'avérer nécessaire lors d'une telle association.
- Lors du suivi effectué par la pharmacovigilance, certains cas d'augmentation de l'INR ont été rapportés lors d'utilisations concomitantes de la mémantine et de la warfarine. D'où la recommandation d'une surveillance étroite de l'INR pour tous les patients traités par anticoagulants oraux.

En ce qui concerne les interactions pharmacocinétiques, la mémantine peut potentiellement interagir avec tout médicament aussi excrété par les reins. Dès lors,

les substances éliminées à travers l'urine peuvent être à l'origine d'une augmentation des concentrations sanguines en mémantine, et par conséquent d'une amplification du risque d'apparition d'évènements indésirables. De même, il a été démontré qu'un pH égal à 8 réduit approximativement de 80% la clairance de la mémantine[61]. Donc toutes médications susceptibles d'alcaliniser les urines peuvent interagir avec la mémantine, en sachant que le régime alimentaire peut aussi modifier le pH des urines.

7. Suivi et surveillance d'une prescription de mémantine

La mémantine représente un traitement qui exige un certain suivi, en effet il est conseillé de surveiller l'apparition plausible de tout EI, particulièrement de cas de confusion, d'agitation ou d'agressivité. De plus les bénéfices d'un tel traitement doivent être réévalués de façon régulière et ce dès la fin des six premiers mois de thérapie. Le traitement par Ebixa® pourra être renouvelé six mois de plus seulement dans le cas où le patient a atteint les objectifs fixés (c'est-à-dire stabilisation ou ralentissement du déclin cognitif par exemple) et en l'absence d'effets indésirables graves et/ou altérant sa qualité de vie. La poursuite du traitement au-delà d'un an doit préférentiellement être décidée à la suite d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant le médecin traitant, le gériatre ou le neurologue ou le psychiatre, et dans la mesure où l'efficacité de la mémantine à un an a été maintenue chez le patient (mesure principalement effectuée grâce au score MMSE et à un entretien avec le patient et l'aidant).

Toutefois il reste une dernière stratégie de prise en charge que nous n'avons pas encore étudiée ici, c'est celle d'associer un anti-cholinestérasique avec la mémantine. Une pratique qui n'apparaît pas dans l'AMM française mais qui est

tolérée, et qui peut au premier abord se révéler coûteuse de par l'addition des coûts des deux molécules, mais qu'en est-il de l'efficacité et de la tolérance par rapport au patient ?

C) Association d'un anti-cholinestérasique et de la mémantine

La mémantine et les inhibiteurs de l'AchE ciblent deux aspects très différents de la pathologie, d'une part le dysfonctionnement glutamaergique et d'autre part l'affaiblissement de la neurotransmission cholinergique. Les deux classes pharmacologiques agissent donc sur des cibles qui sont certes différentes mais qui demeurent cependant interconnectées d'où des mécanismes d'action complémentaires pouvant potentiellement additionner leurs bénéfices, et obtenir ainsi une synergie d'action. Leur utilisation combinée paraît alors être une approche de traitement logique et rationnelle, mais est-ce une option de prescription efficace et sûre pour le patient ?

En matière d'efficacité, les études cliniques obtiennent des résultats bien différents de l'une à l'autre voire contradictoires. D'une part, on retrouve entre autres l'équipe de recherche américaine dirigée par Tariot[66], ce dernier a évalué l'efficacité de la bithérapie en comparaison à une monothérapie à base de donépézil, et ce par le biais d'une étude randomisée effectuée en double aveugle. Ce travail a inclus 404 patients, tous atteints d'une forme modérée à sévère de la MA, ayant un score MMSE compris entre 5 et 14. A la fin de l'étude, les résultats montrent une amélioration significative des troubles cognitifs, fonctionnels mais aussi comportementaux des patients traités par la bithérapie, mémantine et donépézil. Ces bénéfices se révèlent plus importants lorsque les deux classes pharmacologiques sont associées, par rapport aux bénéfices des patients recevant du donépézil et un

placebo visuellement identique au comprimé de mémantine[66]. Il s'agit toutefois d'un résultat qui n'a pas pu être reproduit.

D'autre part, nous retrouvons le travail effectué par Porsteinsson et *al.*[78] qui se concentre sur le même sujet, à savoir l'efficacité de la bithérapie. Cette étude inclus 433 patients souffrant d'un stade léger à modéré de la MA, ayant un score MMSE compris entre 10 et 22. L'exigence pour cette étude par rapport à la précédente : le patient doit suivre un traitement stable par l'un des trois inhibiteurs de l'AchE depuis au moins 3 mois. Il s'agit d'une étude randomisée, effectuée en double-aveugle, comprenant un groupe placebo parallèle, qui est réalisée au sein de plusieurs centres de santé américains, et dont les critères d'inclusion sont très stricts. Les patients reçoivent durant l'étude soit un placebo (n=216) soit de la mémantine dosée à 20 mg une fois par jour au coucher (n=217), en plus de leur traitement de base anti-cholinestérasique, et ce durant 24 semaines. L'équipe de recherche américaine n'a relevé aucune différence significative entre le groupe de traitement recevant de la mémantine et celui recevant un placebo, aussi bien dans le domaine cognitif, fonctionnel ou comportemental, ni même dans l'amélioration de l'état général du patient. Ces résultats sont donc contradictoires avec ceux de Tariot[66], toutefois il est important de relever que les patients inclus dans les deux études ne sont pas atteints du même degré de sévérité de la pathologie. En effet les sujets faisant partie des recherches menées par Tariot souffrent déjà d'un stade modéré à sévère de la MA, alors que ceux participants aux travaux de Porsteinsson sont au commencement de la pathologie. Cette différence dans la sévérité de la maladie peut contribuer à l'obtention de résultats opposés entre les deux études. Et rappelons que la mémantine n'est pas approuvée dans le traitement des stades légers de la pathologie ; ce qui rend la comparaison des deux études encore un peu plus complexe. De plus l'étude incluant les stades modérés à sévères de la MA autorise uniquement le donépézil comme traitement anti-cholinestérasique, alors que les travaux de Porsteinsson tolèrent n'importe lequel des trois inhibiteurs de l'AchE, cela aussi peut avoir un effet sur l'efficacité de la bithérapie.

Nous venons de mettre en avant l'efficacité plus ou moins prouvée (selon les études) de l'association anti-cholinestérasique/mémantine, toutefois est ce que cette

bithérapie est tolérée par le patient. En effet il y a peut-être synergie d'action entre les deux molécules dans le traitement de la MA, mais les possibles EI s'ajoutent aussi. D'abord au sein de l'étude de Porsteinsson[78], il n'est apparu aucune différence significative entre le groupe de traitement recevant la bithérapie et celui recevant un anti-cholinestérasique et un placebo de mémantine, et ce en matière de fréquence d'apparition des EI, de leur gravité, ou de la proportion d'arrêt prématuré de traitement. En effet 88% des sujets du groupe placebo ont achevé les 24 semaines d'enquête versus 90% dans le groupe de traitement mémantine. De même pour l'étude américaine dirigée par Tariot[66] évaluant l'efficacité et la sûreté de la bithérapie, donépézil et mémantine, par rapport à un groupe de contrôle recevant du donépézil et un placebo de mémantine. Cette étude a montré que les patients recevant un placebo étaient plus fréquemment exposés aux troubles gastro-intestinaux provoqués de façon récurrente par l'utilisation d'un inhibiteur de l'AchE. La fréquence de survenue d'EI gastro-intestinaux est supérieure au sein du groupe placebo en comparaison au groupe mémantine : diarrhées (8.5% contre 4.5% respectivement) et nausées (3.5% contre 0.5%). Tariot suggère alors que cette amélioration des EI gastro-intestinaux serait la conséquence favorable de l'ajout de la mémantine à un traitement à base de donépézil. Donc l'association mémantine/inhibiteur de l'AchE serait d'une part sûre pour le patient et voire même bénéfique en terme de tolérance notamment digestive, toutefois cette hypothèse reste encore à vérifier. De plus une étude effectuée chez des volontaires sains (donc libre de toute démence) n'a observé aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique entre la mémantine et le donépézil[82].

La prochaine étude analysée ici est l'étude anglaise DOMINO datant de 2013[79] dirigée par le professeur Howard exerçant à l'Institut de psychiatrie de Londres. Ses travaux et leurs résultats jouent un rôle clé dans l'étude de l'efficacité et de la sûreté des médicaments anti-Alzheimer, c'est-à-dire des anti-cholinestérasiques mais aussi de la mémantine. Jusqu'à présent nous avons pu démontrer grâce à différentes études cliniques, que les inhibiteurs de l'AchE apportaient un bénéfice clinique réel mais très modeste aux patients souffrant de la

MA à un stade léger voire modéré ; il en est de même pour la mémantine lorsqu'elle est employée chez des patients aux démences plus avancées. Ici Howard et son équipe ont pour objectif d'établir l'option de prescription la plus efficace pour les patients dont la démence de type Alzheimer a progressé, et cela malgré un traitement anti-cholinestérasique déjà mis en place, d'un stade modéré à sévère : faut-il arrêter le traitement antérieur au profit de l'initiation de la mémantine ou bien associer les deux classes pharmacologiques ? DOMINO est une étude randomisée multicentrique, effectuée en double aveugle et comportant un groupe placebo. Les laboratoires pharmaceutiques Pfizer et Lundbeck fournissent les substances actives ainsi que les placebos, en aucun cas ils ne participent à une quelconque étape de l'étude, assurant ainsi l'impartialité et l'indépendance de ce travail.

Entre février 2008 et mars 2010, Howard et son équipe ont inclus 295 patients dans leur étude. Il s'agit de patients non institutionnalisés, souffrant de la MA à un stade modéré ou sévère (score MMSE compris entre 5 et 13) traité par le donépézil depuis au moins trois mois, à raison de 10 mg par jour. De plus DOMINO autorise uniquement les patients vierges de tout traitement à base de mémantine, et sans aucune pathologie associée grave ou instable. Les sujets inclus dans l'étude sont suivis et évalués durant 52 semaines, puis suivis durant trois ans par le biais d'un interview téléphonique[80]. Les participants de DOMINO sont inclus de façon aléatoire dans l'un des quatre bras de l'étude, en sachant que les 4 groupes ont des caractéristiques de base similaires :

- groupe 1 (n=73) : le traitement à base de donépézil est conservé (10mg/jour) et les patients reçoivent en plus un placebo de mémantine,
- groupe 2 (n=73) : suspension du traitement à base de donépézil (remplacé par un placebo) et les patients reçoivent en plus un placebo de mémantine,
- groupe 3 (n=76) : interruption du traitement à base de donépézil (remplacé par un placebo) et un traitement à base de mémantine est initié (20mg/jour),
- groupe 4 (n=73) : maintien du traitement à base de donépézil (10mg/jour) et initiation de la mémantine (20mg/jour).

Tout au long de l'étude, les patients seront évalués : d'abord sur leur capacité cognitive grâce au score MMSE (compris entre 0 et 30), puis sur leur aptitude à

pouvoir effectuer les activités de la vie quotidienne à l'aide du score BADLS (compris entre 0 et 60, les plus hauts scores sont synonymes de capacités fonctionnelles très affectées par la pathologie) et enfin sur les éventuels troubles comportementaux par le biais du score NPI (compris entre 0 et 144). La différence minimale établie comme cliniquement significative est de 1.4 points sur le score MMSE, 3.5 points sur le score BADLS et 8 points sur le score NPI. Il est à noter que l'analyse des données de DOMINO se fait selon le principe en intention-de-traiter, c'est-à-dire qu'un patient ayant reçu au moins une dose de l'étude sera automatiquement inclus et ce même s'il n'a pas terminé les 52 semaines d'évaluation.

A la fin des 52 semaines d'étude, les trois différents scores définis précédemment sont évalués, l'étude DOMINO ne prend pas en compte leurs valeurs finales mais elles les comparent entre eux, en effet ce qui est intéressant ici est de confronter l'évolution des scores entre chaque groupe de traitement. L'évolution des scores MMSE et BADLS sont représentés sous la forme de courbes en figure 15 ci-dessous. Les patients assignés à continuer leur traitement à base de donépézil comparé à ceux qui ont dû arrêter cette médication, obtiennent un score MMSE plus haut de 1.9 points et un score BADLS plus faible de 3 points ($p < 0.001$) ; signifiant que les capacités cognitives et fonctionnelles sont plus efficacement préservées lorsque le donépézil est maintenu. L'équipe de DOMINO a noté que la sévérité de la démence influence l'efficacité du donépézil par rapport au score MMSE (2.6 points de plus pour les démences modérées et 1.3 points pour les démences plus sévères) mais pas du BADLS ; ceci est en accord avec les recommandations actuelles privilégiant le donépézil aux stades les moins avancés de la pathologie. Quant aux patients assignés à l'initiation de la mémantine, par rapport à ceux recevant un placebo, le score MMSE est optimisé de 1.2 points ($p < 0.001$) tandis que le score BADLS est diminué de 1.5 points ($p = 0.02$) ; même conclusion qu'avec le donépézil les capacités cognitives et fonctionnelles sont plus efficacement préservées lorsque la mémantine est initiée. En ce qui concerne le score NPI, il est diminué de 2.3 points ($p = 0.08$) lorsque l'on compare le groupe assigné à continuer leur traitement à base de donépézil, et celui recevant un placebo. En confrontant les patients ayant initié la mémantine et ceux recevant un placebo, le score NPI diminue de 4 points ($p = 0.002$), d'où une nette amélioration des troubles comportementaux des patients traités avec la mémantine par rapport à ceux ne recevant qu'un placebo. Ces valeurs sont, pour

la majorité, plus faibles que le minimal établi auparavant comme cliniquement significatif.

Cependant l'étude DOMINO ne relève pas de différence significative lorsque la mémantine est rajoutée au donépézil, ceci en rapport au score MMSE (0.8 points de plus avec la mémantine par rapport au placebo, $p=0.07$) et au score BADLS (0.5 points de moins avec la mémantine par rapport au placebo, $p=0.57$). Toutefois la bithérapie possède un impact bénéfique sur les troubles psychologiques et comportementaux du patient dément, en effet le score NPI est diminué de 5.1 points ($p=0.006$) lorsque le donépézil et la mémantine sont associés, comparé à l'addition d'un placebo de mémantine. Les bénéfices pour les scores MMSE et BADLS, donc une amélioration des troubles cognitifs et fonctionnels, sont plus importants en monothérapie plutôt qu'en bithérapie, à l'inverse du score NPI où la bithérapie demeure la meilleure option.

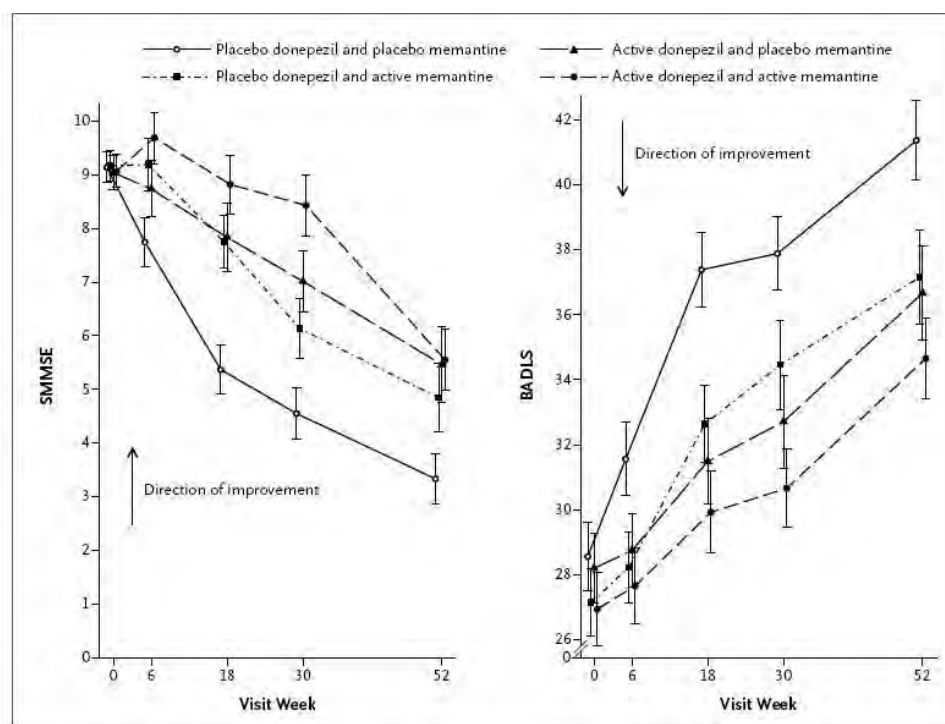


Figure 15 : Représentation de l'évolution des scores moyens de MMSE et BADLS au cours de l'étude DOMINO et en fonction des quatre différents groupes de traitement[79]

L'étude DOMINO a donc permis de démontrer que des bénéfices cognitifs et fonctionnels étaient apportés par le donépézil seul, mais aussi par la mémantine

seule, et ceux comparés aux patients recevant uniquement un placebo. Toutefois les différences dans les scores MMSE et BADLS se révèlent être plus faibles que les minimas établis auparavant comme cliniquement significatif. Il s'agit donc d'amélioration qui ne sont pas significatives au niveau de la clinique du patient, sauf pour l'évolution positive du score MMSE entre les participants assignés à continuer le donépézil et ceux devant l'arrêter (évolution de 1.9 points comparés au minimum établi de 1.4 points). De même les améliorations cognitives et fonctionnelles, engendrées par l'ajout de la mémantine au donépézil comparé à l'ajout d'un placebo, sont faibles par rapport au déclin global dont souffrent ses patients. En conclusion, Howard et son équipe ont mis en évidence que **pour les patients déjà traités par le donépézil, mais dont leur démence s'aggrave pour atteindre le stade modéré-sévère, la meilleure option de prescription est de continuer la thérapeutique, et pas de la stopper au profit de la mémantine**. En effet l'évolution des scores MMSE et BADLS ont prouvé que les bénéfices provenant de l'initiation de la mémantine sont plus faibles que ceux engendrés par le maintien du donépézil. Ceci en émettant toutefois un bémol lorsque la démence est sévère (score MMSE<9) où le donépézil se révèle moins efficace au niveau cognitif. Et enfin cette étude n'a pas réussi à démontrer de véritables bénéfices apportés par la bithérapie, donépézil et mémantine. Toutefois si on tient compte de l'évolution lentement progressive de la MA, les 52 semaines d'étude sont jugées comme une période d'observation trop brève afin d'obtenir des résultats fiables, surtout lorsque cela concerne l'efficacité d'un traitement[81].

L'association d'un inhibiteur de l'AchE avec la mémantine représente un traitement sûr et bien toléré, pourtant les analyses d'efficacité sont contradictoires d'une étude à l'autre. La majorité des études a été incapable de démontrer les bénéfices de la bithérapie par rapport à la monothérapie, certes des améliorations sont engendrées par l'association des deux classes pharmacologiques mais la différence clinique n'est toutefois pas significative. Les recommandations de prescription ne sont donc pas encore clairement établies surtout lorsqu'il s'agit de patients dont la démence a progressé, et cela malgré un traitement anticholinestérasique déjà mis en place, d'un stade modéré à sévère comme étudiée

précédemment par le biais de l'étude DOMINO[79]. Ainsi les recommandations peuvent différer d'un pays à l'autre, par exemple au Canada la combinaison des traitements n'est pas approuvée et ceci quel que soit le stade de gravité de la MA en raison de preuves d'efficacité jugées insuffisantes par les autorités de santé nationales[1], ceci est aussi le cas en Suisse, en Belgique et au Royaume-Uni[82]. Et d'un autre côté certains pays européens, comme la France, tolèrent cette bithérapie sans la recommander pour le traitement des formes les plus avancées de la MA.

En conclusion de cette deuxième partie, nous avons énuméré de façon brève les principales caractéristiques de l'arsenal thérapeutique disponible dans le traitement de la MA, le donépézil, la galantamine, la rivastigmine, la mémantine et leur éventuelle association. Ces données sont indispensables au pharmacien d'officine, dans sa délivrance mais aussi dans son conseil. De plus nous avons étudié de façon approfondie les diverses données d'efficacité et de sûreté des quatre molécules anti-Alzheimer. Ces informations ont clairement mis en évidence un manque de significativité des résultats, notamment en terme de bénéfice réel dans le quotidien du patient, dans l'amélioration de sa qualité de vie, dans le retard à l'institutionnalisation ... La conséquence de ce manque de significativité des résultats a été la réévaluation défavorable du Service Médical Rendu pour l'ensemble des médicaments anti-Alzheimer en 2011, l'HAS réclamant des preuves d'efficacité supplémentaires particulièrement sur leur utilisation au long cours. A présent nous allons nous intéresser à la façon dont sont prescrites ces thérapeutiques, quelle est leur prévalence d'utilisation ? Quelles sont les habitudes de prescriptions qui les concernent ? Ont-elles évolué dans le temps ? Quelle est la meilleure stratégie de prise en charge ? C'est ce à quoi nous allons essayer de répondre dans la troisième partie à suivre.

III. Evolution des prescriptions des médicaments anti-Alzheimer

Notre projet de thèse s'attache tout particulièrement aux habitudes de prescription des médicaments anti-Alzheimer, donc à la fois pour les trois inhibiteurs de l'AchE et la mémantine, chez les patients dont le diagnostic de la MA est posé. Effectivement tous les autres types de démences sont volontairement écartés de ce travail. Ici nous cherchons à définir les tendances des prescriptions des anti-Alzheimer par les spécialistes et leur évolution au cours du temps ; est-ce que ces produits de santé sont plus facilement instaurés à ce jour, ou au contraire il est plus fréquent de voir un arrêt de traitement au profit d'autres médicaments non spécifiques à la MA (anxiolytiques, thymorégulateurs ...), et enfin est ce que ces tendances diffèrent selon la gravité de la pathologie.

Nous nous sommes d'abord concentrés sur les différentes études observationnelles accessibles qui traitent de la prévalence d'utilisation des médicaments anti-Alzheimer, en effet elles vont servir de comparaison à notre travail. La première est une étude[83] menée à Bordeaux, elle utilise les diverses données de vente et de remboursement qui leur sont disponibles, afin d'évaluer la prévalence des anti-cholinestérasiques chez les patients déments en 2004, et ce à travers plusieurs pays européens (Belgique, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Espagne et Royaume-Uni). Pariente et son équipe ont estimé **la prévalence d'utilisation des inhibiteurs de l'AchE en 2004, celle-ci varie de 3% aux Pays-Bas jusqu'à 20.3% en France.** Elle est de 17.5% en Espagne, 6.7% au Royaume-Uni et 5.9% en Italie. En France, les données nationales rapportaient 755 000 cas de démence en 2004, parmi eux seulement 153 000 sujets étaient traités avec un anti-cholinestérasique : 93 000 patients avec le donépézil, 24 000 avec la rivastigmine et 29 000 avec la galantamine (7000 malades recevaient deux

anti-cholinestérasiques différents en même temps). Cette étude a aussi permis de démontrer qu'il existait une grande variation dans la prévalence d'un anti-cholinestérasique à un autre, ainsi le donépézil est l'inhibiteur de l'AchE le plus fréquemment prescrit, il est consommé par plus de 60% des patients contre 22% pour la galantamine et 18% pour la rivastigmine. C'est donc le donépézil qui est le plus utilisé en 2004, cela va de 47% en Espagne à 70% au Royaume-Uni.

Ce travail permet aussi de mettre en avant le fait que la prévalence d'utilisation des médicaments anti-Alzheimer varie de façon considérable d'un pays à l'autre, ceci peut être en partie expliqué par les différences des taux de remboursement, ainsi que les politiques nationales de santé propre à chaque pays. En 2004, les anti-cholinestérasiques sont remboursés par les caisses nationales d'assurance maladie à hauteur de 65% en France, 100% au Royaume-Uni alors qu'ils ne sont pas du tout remboursés en Italie. De plus il est à noter que les bornes du score MMSE permettant le remboursement varient suivant la classe thérapeutique et le pays. Ainsi la plupart des pays acceptent 26 comme borne supérieure de prescription des anti-cholinestérasiques (Royaume Uni, Italie). Certaines nations sont plus exigeantes, en particulier l'Espagne où la limite supérieure est fixée à 23, alors que d'autres (Suisse et Allemagne) acceptent la prescription quel que soit le score MMSE. En ce qui concerne la mémantine, là encore la Suisse et l'Allemagne ne fixent pas de limites à sa prescription, alors que le Luxembourg et la Belgique ne remboursent le traitement que si le score MMSE est inférieur à 15[82]. Cette variation dans les taux de remboursement met en avant les propos déjà exposés auparavant sur la significativité des études et des résultats portant sur l'efficacité des anti-cholinestérasiques et de la mémantine. En effet en 2004 l'Italie jugeait encore ces conclusions trop approximatives, et demandait des preuves d'efficacité supplémentaires notamment sur les bénéfices engendrés dans des conditions réelles d'utilisation clinique. Toutefois en 2005, le gouvernement italien accorde le remboursement de ces spécialités. Dans le meilleur des cas, seulement 1 patient dément sur 5 est traité avec un anti-cholinestérasique, et c'est en France que la prévalence d'utilisation est la plus forte. Il existe d'autres explications à cette variation de prévalence d'utilisation des anti-cholinestérasiques d'un pays à l'autre. Au-delà des politiques nationales de santé, les habitudes de prescription peuvent aussi être impliquées. En effet en Allemagne il est plus courant de prescrire la mémantine ou

bien des extraits de Ginkgo biloba (connus pour ses propriétés neuroprotectrices) ; d'où une prévalence de l'utilisation des inhibiteurs de l'AchE divisé par deux par rapport à celle de la France, où la politique de santé est pourtant similaire. D'autre part la primo-prescription de ces spécialités nécessite une consultation chez un spécialiste (neurologue, psychiatre ou gériatre), ces derniers sont rares notamment au Royaume-Uni souffrant d'un désert médical de spécialistes d'où une faible prévalence malgré un taux de remboursement maximum. De plus les limites de prescription des médicaments anti-Alzheimer ne sont pas équivalentes d'un pays à un autre : la prescription initiale peut être réservée à certains spécialistes (comme en France, en Belgique ou en Espagne) alors qu'elle est autorisée pour tous les praticiens en Allemagne, au Luxembourg ou en Suisse[82].

Néanmoins cette étude est limitée par certains paramètres, d'une part par sa durée d'observation de seulement une année, et d'autre part Pariente et *al.* se sont restreints à l'unique étude de l'utilisation des anti-cholinestérasiques, en écartant volontairement la mémantine. De plus il est important de noter que les sujets inclus dans cette étude ne souffrent pas tous de la MA, en effet tous les types de démences sont autorisés.

La prochaine étude[84] concerne l'analyse de la prévalence des anti-cholinestérasiques, mais aussi celle de la mémantine. Les chercheurs ici suivent des patients déments finlandais durant 4 ans (de 2006 à 2009), et pas seulement sur une année comme l'étude précédente[83]. Cette étude observationnelle s'intéresse à l'ensemble des patients vivant au domicile diagnostiqués avec la MA en Finlande avant le 31 décembre 2005. Tous les patients hospitalisés ou institutionnalisés durant plus de 90 jours entre 2006 et 2009 sont exclus de l'étude (n=6858). Durant les quatre années de suivi, 84% des patients ont été traité avec un anti-cholinestérasique, parmi eux 49% ont consommé du donépézil, 29% de la rivastigmine et 22% de la galantamine. La durée moyenne d'utilisation de cette classe pharmacologique est de 1103 jours soit 3 ans. 20% des utilisateurs d'anti-cholinestérasique suspendent leur traitement durant la première année de thérapie, mais plus de la moitié la recommence plus tard, ce risque d'arrêt prématuré est plus fort lorsqu'il s'agit de la galantamine ou de la rivastigmine, en comparaison au

donépézil. Ces travaux ont l'avantage d'examiner également la prévalence d'utilisation de la mémantine, donc entre 2006 et 2009, 47% des patients ont consommé de la mémantine. La durée moyenne d'utilisation est de 628 jours soit 1 an et 9 mois.

En comparant ces résultats à ceux de la précédente étude, on note que les chiffres de prévalence sont bien plus importants dans l'étude finlandaise[84] par rapport à ceux de l'étude de Pariente[83], soit 84% des patients qui sont traités par un des trois inhibiteurs de l'AchE contre 20.3% au maximum en France pour l'étude bordelaise. Cet écart important peut en partie être expliqué par certains paramètres différents entre les deux études, d'une part la durée des recherches (quatre ans pour l'étude finlandaise contre une seule année pour l'étude bordelaise) ; et d'autre part les patients inclus dans l'étude observationnelle de Bordeaux sont tous déments mais ne sont pas nécessairement atteints par la MA, ainsi les patients souffrant de démences vasculaires ou autres ont de très faibles probabilités de se voir prescrire un anti-cholinestérasique qui n'a pas cette indication (à l'exception de la rivastigmine possédant aussi une indication dans le traitement des démences parkinsoniennes). Toutefois les proportions d'utilisation d'un anti-cholinestérasique à un autre sont presque similaires, 60% contre 49% pour le donépézil, 18% contre 29% pour la rivastigmine (étude bordelaise et étude finlandaise respectivement) et 22% pour la galantamine dans les deux études. Donc c'est toujours le donépézil le plus couramment utilisé, les différences entre la rivastigmine et la galantamine sont principalement dues au marketing de chaque molécule.

Une étude observationnelle américaine[85] a elle aussi suivi le parcours thérapeutique de certains patients souffrant de la MA (n=3177) ayant une primo-prescription d'un anti-cholinestérasique ; Mucha et son équipe se sont notamment intéressés à l'observance des patients, et ce durant trois années de 2001 à 2003. Le donépézil demeure encore l'inhibiteur de l'AchE le plus prescrit, en effet 62.8% des malades ont initié cette thérapeutique, contre 17.2% pour la galantamine et 20.1% pour la rivastigmine. De plus la durée totale de traitement est plus longue pour ceux recevant du donépézil (226 jours) par rapport aux patients traités avec la rivastigmine (206 jours). A propos de l'observance d'un anti-cholinestérasique par rapport à un

autre, cette étude montre que deux mois après l'initiation d'un traitement la prévalence d'utilisation des trois inhibiteurs de l'AchE est similaire. Néanmoins à la fin du suivi, soit un an après le début du traitement, ce sont les patients qui reçoivent du donépézil qui sont les plus nombreux à avoir maintenu leur thérapeutique (soit 61%), alors que cette prévalence est moins importante dans le cas de la galantamine (soit 56%) et encore moins en ce qui concerne la rivastigmine (soit 50%). Cependant cette étude n'évalue pas les raisons de la non-observance des patients, c'est ce qui limite sa pertinence. Si on s'intéresse maintenant à la proportion de switch d'un anticholinestérasique à un autre, l'étude démontre que le donépézil est bien moins souvent échangé que la rivastigmine ou la galantamine.

Au-delà de ces différentes données bibliographiques, nous avons souhaité, dans le cadre de cette thèse, analysé les taux de prescription des médicaments anti-Alzheimer, chez des patients identifiés comme déments, et ceci au cours de leur hospitalisation au sein du service post-urgences gériatriques de l'hôpital Casselardit de Toulouse. Ce travail a été réalisé pour les années 2008, 2010 et 2012 afin de mettre en avant l'évolution au cours du temps des pratiques médicales : instauration, maintien ou suspension de traitement. Pour information et afin de mieux comprendre les différents graphiques ci-dessous, la mention « suspension de traitement » signifie qu'un traitement anti-Alzheimer était présent lors de l'entrée du patient mais a été supprimé au cours de son hospitalisation. Tandis que la légende « maintien du traitement » informe que la prescription n'a pas été modifiée entre l'admission et la sortie du malade de l'hôpital. Quant à l'annotation « instauration du traitement » explique que c'est durant le séjour hospitalier qu'un traitement anti-Alzheimer a été mis en place afin de soigner un état démentiel. Et enfin la note « aucun traitement » renseigne sur le fait que le patient a été admis à l'hôpital sans aucun traitement anti-Alzheimer, et qu'à sa sortie aucune instauration de traitement n'a été effectué. En terme de patients étudiés, on recense : pour 2008, 147 patients ; pour 2010, 176 patients ; et pour 2012, 218 patients. Les résultats ultérieurs seront donc exprimés en % afin de pouvoir les comparer les uns aux autres selon les différentes périodes d'hospitalisation. En plus de comparer les résultats en fonction du temps, on les

distinguera aussi selon l'état plus ou moins avancé de la démence. Pour rappel, la MA se distingue selon plusieurs stades d'évolution grâce au score MMSE (défini précédemment) :

- $3 < \text{MMSE} < 9$: démence sévère,
- $10 < \text{MMSE} < 15$: démence modérément sévère,
- $16 < \text{MMSE} < 20$: démence modérée,
- $21 < \text{MMSE} < 26$: démence légère.

Afin d'apprécier l'évolution des habitudes de prescriptions des médicaments anti-Alzheimer, il nous faut séparer la courbe de la figure 16 ci-dessous en deux parties : d'une part la période 2008-2010 avec peu de changements ; et d'autre part la période 2010-2012 où nous observons une véritable modification des actes de prescription. Rappelons-le c'est en 2011 que la commission de la Transparence de la HAS dévalorise le SMR de ces médicaments, l'évaluant comme faible, cet avis a évidemment un impact sur les prescriptions, mais nous allons voir à quelle mesure.

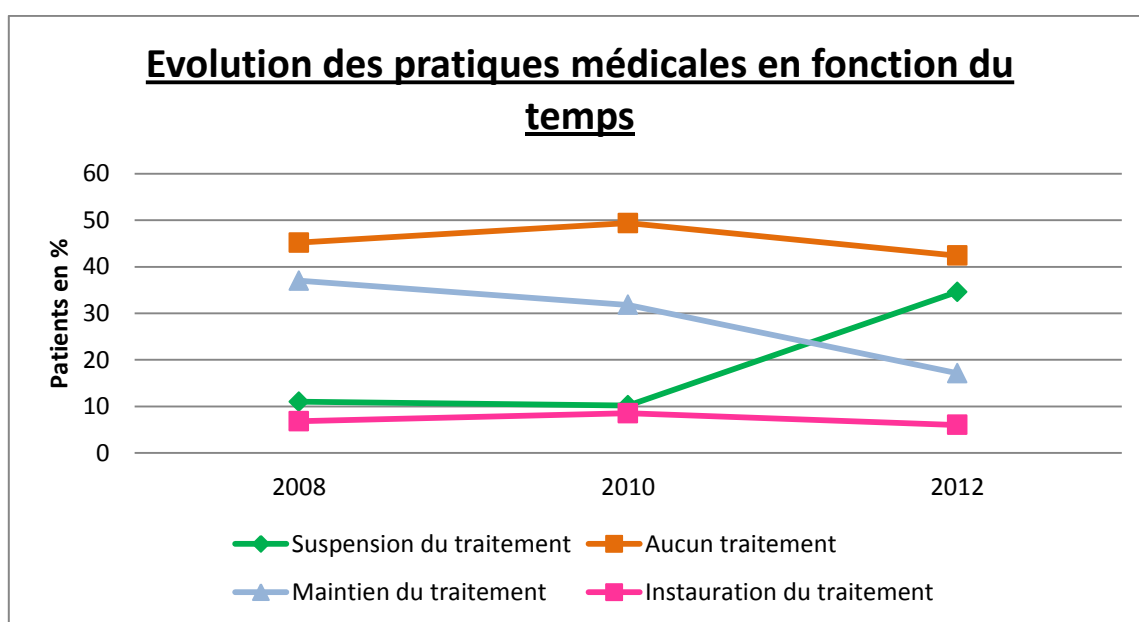


Figure 16 : Evolution des pratiques médicales en fonction du temps au sein du service post-urgences gériatriques de Casselardit

Entre 2008 et 2010, on remarque qu'il y a eu très peu d'évolution dans les pratiques médicales, en effet les spécialistes n'ont pas modifié leurs habitudes de prescription. De façon majoritaire, les patients hospitalisés rentrent et sortent du service sans aucun traitement anti-Alzheimer : cette situation représente 50 % des cas (soit 67 patients en 2008 et 89 en 2010). Par contre plus de 30 % (soit 53 cas en 2008 et 55 en 2010) des hospitalisations se concluent par un maintien du traitement à la sortie du service. Seulement 10 % (soit 16 patients en 2008 et 18 en 2010) des sujets se voient arrêter leur médication anti-Alzheimer au cours de leur séjour, alors que l'instauration de traitement est encore plus rare, représentant uniquement 7 % (soit 10 patients) des cas en 2008 et 8.5 % (soit 15 patients) en 2010.

De 2010 à 2012 nous constatons une inversion de tendance entre les cas de maintien de traitement, qui ne représentent alors plus que 17 % des malades (contre 32 % en 2010), et les cas de suspension de traitement. En effet à partir de 2012, les molécules anti-Alzheimer sont bien moins prescrites : leur suspension varie de 10 % en 2010 à 35 % des cas en 2012 (soit 76 patients), et leur instauration s'affaiblit et correspond à seulement 6 % des sujets (soit 13 patients) en 2012.

	2008	2010	2012
Suspension du traitement	11	10,2	34,6
Aucun traitement	45,2	49,4	42,4
Maintien du traitement	37	31,8	17,1
Instauration du traitement	6,8	8,5	6

Tableau 8 : Evolution des pratiques médicales dans le temps au sein du service post-urgences gériatriques de Casselardit (résultats exprimés en %)

Le plus grand changement en terme de prescription des médicaments ayant une AMM dans le traitement de la MA, s'effectue entre 2010 et 2012 où les médecins deviennent clairement plus réticents à l'utilisation de ces thérapeutiques et à leur maintien au long cours. Les équipes médicales suppriment plus fréquemment les traitements qu'ils ne les maintiennent ; de même il est rare qu'un traitement anti-Alzheimer soit instauré puisqu'il est plus ordinaire que les patients qui rentrent à l'hôpital sans traitement ressortent également sans aucune thérapeutique anti-Alzheimer. Effectivement l'avis de la commission de la Transparence a très

clairement remis en question l'utilisation au long cours de ces produits de santé, elle recommande leur prescription pour six mois renouvelable une fois en cas d'amélioration ou au moins d'un maintien de l'évolution de la pathologie. Il est possible que lors de ces hospitalisations, les spécialistes interrompent le traitement, conformément aux recommandations de la commission. Cet acte est rarement effectué par le médecin généraliste. De plus si nous nous focalisons sur la prévalence d'utilisation des médicaments anti-Alzheimer, en ajoutant les proportions des patients dont le traitement a été maintenu avec celles des malades qui ont initié un traitement anti-Alzheimer au cours de leur hospitalisation, on obtient une prévalence de 43.8% en 2008, 40.3% en 2010 et 23.1% en 2012 des patients ayant été hospitalisés au pôle post-urgences gériatriques. Ceci confirme notre précédente conclusion, les habitudes de prescriptions sont très largement modifiées après 2010, et ce en défaveur des médicaments anti-Alzheimer. Il est intéressant de comparer nos résultats avec ceux des études observationnelles analysées auparavant. Pariente et son équipe[83] observaient une prévalence de 20.3% en 2004 en France, un chiffre bien moins important que ceux retrouvés ici, toutefois l'étude bordelaise incluait uniquement les anti-cholinestérasiques ceci peut donc expliquer pourquoi les résultats de notre thèse sont plus élevés puisqu'ils comprennent aussi la prévalence d'utilisation de la mémantine. Il existe toutefois une autre explication, l'étude bordelaise n'inclut pas uniquement les patients hospitalisés, contrairement à notre travail. Ainsi les patients hospitalisés sont forcément des cas plus lourds puisqu'ils nécessitent plus de soins, ce sont certainement des patients souffrant d'un stade beaucoup plus avancé de la MA.

Afin d'étayer ces informations, nous nous sommes intéressés à la consommation des médicaments anti-Alzheimer par le CHU de Toulouse pour les années 2014, 2015 et 2016. En ce qui concerne les données de 2016, elles sont obtenues par extrapolation à partir des 8 mois de consommation déjà connus à ce jour. Ces informations sont obtenues grâce au système d'information hospitalier (SIH) de Toulouse et sont classées en fonction des unités consommées par principe actif et par année dans le tableau ci-dessous. Ce tableau ne fait pas de distinction entre la forme ou le laboratoire de l'unité consommée, c'est-à-dire que cela peut être des comprimés, des gélules ou bien encore la forme patch transdermique aussi disponible pour la rivastigmine.

	2014	2015	2016
Donépézil	1143	953	897
Galantamine	315	325	299
Rivastigmine	2096	1442	1490
Mémantine	2680	1916	2030
Total	6234	4636	4715

Tableau 9 : Consommation d'unités de médicament anti-Alzheimer au sein du CHU de Toulouse en fonction du temps obtenue grâce au SIH

Ce tableau confirme clairement la tendance évoquée précédemment, à savoir la baisse de consommation des médicaments anti-Alzheimer en milieu hospitalier avec le temps. En effet que ce soit pour les anti-cholinestérasiques ou la mémantine, entre 2014 et 2015 les unités consommées ont nettement diminué, moins 17% pour le donépézil, moins 45% pour la rivastigmine et moins 29% pour la mémantine. Seule la consommation de la galantamine est restée stable avec une augmentation minime de 3%. Par contre entre 2015 et 2016, la baisse de prescription n'est pas aussi marquée, mais rappelons qu'en ce qui concerne 2016 il s'agit de données extrapolées. Au total, les unités de médicaments anti-Alzheimer consommées au sein du CHU de Toulouse en 2014 s'élèvent à 6234 unités, toutefois ce chiffre n'est plus que de 4636 unités en 2015 et 4715 unités en 2016 soit une baisse d'environ 25%. Désormais nous avons une idée des tendances de prescriptions et de leur évolution au cours du temps, il nous faut maintenant les étudier non plus seulement en fonction du temps mais aussi en fonction des différents stades de gravité de la démence afin de savoir si elles sont liées à la gravité des démences ?

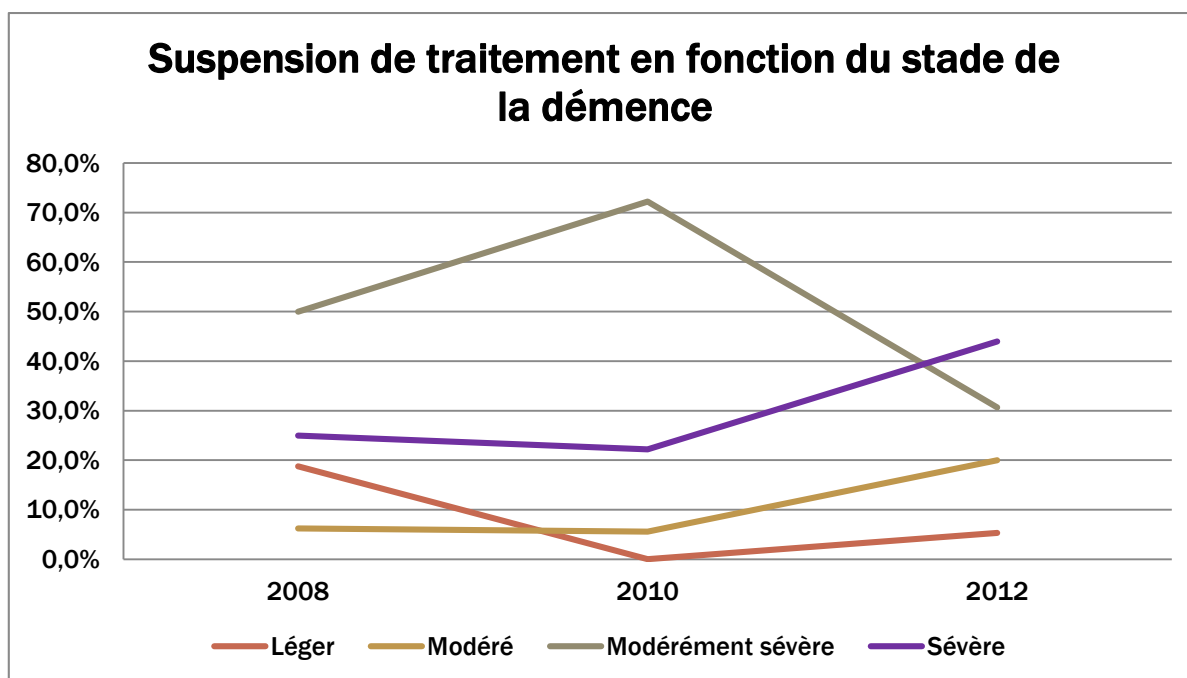


Figure 17 : Evolution des cas de suspension de traitement en fonction des différents stades de sévérité de la démence de type Alzheimer au sein du service post-urgences gériatriques de Casselardit

Pour les années 2008 et 2010, la suspension de traitement est majoritairement effectuée dans les cas de démences modérément sévères, cela représente 50 % (soit 8 cas) des actes pratiqués en 2008 et plus de 70 % (soit 13 cas) en 2010. Par contre en 2012, c'est dans les cas de démences sévères que la suspension de traitement est la plus fréquemment réalisée, elle correspond à 44 % (soit 33 cas) des actes contre seulement 30 % (soit 23 patients) de cas de suspension de traitement pour les stades modérément sévères. La suspension de traitement est rarement pratiquée pour les personnes atteintes de démences légères voire modérés, en 2012 par exemple la suspension de traitement ne représente que 5 % (soit 4 patients) des cas pour déments légers et 20 % (soit 15 patients) pour les stades modérés.

Donc l'équipe médicale peut dans certains cas décider de supprimer les traitements anti-Alzheimer présents à l'entrée d'hospitalisation d'un patient, ceci est accompli majoritairement dans le cas de personnes atteintes de démence modérément sévère et sévère. Toutefois on observe une inversion des tendances entre 2010 et 2012 où les cas de suspension de traitement deviennent plus fréquents pour les démences sévères que pour les démences modérément sévères. Ceci peut

être expliqué par le fait qu'à partir d'un certain degré de sévérité de la maladie, les résultats d'efficacité de ces traitements sont jugés insuffisants, ils ne parviennent plus à ralentir ni à maintenir l'évolution de la maladie qui est déjà très avancée. Ceci lève à nouveau la question de l'efficacité de ces traitements au long cours. De plus, rappelons qu'il n'y a que la mémantine qui possède une AMM pour le dernier stade de sévérité de la MA. Cette tendance devrait se retrouver dans les cas de maintien de traitement (figure 25), où ils seraient plus fréquents de les voir s'appliquer pour les démences légères et modérées, cette logique va-t-elle s'appliquer ?

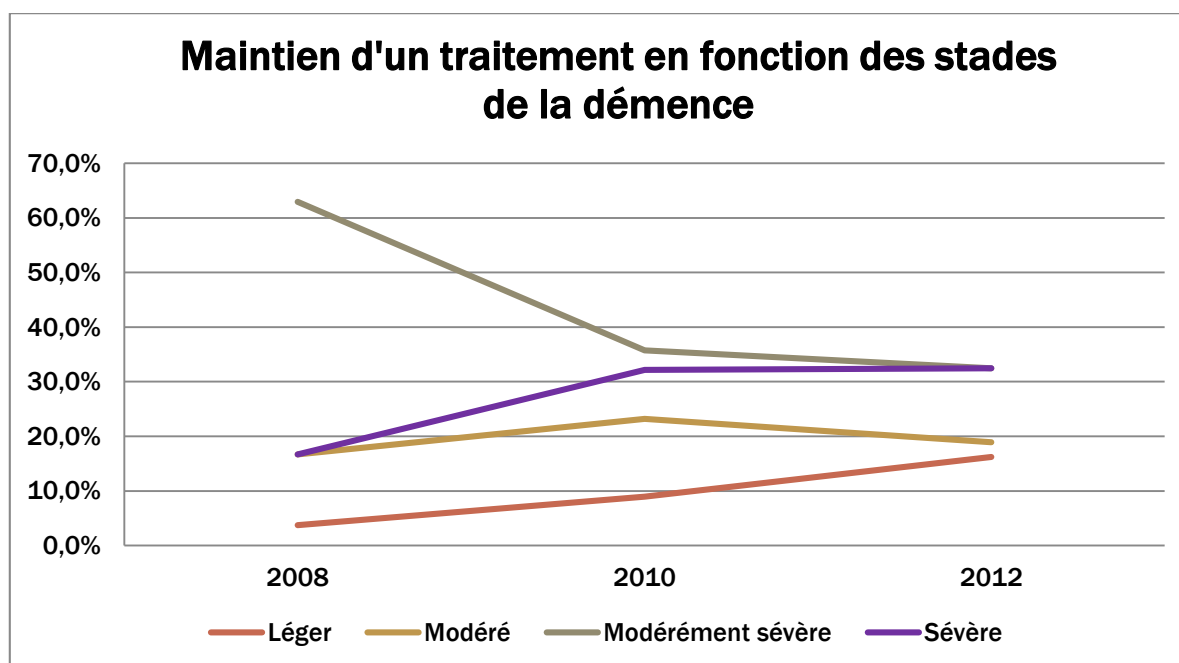


Figure 18 : Evolution des cas de maintien de traitement en fonction des différents stades de sévérité de la démence de type Alzheimer au sein du service post-urgences gériatriques de Casselardit

Ici nous étudions les cas de maintien de traitement entre l'entrée et la sortie d'hospitalisation des personnes démentes, il apparaît clairement qu'avant 2010 c'était pour les démences modérément sévères que l'on maintenait le plus souvent le traitement avec plus de 60 % (soit 34 patients) des cas. Cependant à partir de 2010, la courbe d'incidence décline à 35 % (soit 20 patients) des cas pour n'être plus qu'à

32 % (soit 12 patients) en 2012. Cette évolution des cas de maintien de traitement est aussi retrouvée pour les cas de démences sévères : 16 % (soit 9 patients) en 2008 et 32 % pour les années 2010 et 2012 (soit respectivement 18 et 12 patients). Les cas de maintien de traitement sont beaucoup plus rares dans les cas de démences modérées et légères.

Donc l'équipe médicale choisit de maintenir le traitement anti-Alzheimer antérieur majoritairement dans les cas de démences modérément sévères malgré un fort déclin après 2010, une logique donc inverse à celle vu pour les cas de suspension de traitement. En effet on a vu tout à l'heure que c'était dans les démences modérément sévères, que la suspension de traitement était la plus fréquente mais c'est aussi le cas pour le maintien de traitement : quels sont les critères qui permettent à l'équipe médicale de prendre telle ou telle décision ? En remarque, rappelons qu'un maintien de traitement peut aussi correspondre à un changement de molécule, passer d'un anti-cholinestérasique à la mémantine. Il s'agit d'une situation largement plausible lorsque l'hospitalisation permet de réévaluer le patient et de souvent s'apercevoir que celui-ci est passé à un degré de sévérité ultérieur d'où la nécessité de passer à un traitement à base de mémantine, qui rappelons-le est la seule molécule ayant une AMM dans les cas de démences sévères. Nous allons maintenant nous intéresser aux cas d'instauration de traitement, cette pratique de prescription devrait en toute logique être plus importante chez les patients souffrant de démence légère ou modérée, toutefois cette instauration de traitement devrait être plus rare après 2010.

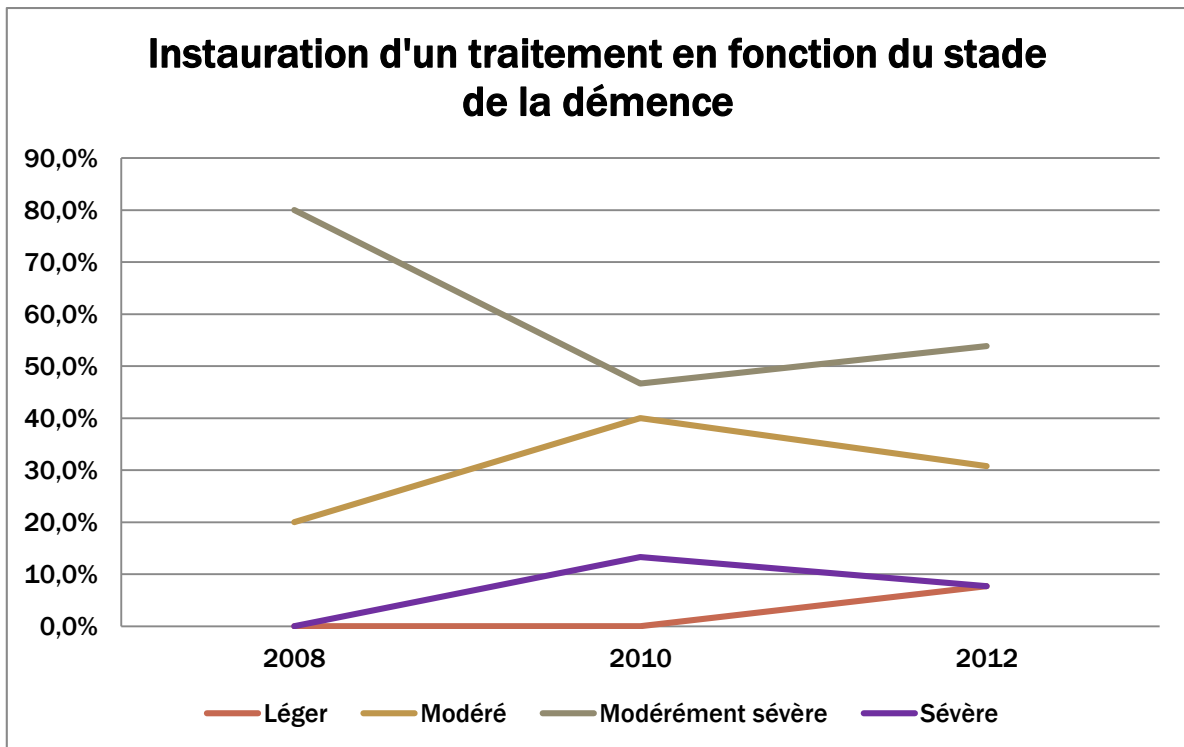


Figure 19 : Evolution des cas d'instauration de traitement en fonction des différents stades de sévérité de la démence de type Alzheimer au sein du service post-urgences gériatriques de Casselardit

La figure 19 ci-dessus se focalise sur la proportion des cas de décisions d'initiation de traitement anti-Alzheimer de l'équipe médicale en fonction de la sévérité de la maladie. Les instaurations de traitement sont majoritairement effectuées chez des personnes atteintes de démences modérément sévères, et ce quel que soit l'année étudiée : 80 % (soit 8 patients) des cas en 2008, moins de 50 % (soit 7 patients) des cas en 2010, et enfin 53 % (soit 7 patients) des cas en 2012. Les cas d'instauration sont fréquents dans le cas de démences modérées, l'incidence de cette situation double entre 2008 et 2010 soit de 20 % (2 patients) à 40 % (5 patients) respectivement. Par contre la courbe décline à partir de 2012 passant à seulement 30% des cas (soit 4 patients). C'est seulement à partir de 2012, qu'on peut observer des cas d'initiation de traitement pour des démences légères : 8 % en 2012. En ce qui concerne les démences sévères, en 2008 il n'y a aucun cas d'initiation de traitement mais en 2010, deux patients se voient instaurer un traitement (13 %) mais on ne remarque plus qu'un seul cas en 2012 (8 %).

Donc l'instauration de traitement se fait toujours majoritairement dans le cas de démences modérément sévères, et ce quel que soient les années étudiées. Toutefois il existe aussi des cas d'initiation de traitement même lors de démences sévères, est-ce une instauration dans le but de traiter des troubles comportementaux et non pas la maladie en elle-même directement ? Et contrairement à ceux qu'on aurait pu penser, les cas d'instauration de traitement sont rares chez les démences légères, peut-être alors que l'initiation de traitement se fait majoritairement en ville et non lors d'une hospitalisation.

Cette étude menée au sein du service de l'hôpital Casselardit de Toulouse qui accueille les patients gériatriques après leur passage aux urgences, a permis de définir clairement l'évolution des pratiques médicales et particulièrement la façon dont sont prescrits ou non les médicaments anti-Alzheimer par les praticiens de ce service spécialistes de la personne âgée. Ces résultats rejoignent ceux obtenus par le système d'information hospitalier, nous renseignant sur la baisse de consommation des quatre principes actifs entre 2014 et 2015, et ce au sein du CHU de Toulouse. Les quatre spécialités concernées (Aricept®, Reminyl®, Exelon®, Ebixa®) sont les seules possédant une AMM dans le traitement de la MA et qui sont disponibles à ce jour sur le marché du médicament, elles sont donc très spécifiques de la pathologie, au contraire des divers anxiolytiques et neuroleptiques pouvant être employés chez des patients déments. Et pourtant on remarque ici que ces spécialistes n'ont pas pour habitude de prescrire ces principes actifs anti-Alzheimer, en effet l'instauration de traitement reste rare même lorsqu'il s'agit de démences débutantes. A défaut d'être initié, le traitement anti-Alzheimer des patients est au mieux maintenu par les médecins lors de leur séjour hospitalier, mais même cette pratique se raréfie avec le temps. Effectivement dès lors que le rapport de commission de l'HAS est apparu en 2011, révélant une forte dévalorisation du SMR et de l'ASMR de ces molécules, les habitudes de prescription se sont modifiées. Il est dès lors bien plus courant d'assister à la suppression d'un traitement à base d'inhibiteurs de l'AchE ou à base de mémantine, plutôt qu'à leur maintien durant l'hospitalisation des patients. On peut penser que cette suspension de traitement se

fait au profit d'autres classes thérapeutiques non spécifiques de la MA, comme les anxiolytiques, visant principalement les troubles psychiatriques et comportementaux des patients. Les thérapeutiques non médicamenteuses peuvent aussi offrir une alternative au traitement médicamenteux symptomatique, et ainsi diminuer leur prescription. Une prise en charge non médicamenteuse recherche principalement à préserver le plus longtemps possible les capacités restantes et ainsi à améliorer la qualité de vie de la personne malade. Les accueils de jour sont des structures jouant un rôle fondamental dans cette prise en charge, ils stimulent les patients par des activités thérapeutiques adaptées et apportent un répit à l'aidant familial. L'art thérapie va permettre d'exploiter les possibilités créatives de la personne malade et l'aider à communiquer, à exprimer ses émotions[86]. Néanmoins, à ce jour les rares essais réalisés dans le domaine des thérapeutiques non médicamenteuses avec une méthodologie comparable à celle utilisée dans les essais médicamenteux n'ont pas permis de documenter leur efficacité[87]. Mais ceci n'empêche pas que cette option soit souvent choisie par les prescripteurs, et quelquefois au détriment des médicaments anti-Alzheimer.

Toutefois le travail réalisé dans cette thèse est limité par le fait qu'aucune distinction ne soit faite entre d'une part les anti-cholinestérasiques et d'autre part la mémantine. Il est donc difficile d'étudier l'évolution des habitudes de prescription en fonction du temps et surtout en fonction des degrés de sévérité de la démence, étant donné que l'AMM de ces molécules limite leur utilisation à travers les stades d'évolution de la pathologie.

Conclusion

La phénoménale incidence de la MA que nous connaissons actuellement, et qui selon les experts va encore progresser dans les années à venir, fait de cette pathologie un problème de santé publique majeur. Effectivement elle représente un fardeau pour les autorités sanitaires, mais elle incarne aussi une importante crainte pour chaque individu. Il est fréquent de rencontrer des patients dits « Alzheimer » ou leur entourage à la pharmacie de ville, par contre il n'est pas aussi fréquent de délivrer une des quatre spécialités anti-Alzheimer disponibles sur le marché du médicament. Pourquoi la consommation de ces médicaments n'est pas proportionnelle au nombre de patients atteints par la pathologie, ce sont les seuls qui sont spécifiques de la MA et pourtant un grand nombre de patients dits « Alzheimer » ne seront jamais traités par aucune des quatre spécialités. Pourquoi des traitements aussi importants dans la prise en charge d'une pathologie aussi grave et fréquente que la MA, ont vu leur taux de remboursement dévalorisé en 2011 par l'HAS. L'Aricept®, le Reminyl®, l'Exelon® et l'Ebixa® ont un rôle central dans le traitement de la MA car ce sont les seuls à en être spécifiques. Leurs mécanismes d'action étudiés au cours de notre formation, donnée par la faculté des sciences pharmaceutiques, étaient pourtant très prometteurs dans la théorie. Le but de ce travail a été de discerner et de comprendre les habitudes et les tendances de prescriptions de ces médicaments anti-Alzheimer par les spécialistes de la pathologie, et connaître les raisons de leur dernière dévalorisation par l'HAS.

Grâce aux nombreuses études cliniques qui se sont consacrées au sujet de la sûreté et de l'efficacité des médicaments anti-Alzheimer, nous avons pu apprécier le très bon profil de tolérance des anti-cholinestérasiques ainsi que celui de la mémantine. En effet les patients tolèrent en général très bien le traitement, mis à part quelques EI digestifs lorsqu'il s'agit des inhibiteurs de l'AchE. Leurs bénéfices respectifs ont aussi largement été démontrés par le biais de ces études, aussi bien dans le domaine cognitif, fonctionnel, comportemental ainsi que l'amélioration de l'état général du patient. Toutefois avec un esprit critique, on s'aperçoit que ces bénéfices au départ très encourageants, manquent en réalité beaucoup de significativité. Effectivement les traitements ne font au mieux que stabiliser le déclin du patient dit « Alzheimer ». Les bienfaits des médicaments anti-Alzheimer sont en réalité très modestes, ils n'ont

pas de véritable répercussion clinique dans l'amélioration de la vie quotidienne du patient, ni dans sa perte d'autonomie, ni dans le retard à l'institutionnalisation. De plus, la proportion des patients répondeurs au traitement est en réalité très faible, donc peu d'efficacité pour peu de patients. Tout cela nous a permis de comprendre l'avis de 2011 de la commission de la transparence de l'HAS, qui a très fortement dévalorisé et en quelque sorte décrédibilisé ces traitements, mais qui a toutefois maintenu le taux de remboursement afin de ne pas pénaliser les patients répondeurs au traitement, tout cela dans un esprit de solidarité nationale. Grâce à notre travail réalisé au sein du service post-urgences gériatriques de l'hôpital Casselardit de Toulouse, notre première impression en pharmacie de ville s'est confirmée pour le milieu hospitalier : la prescription des médicaments anti-Alzheimer n'est pas un acte courant. L'initiation d'un traitement par l'une des deux classes pharmacologiques anti-Alzheimer au cours du séjour hospitalier demeure un acte très rare, la tendance est clairement à la suppression de ces molécules, et ce encore plus après 2011. Le maintien des thérapeutiques durant l'hospitalisation est plausible mais cela ne représente pas la majorité des cas, cela peut s'expliquer sûrement par le manque de données en ce qui concerne l'utilisation au long cours des médicaments anti-Alzheimer. De même les données de consommation des quatre principes actifs anti-Alzheimer par le CHU de Toulouse pour les années 2014, 2015 et 2016 obtenues grâce au système d'information hospitalier, confirment les tendances mises en avant à l'hôpital Casselardit.

Les médicaments anti-Alzheimer sont donc peu prescrits en comparaison aux nombreux cas de MA, et ce à la fois pour les trois inhibiteurs de l'AchE mais aussi pour la mémantine. Et pourtant une récente enquête française[82] menée en 2016, à partir d'un questionnaire diffusé à l'ensemble des médecins exerçants au sein d'un des 28 centres mémoire ressources et recherche (CMRR), a démontré l'utilité des médicaments anti-Alzheimer. En effet parmi les 428 questionnaires exploitables, dont la très grande majorité des répondants sont des médecins hospitaliers (90%), 93.2% d'entre eux déclarent que les médicaments anti-Alzheimer leur sont utiles dans leur pratique clinique. Et si dans l'hypothèse où ces traitements symptomatiques n'étaient plus disponibles, 2 médecins sur 3 estiment que cela aurait un impact négatif sur la qualité des soins apportés aux patients atteints de la MA[82].

En effet plus de 5 ans après leur dernière évaluation, les médicaments anti-Alzheimer devraient d'ici peu être à nouveau soumis à l'appréciation des experts de la commission de la Transparence de l'HAS. Avec cette réévaluation, le risque d'une nouvelle dévalorisation de leur SMR et ASMR respectifs, voire un total déremboursement des quatre spécialités : Aricept®, Reminyl®, Exelon® et Ebixa®. Dans ce cas il n'y aurait alors plus aucun traitement spécifique de la MA disponible sur le marché du médicament et remboursé par la Sécurité Sociale, même lors d'une affection de longue durée, il s'agirait d'une véritable impasse thérapeutique. On peut facilement imaginer la détresse des patients et de leurs proches qui auraient alors l'impression de devoir vivre avec leur maladie sans espoir que le milieu médical puisse leur venir en aide. Certains malades pourraient aisément se fourvoyer en assimilant le déremboursement des spécialités anti-Alzheimer à un abandon des autorités de santé publique, et qu'ils sont désormais seuls face à leur maladie. Il s'agirait alors de patients non médicalisés, c'est-à-dire non suivis par leur médecin, perdant alors tous les bénéfices des thérapeutiques non médicamenteuses aujourd'hui mises en place (ateliers mémoire, ergothérapie, art-thérapie, ...). Ces thérapeutiques constituent une alternative à l'approche médicamenteuse symptomatique, elles ont pour but de limiter les effets du déclin cognitif provoqué par la MA, et ce en stimulant le patient sur ses capacités encore préservées de la maladie. De même la sensibilisation sur la dénutrition de la personne âgée démente serait alors impossible, puisque le patient et son entourage serait rarement en contact avec le milieu médicalisé afin de recevoir les bonnes informations. Et surtout la prévention et le dépistage de la MA seraient alors anecdotiques, en effet pourquoi aller consulter son médecin lors d'un léger trouble de la mémoire puisqu'on sait qu'aucun traitement n'est efficace.

En conclusion, les médicaments anti-Alzheimer ont une efficacité au mieux modeste, mais bien inférieure à ceux que les autorités de santé, les médecins, les patients et leurs proches attendent de leur traitement. En effet face à une maladie aussi invalidante que la MA, les espoirs sont très grands en ce qui concerne les thérapeutiques spécifiques de la pathologie. C'est pour cela que les praticiens optent fréquemment pour des traitements non spécifiques de la MA, comme les anxiolytiques et les neuroleptiques, dans le but de calmer en grande partie les troubles comportementaux des patients et ainsi soulager son entourage. Toutefois

les médicaments anti-Alzheimer sont très importants pour le patient, et cela au-delà de leur efficacité, ils jouent un rôle clé dans la médicalisation du malade. Ce sont en partie grâce à eux, que le patient ou ses proches poussent la porte du cabinet de leur généraliste lorsqu'ils ressentent un problème. Pour la conscience populaire, les inhibiteurs de l'AchE et la mémantine incarnent l'espoir d'une accalmie des symptômes. Et c'est éventuellement au moyen de ces médicaments anti-Alzheimer, que le premier contact peut être établi entre le patient et les soins médicalisés, lui permettant ainsi de nombreuses possibilités et alternatives à l'encadrement de sa démence, et ce au-delà des médicaments.

Bibliographie

- [1] N. Herrmann, K. L. Lanctôt, D. B. Hogan, « Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012 », *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 5, n° Suppl 1, p. S5, juill. 2013.
- [2] « Inserm Alzheimer » Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer>. [Consulté le: 13-oct-2014].
- [3] « Association pour la Recherche sur Alzheimer Chiffres et Prévalence Archives - Association pour la Recherche sur Alzheimer ». Disponible sur: <http://alzheimer-recherche.org/category/maladie-alzheimer/chiffres-et-prevalence/>. [Consulté le: 16-oct-2016].
- [4] « Marseille (13) - Bouches-du-Rhône - toutes-les-villes ». Disponible sur: <http://www.toutes-les-villes.com/13/marseille.html>. [Consulté le: 13-oct-2014].
- [5] « Les chiffres | France Alzheimer | Union Nationale des Associations France Alzheimer ». Disponible sur: <http://www.francealzheimer.org/comprendre-maladie/chiffres/692>. [Consulté le: 13-oct-2014].
- [6] « Qu'est-ce que la maladie d'Alzheimer ? - ameli-santé ». Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/maladie-dalzheimer/definition-maladie-alzheimer.html>. [Consulté le: 13-oct-2014].
- [7] « Épidémiologie | Fondation Plan Alzheimer ». Disponible sur: <http://www.fondation-alzheimer.org> [Consulté le: 13-oct-2014].
- [8] « Les démences vasculaire et mixte | France Alzheimer | Union Nationale des Associations France Alzheimer ». Disponible sur: <http://www.francealzheimer.org> [Consulté le: 13-oct-2014].
- [9] R. Mayeux et Y. Stern, « Epidemiology of Alzheimer Disease », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 2, n° 8, p. a006239, janv. 2012.
- [10] « Insee - Population - Évolution de l'espérance de vie à divers âges ». Disponible sur: <http://www.insee.fr> [Consulté le: 13-oct-2014].

- [11] Compas, « L'espérance de vie baisse en 2015 », 22-janv-2016. Disponible sur: <http://www.observationsociete.fr> [Consulté le: 16-oct-2016].
- [12] « Hypothèses physiopathologiques | Fondation Plan Alzheimer ». Disponible sur: <http://www.fondation-alzheimer.org>. [Consulté le: 15-oct-2014].
- [13] A. Serrano-Pozo, M. P. Frosch, E. Masliah, et B. T. Hyman, « Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 1, n° 1, sept. 2011.
- [14] « Alzheimer's Medical Illustrations ». Disponible sur: http://www.brightfocus.org/alzheimers/about/understanding/medical_illustrations.html. [Consulté le: 17-oct-2014].
- [15] « LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! » Disponible sur: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_08/d_08_m/d_08_m_alz/d_08_m_alz.html. [Consulté le: 17-oct-2014].
- [16] A. Butterfield et C. Pocernich, « The Glutamatergic System and Alzheimer's Disease », *CNS Drugs*, vol. 17, n° 9, p. 641-652, 2003.
- [17] D. Butterfield, J. Drake, et C. Pocernich, « Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid beta-peptide », *Trends Mol Med*, n° 7, p. 548-554, 2001.
- [18] « Alzheimer : mécanismes ». Disponible sur: <http://users.skynet.be/alzheimer/mecanismes.html>. [Consulté le: 17-oct-2014].
- [19] « Electrical Signals of Nerve Cells - ESIL_2010_Cours_4ter.pdf ».
- [20] W. J. Hendelman, *Atlas de neuroanatomie fonctionnelle: Première édition française*. University of Ottawa Press, 2013.
- [21] D. Prvulovic, H. Hampel, et J. Pantel, « Galantamine for Alzheimer's disease », *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 6, n° 3, p. 345-354, janv. 2010.
- [22] A. V. Terry et J. J. Buccafusco, « The Cholinergic Hypothesis of Age and Alzheimer's Disease-Related Cognitive Deficits: Recent Challenges and Their Implications for Novel Drug Development », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 306, n° 3, p. 821-827, janv. 2003.

- [23] Z. Guan, X. Zhang, R. Ravid, et A. Nordberg, « Decreased protein levels of nicotinic receptor subunits in the hippocampus and temporal cortex of patients with Alzheimer's disease », n° 74, p. 237-43, 2000.
- [24] S. Sonkusare, C. Kaul, et P. Ramarao, « Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders—memantine, a new hope », *Pharmacol. Res.*, n° 51, p. 1-17, janv. 2005.
- [25] E. KRAVITZ, J. SCHMEIDLER, et M. SCHNAIDER, « Cognitive decline and dementia in the oldest-old », *Clin. Gerontol.*, vol. 3, n° 4, 2012.
- [26] R. Tarawneh et D. Holtzman, « The Clinical Problem of Symptomatic Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 1, n° 1, 2012.
- [27] « Clinique - symptomatologie diagnostic | Fondation Plan Alzheimer ». Disponible sur: <http://www.fondation-alzheimer.org/content/clinique-symptomatologie-diagnostic>. [Consulté le: 24-oct-2014].
- [28] HAS, « Recommandation de bonnes pratiques, Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge ». déc-2011.
- [29] « Gagner deux ans sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. » Disponible sur: <http://www.arpd-idf.org/652+gagner-deux-ans-sur-le-diagnostic-de-la-maladie-dalzheimer.html>. [Consulté le: 03-nov-2014].
- [30] J. Grutzendler et J. Morris, « Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease », *Springer Int. Publ.*, vol. 61, n° 1, p. 41-52, janv. 2001.
- [31] M. J. Knapp, D. S. Knopman, P. R. Solomon, W. W. Pendlebury, C. S. Davis, et S. I. Gracon, « A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group », *JAMA*, vol. 271, n° 13, p. 985-991, avr. 1994.
- [32] N. Tavassoli, A. Sommet, M. Lapeyre-Mestre, B. Haleh, et J.-L. Montastruc, « Drug Interactions with Cholinesterase Inhibitors An Analysis of the French Pharmacovigilance Database and a Comparison of Two National Drug Formularies (Vidal, British National Formulary) », *Springer Int. Publ. - Drug Saf.*, vol. 30, n° 11, p. 1063-1071, nov. 2007.

- [33] P. S. Aisen, J. Cummings, et L. S. Schneider, « Symptomatic and Nonamyloid/Tau Based Pharmacologic Treatment for Alzheimer Disease », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 2, n° 3, mars 2012.
- [34] C. G. Parsons, W. Danysz, A. Dekundy, et I. Pulte, « Memantine and Cholinesterase Inhibitors: Complementary Mechanisms in the Treatment of Alzheimer's Disease », *Neurotox. Res.*, vol. 24, n° 3, p. 358-369, 2013.
- [35] « Les différents traitements », *TPE Alzheimer*. Disponible sur: <http://tpe1ere-alzheimer.eclablog.net/les-differents-traitements-p307997>. [Consulté le: 26-nov-2014].
- [36] N. Okamura *et al.*, « In vivo visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 65, n° 4, p. 472-479, avr. 2008.
- [37] S. D. Angelantonio, G. Bernardi, et N. B. Mercuri, « Donepezil modulates nicotinic receptors of substantia nigra dopaminergic neurones », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 141, n° 4, p. 644-652, févr. 2004.
- [38] T. Darreh-Shori et V. Jelic, « Safety and tolerability of transdermal and oral rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia », *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 9, n° 1, p. 167-176, 2010.
- [39] « Vidal.fr - La base de données en ligne des prescripteurs libéraux ». Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>. [Consulté le: 31-mai-2016].
- [40] « Synthèse d'avis de la commission de la transparence de l'Exelon 13.3mg patch transdermique, décembre 2013 ».
- [41] « Alz193-Herrmann.indd - alzrt201.pdf ».
- [42] S. Rogers, M. Farlow, R. Doody, R. Mohs, et L. Friedhoff, « A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group », *NEUROLOGY*, vol. 50, n° 1, p. 136-145, janv. 1998.
- [43] H. Feldman, S. Gauthier, J. Hecker, B. Vellas, P. Subbiah, et E. Whalen, « A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease », *NEUROLOGY*, vol. 57, p. 613-620, déc. 2001.

- [44] AD 2000 collaborative group, « Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial », *Lancet J.*, vol. 363, p. 2105-2115, juin 2004.
- [45] S. Gillette-Guyonnet *et al.*, « Outcome of Alzheimer's Disease : Potential Impact of Cholinesterase Inhibitors », *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 61, n° 5, p. 516-520, janv. 2006.
- [46] R. A. Hansen, G. Gartlehner, A. P. Webb, L. C. Morgan, C. G. Moore, et D. E. Jonas, « Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis », *Clin. Interv. Aging*, vol. 3, n° 2, p. 211-225, juin 2008.
- [47] M. Rösler *et al.*, « Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial », *BMJ*, vol. 318, n° 7184, p. 633-640, mars 1999.
- [48] G. K. Wilcock, S. Lilienfeld, et E. Gaens, « Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial », *BMJ*, vol. 321, n° 7274, p. 1445, déc. 2000.
- [49] R. Raschetti, M. Maggini, G. Sorrentino, N. Martini, B. Caffari, et N. Vanacore, « A cohort study of effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease », *Eur. J. Clin. Pharmacol. - Springer J.*, n° 61, p. 361-368, juill. 2005.
- [50] « La lecture critique des méta-analyses ». Disponible sur: <http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique/metaanalyse/texte2.htm>. [Consulté le: 27-mars-2015].
- [51] R. Bullock *et al.*, « Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period », *Curr Med Res Opin*, vol. 21, n° 8, p. 1317-27, août 2005.
- [52] « commission_transparence_2014_v4.pdf ».
- [53] « Synthèse du rapport d'évaluation de l'HAS des médicaments anti-Alzheimer juin 2007 ». .
- [54] « RAPPORT-EVALUATION_MDC_ALZHEIMER_19-10-2011-rapport_d_evaluation_mdc_alzheimer_-_ct_2011.pdf ».

- [55] « Prescrire - Tous les articles en Une Maladie d'Alzheimer : une efficacité très modeste et transitoire des anticholinestérasiques au prix de troubles cardiaques graves, 1er novembre 2012 ». Disponible sur: <http://www.prescrire.org>. [Consulté le: 20-janv-2015].
- [56] O. Hanon et G. Berrut, « Tolérance cardiovasculaire des anticholinestérasiques », *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, vol. 14, 2016.
- [57] D. Kim, R. Brown, E. Ding, D. Kiel, et S. Berry, « Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events : meta-analysis of randomized controlled trials », *J Am Geriatr Soc*, n° 59, p. 1019-1031, 2011.
- [58] T. B. Ali, T. R. Schleret, B. M. Reilly, W. Y. Chen, et R. Abagyan, « Adverse Effects of Cholinesterase Inhibitors in Dementia, According to the Pharmacovigilance Databases of the United-States and Canada », *PLoS ONE*, vol. 10, n° 12, déc. 2015.
- [59] P. Nordström, « The use of cholinesterase inhibitors and the risk of myocardial infarction and death: a nationwide cohort study in subjects with Alzheimer's disease », n° 34, p. 2585-2591, 2013.
- [60] « Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments - Anticholinergiques.pdf ».
- [61] N. Herrmann, A. Li, et K. Lanctôt, « Memantine in dementia: A review of the current evidence », *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 12, n° 5, p. 787-800, avr. 2011.
- [62] F. Clerici, N. Vanacore, A. Elia, S. Spila, et S. Pomati, « Memantine in Moderately-Severe- to-Severe Alzheimer's Disease : a Postmarketing Surveillance Study », *Drug Aging*, vol. 26, n° 4, p. 321-332, 2009.
- [63] K. McKeage, « Memantine: A review of its use in moderate to severe Alzheimer's disease », *Adis Drug Eval.*, vol. 23, n° 10, p. 881-897, févr. 2009.
- [64] P. Dantao, Y. Xinrui, et Z. Rui, « Memantine hydrochloride in the treatment of dementia subtypes », *J. Clin. Neurosci.*, vol. 20, p. 1482-1485, sept. 2013.
- [65] B. Reisberg, R. Doody, et A. Stoffleer, « Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, p. 1333-1341, avr. 2003.

- [66] Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al, « Memantine treatment in patients with moderate to severe alzheimer disease already receiving donepezil: A randomized controlled trial », *JAMA*, vol. 291, n° 3, p. 317-324, janv. 2004.
- [67] P. Calabrese, U. Essner« Memantine in Clinical Practice : Results of an Observational Study », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 24, n° 2, p. 111-117, 2007.
- [68] B. Winblad, J. Roy, et Y. Wirth, « Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 24, n° 1, p. 20-27, févr. 2007.
- [69] R. Doody, P. Tariot, E. Pfeiffer, J. Olin, et S. Graham, « Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease », *Alzheimers Dement.*, vol. 3, p. 7-17, janv. 2007.
- [70] B. Rive, S. Gauthier, S. Costello, C. Marre, et C. François, « Synthesis and Comparison of the Meta-Analyses Evaluating the Efficacy of Memantine in Moderate to Severe Stages of Alzheimer's Disease », *CNS Drugs*, vol. 27, n° 7, p. 573-582, juill. 2013.
- [71] E. Peskind *et al.*, « Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. », *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 14, n° 8, p. 704-715, août 2006.
- [72] S. Matsunaga, T. Kishi, et N. Iwata, « Memantine monotherapy for Alzheimer's disease : a systematic review and meta-analysis », *PloS one*, vol. 10, 2015.
- [73] B. Reisberg, R. Doody, A. Stoffleer, F. Schmitt, et S. Ferris, « A 24-Week Open-Label Extension Study of Memantine in Moderate to Severe Alzheimer Disease », *Arch. Neurol.*, vol. 63, n° 1, p. 49-54, janv. 2006.
- [74] A. Gallini, A. Sommet, et J.-L. Montastruc, « Does memantine induce bradycardia : A study in the French Pharmacovigilance Database », *Pharmacoepidemiol. DRUG Saf.*, vol. 17, n° 9, p. 877-881, 2008.
- [75] S. Babai, P. Auriche, et H. Le-Louët, « Comparison of adverse drug reactions with donepezil versus memantine: analysis of the French Pharmacovigilance Database », *Pharmacovigil.-Thérapie*, vol. 65, n° 3, p. 255-259, juin 2010.

- [76] R. Jones, A. Bayer, F. Inglis, A. Barker, et R. Phul, « Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease », *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 22, n° 3, p. 258-262, mars 2007.
- [77] G. Hsiung et H. Feldman, « Pharmacological treatment in moderate-to-severe Alzheimer's disease », *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 9, n° 15, p. 2575-2582, 2008.
- [78] A. Porsteinsson, G. Grossberg, J. Mintzer, et J. Olin, « Memantine Treatment in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease Already Receiving a Cholinesterase Inhibitor: A Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled Trial », *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 5, p. 83-89, 2008.
- [79] R. Howard, R. McShane, J. Lindesay, C. Ritchie, A. Baldwin, et R. Barber, « Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, p. 893-903, 2012.
- [80] R. Jones *et al.*, « DOMINO-AD protocol: donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease – a multicentre RCT », *Trials*, vol. 10, p. 57, juill. 2009.
- [81] I. Molino, L. Colucci, A. Fasanaro, E. Traini, et F. Amenta, « Efficacy of Memantine, Donepezil, or Their Association in Moderate-Severe Alzheimer's Disease: A Review of Clinical Trials », *Sci. World J.*, vol. 925702, 2013.
- [82] C. Hommet, J. Novella, S. Auriacombe, et M. Verceletto, « Les traitements symptomatiques dans la MA en 2016 : à partir des Centres mémoire ressources recherche (CMRR) en France », *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, vol. 14, n° 3, p. 274-86, 2016.
- [83] A. Pariente, C. Helmer, Y. Merliere, et N. Moore, « Prevalence of cholinesterase inhibitors in subjects with dementia in Europe. », *Pharmacoepidemiol. DRUG Saf.*, n° 17, p. 665-60, juill. 2008.
- [84] H. Taipale, A. Tanskanen, M. Koponen, A.-M. Tolppanen, J. Tiihonen, et S. Hartikainen, « Antidementia drug use among community-dwelling individuals with Alzheimer's disease in Finland: a nationwide register-based study », *Int. Clin. Psychopharmacol.*, vol. 29, n° 4, p. 216-223, juill. 2014.

- [85] L. Mucha, S. Shaohung Wang, B. Cuffel, et T. McRae, « Comparison of Cholinesterase Inhibitor Utilization Patterns and Associated Health Care Costs in Alzheimer's Disease », *J Manag Care Pharm*, vol. 14, n° 5, p. 451-61, juin 2008.
- [86] « Les approches thérapeutiques non médicamenteuses - Les approches therapeutiques non medicamenteuses.pdf ».
- [87] H. Amieva, P. Robert, A. Grandoulier, C. Meillon, J. De Rotrou, et S. Andrieu, « Group and individual cognitive therapies in Alzheimer's disease : the ETNA3 randomized trial. », *Int Psychogeriatr IPA*, n° 28, p. 707-17, 2016.

Annexe 1 : Echelle d'Activités Instrumentales de la Vie Courante (IADL)

Capacité à ...

Cocher puis relier les points pour visualiser l'évolution :

A – ... Utiliser le téléphone			
1 – De sa propre initiative, cherche et compose les numéros	☐	☐	☐
2 – Compose un petit nombre de numéros bien connus	☐	☐	☐
3 – Répond au téléphone mais n'appelle pas	☐	☐	☐
4 – Incapable d'utiliser le téléphone	☐	☐	☐
B – ... Faire les courses			
1 – Fait les courses de façon indépendante	☐	☐	☐
2 – Fait seulement les petits achats tout seul	☐	☐	☐
3 – A besoin d'être accompagné quelque soit la course	☐	☐	☐
4 – Totalement incapable de faire les courses	☐	☐	☐
C – ... Préparer les repas			
1 – Prévois, prépare et sert les repas de façon indépendante	☐	☐	☐
2 – Prépare les repas si on lui fournit les ingrédients	☐	☐	☐
3 – Est capable de réchauffer les petits plats préparés	☐	☐	☐
4 – A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas	☐	☐	☐
D – ... Entretenir le domicile			
1 – Entretiens seul la maison avec une aide occasionnelle pour les gros travaux	☐	☐	☐
2 – Ne fait que les travaux d'entretien quotidiens	☐	☐	☐
3 – Fais les petits travaux sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant	☐	☐	☐
4 – A besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien du domicile	☐	☐	☐
5 – Ne participe pas du tout à l'entretien du domicile	☐	☐	☐
E – ... Faire la lessive			
1 – Fait toute sa lessive perso. ou la porte lui-même au pressing	☐	☐	☐
2 – Lave les petites affaires	☐	☐	☐
3 – Toute la lessive doit être faite par d'autres	☐	☐	☐
F – ... Utiliser les moyens de transport			
1 – Peut voyager seul et de façon indépendante	☐	☐	☐
2 – Peut se déplacer seul en taxi ou par autobus	☐	☐	☐
3 – Peut prendre les transports en commun s'il est accompagné	☐	☐	☐
4 – Transport limité au taxi ou à la voiture avec accompagnement	☐	☐	☐
5 – Ne se déplace pas du tout	☐	☐	☐
G – ... Prendre les médicaments			
1 – S'occupe lui-même de la prise (dosage et horaire)	☐	☐	☐
2 – Peut les prendre par lui même s'ils sont préparés à l'avance	☐	☐	☐
3 – Incapable de les prendre de lui-même	☐	☐	☐
H – ... Gérer son budget			
1 – Totalement autonome (fait des chèques, paye ses factures,...)	☐	☐	☐
2 – Se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer à long terme	☐	☐	☐
3 – Incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour	☐	☐	☐

Annexe 2 : Echelle d'autonomie (ADL)

ECHELLE A.D.L		Nom
		Prénom
		Date
		Score
Hygiène Corporelle	Autonome Aide partielle Dépendant	1 ½ 0
Habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais besoin d'aide pour se chausser. Dépendant	1 ½ 0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite. Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller. Ne peut aller aux toilettes seul	1 ½ 0
Locomotion	Autonomie A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant) Grabataire	1 ½ 0
Continence	Continent Incontinence occasionnelle Incontinent	1 ½ 0
Repas	Se sert et mange seul Aide pour se servir, couper le viande ou peler un fruit Dépendant	1 ½ 0

Total = /6

Annexe 3 : Test Mini Mental State Examination (MMSE)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.

Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?

2. En quelle saison ?

3. En quel mois ?

4. Quel jour du mois ?

5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*

7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?

8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**

9. Dans quelle province ou région est située ce département ?

10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare

Citron

Fauteuil

12. Fleur

ou

Clé

ou

Tulipe

13. Porte

Ballon

Canard

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

14.

93

15.

86

16.

79

17.

72

18.

65

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

11. Cigare

Citron

Fauteuil

12. Fleur

ou

Clé

ou

Tulipe

13. Porte

Ballon

Canard

Langage

/ 8

Montrer un crayon.

22. Quel est le nom de cet objet ?*

Montrer votre montre.

23. Quel est le nom de cet objet ?**

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

Annexe 4 : Définitions des différents scores d'efficacité employés lors des études cliniques

ADAS-cog : L'ADAS-cog est un test neuropsychologique utilisé dans les cas de MA, afin d'évaluer la sévérité des troubles cognitifs du patient de façon à connaître quel est le domaine le plus affecté par la pathologie : la mémoire, le langage, l'orientation, la raison ou la praxie (mouvements volontaires de base dans le but d'accomplir une tâche donnée). Il se compose de 11 items, le score du patient peut aller de 0 à 70, les scores les plus bas signent un faible dysfonctionnement alors que les plus hauts scores sont synonymes d'une atteinte sévère des capacités cognitives du malade[42].

ADCS-ADL : L'ADCS-ADL est un questionnaire permettant de mesurer le niveau d'autonomie du malade souffrant de la MA. Ce formulaire est rempli par l'intermédiaire du soignant principal du patient (et non du patient lui-même), il comporte 42 items mais il peut aussi être réduit à 23 (ADCS-ADL23) ou à 19 (ADCS-ADL19) pour les démences les plus évoluées. Chaque item consiste en une série de questions permettant de déterminer si le patient est autonome ou incapable de réaliser une activité de la vie quotidienne comme la marche, l'habillement, la toilette, la continence, les repas ainsi que l'utilisation du téléphone et les interactions sociales. Le score ADCS-ADL est compris entre 0 et 54, les résultats les plus élevés reflètent des capacités fonctionnelles conservées malgré la pathologie[65].

BADLS : Il s'agit d'un questionnaire constitué de 20 items, permettant d'évaluer les capacités fonctionnelles du patient, grâce aux réponses données par l'aidant principal tout comme le score ADCS-ADL. Toutefois le score BADLS est spécifiquement destiné à l'évaluation des patients atteints d'une démence légère. Pour chaque tâche de la vie quotidienne concernée, le patient n'obtient aucun point s'il est capable d'effectuer cette tâche seul, un seul point si des instructions sont indispensables à la bonne réalisation de cette tâche et il reçoit deux points s'il est

incapable de réaliser l'activité malgré les directives de l'aidant. Le score BADLS est compris entre 0 et 60, le patient récoltant le plus haut score signifie que ses capacités fonctionnelles sont très affectées par la pathologie, et inversement pour celui obtenant le plus faible score[44].

CIBIC –Plus : Le CIBIC-Plus est souvent utilisé afin d'évaluer l'impact des différents médicaments anti-Alzheimer sur l'état général du patient dément en comparaison avec une évaluation antérieure, en effet ce test ne mesure pas le fonctionnement global du patient à un instant t mais il permet d'apprécier les changements et les évolutions. Il prend en compte l'entretien du soignant ainsi que celui du patient lui-même. Il évalue à la fois la cognition (par le biais du soignant), les capacités fonctionnelles (par l'interview du patient) et les troubles comportementaux (grâce au patient et au soignant). Les résultats varient entre 1 (marquante amélioration de l'état général du patient) et 7 (détérioration de l'état global du patient)[65].

GHQ 30 : Le GHQ est un questionnaire comportant 30 items (et qui peut aussi être réduit à 12 items GHQ 12) et visant à évaluer le bien-être psychologique du soignant ou de l'aidant, dans le cas d'un patient dit « Alzheimer ». Pour chaque question, l'aidant renseigne sur la fréquence des troubles psychologiques qu'il subit : il obtient 1 point s'il n'est jamais confronté à une telle situation, 2 points si c'est de temps en temps, 3 points si c'est souvent et 4 points si c'est presque toujours. Le score GHQ est compris entre 0 et 30, un score élevé est synonyme d'un bien-être psychologique médiocre[44].

NOSGER : L'échelle NOSGER est un outil d'évaluation développé en Suisse, il s'agit d'une appréciation externe, réalisée par le personnel soignant, de l'état général des patients déments. Ce test se révèle très utile pour les études cliniques pharmaceutiques en psychogériatrie. Il est aussi dit que le score global du NOSGER reflète la charge en soins. Il contient 30 items qui relèvent de la mémoire, les activités instrumentales de la vie quotidienne, l'humeur, la socialisation du patient

ainsi que les éventuels comportements perturbateurs. Les réponses se font selon la fréquence d'apparition des troubles[67].

NPI : Le score NPI est destiné à évaluer la fréquence et la gravité des symptômes comportementaux des patients atteints de démence. Il comporte 12 items renseignés uniquement par le soignant ou l'aidant principal du patient, le score global peut varier entre 0 et 144. Ici les scores les plus élevés représentent les symptômes les plus importants, et à l'inverse un score faible est synonyme de faibles troubles psychologiques et comportementaux[66].

SIB : Le SIB est un questionnaire comportant 40 items, ayant pour but d'évaluer les fonctions cognitives du patient dit Alzheimer et notamment lorsqu'il s'agit de patients souffrants des stades les plus évolués de la pathologie (contrairement au score ADAS réservé aux stades les plus légers de la MA). Il évalue la mémoire, l'orientation, le langage, la concentration, la raison ainsi que les praxies et les interactions sociales du patient. Le score SIB est compris entre 0 et 100, en sachant que les résultats se rapprochant de 100 révèlent des capacités cognitives conservées[66].

Les médicaments anti-Alzheimer : efficacité et évolution de leur prescription au CHU de Toulouse

RESUME

L'arsenal thérapeutique spécifique de la MA disponible à ce jour est limité, d'une part les anti-cholinestérasiques (donépézil, rivastigmine et galantamine) et d'autre part l'antagoniste glutamaergique (mémantine). Les études cliniques ayant permis leur mise sur le marché, n'ont pu démontrer des bénéfices que très modestes et manquants de significativité. C'est ainsi qu'en 2011, leurs SMR et ASMR furent fortement dévalorisés, avec la remise en question de leur efficacité clinique et leur utilisation au long cours. Nous avons alors analysé les taux de prescription des quatre molécules, chez des patients déments, au cours de leur hospitalisation au sein du service post-urgences gériatriques de l'hôpital Casselardit de Toulouse ; et ce pour 2008, 2010 et 2012 afin de présenter l'évolution au cours du temps des habitudes de prescription : instauration, maintien ou suspension de traitement.

Medicines of the Alzheimer disease: efficiency and evolution of their prescription in the CHU of Toulouse

SUMMARY

The AD special therapeutic arsenal available today is limited, on the one hand cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine and galantamine) and on the other hand the antagonist glutamaergic (memantine). Clinical studies allowing to be launched on the market could only prove very modest benefits being deficient in significativity. In that way in 2011 their GMS (Given medical service) and IGMS (Improvement of given medical service) were strongly devalorized with their clinical efficiency and long-standing use called in question again. The prescription rates of the four molecules were then analysed for patients with dementia when hospitalized inside the geriatric post-emergency service of the Toulouse Casselardit hospital; and for 2008, 2010 and 2012 in order to show how the prescription habits run in the course of time : to found, maintain or suspend the treatment.

Discipline administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : maladie d'Alzheimer, anti-cholinestérasiques, mémantine, efficacité, profil d'effets indésirables, prescription, CHU Toulouse

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des sciences pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex

Directeur de thèse : Monsieur Philippe Cestac