

## BON USAGE DU MÉDICAMENT

# Place des médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer

En tenant compte des données récentes de la littérature et après avoir consulté plusieurs experts, la commission de la transparence de la HAS a estimé que le service médical rendu\* par les médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer était faible. Elle a aussi considéré que l'on ne pouvait plus attribuer un progrès thérapeutique à ces produits dans la prise en charge de la maladie (ASMR V\*\*). Ce document présente les réponses apportées par la commission aux questions soulevées par l'utilisation de ces médicaments dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.

## 1. Quels sont ces médicaments et quelles sont leurs indications ?

Plusieurs spécialités ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer

- Elles sont remboursables à 100 % dans le cadre de l'ALD 15 « Maladie d'Alzheimer et autres démences ».

Les anticholinestérasiques : Aricept® (donépézil), Exelon® (rivastigmine) et Reminyl®/Reminyl® LP (galantamine)

- Ils ont l'AMM **aux stades léger, modéré et modérément sévère** de la maladie.

Ebixa® (mémantine)

- C'est le seul médicament qui ait l'AMM **au stade sévère** de la maladie d'Alzheimer.
- Elle a aussi l'AMM (comme les anticholinestérasiques) **aux stades modéré et modérément sévère**.
- En revanche, elle n'a **pas d'AMM au stade léger**.

**Le mécanisme d'action de ces médicaments ne préjuge pas de leur efficacité clinique ; il ne doit pas être l'argument justifiant la prescription**

- Le donépézil, la galantamine et la rivastigmine bloquent la dégradation par la cholinestérase de l'acétylcholine cérébrale, neurotransmetteur dont la production diminue chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer.
- La mémantine est un inhibiteur des récepteurs NMDA du glutamate, neurotransmetteur dont la libération excessive pourrait jouer un rôle dans la dégénérescence neuronale.
- Ces mécanismes d'action ne se traduisent pas par des différences d'efficacité clinique, ni par un effet synergique en cas d'association.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt clinique en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

## 2. Que peut-on attendre de ces médicaments ?

Une efficacité très minime, inconstante et limitée dans le temps

Leur rapport efficacité/effets indésirables est faible

### ■ Leur efficacité n'a été établie que par rapport au placebo.

#### ▶ Les effets sont symptomatiques et de faible taille.

Ils n'ont été mis en évidence qu'à **court terme** (avec un recul moyen de 6 mois) chez près des deux tiers des patients inclus dans les études. Ils ont été confirmés dans plusieurs méta-analyses.

Ces effets ont été observés du stade léger au stade modérément sévère avec les anticholinestérasiques, et du stade modéré au stade sévère avec la mémantine. L'efficacité symptomatique des quatre principes actifs apparaît du même ordre dans le cadre de leurs indications.

#### ▶ Sur les troubles de la cognition, les effets sont établis par rapport au placebo avec :

- 1 à 4 points sur l'échelle ADAS-cog (qui compte 70 points) ;
- 0,3 à 1,5 point sur le MMSE (dont la cotation va de 0 à 30) ;
- 4 à 5 points sur l'échelle ADCS-ADL-sev adaptée aux formes sévères (et dont la cotation va de 0 à 54).

#### ▶ Sur les troubles du comportement, la quantité d'effet est moins bien établie.

L'effet, mis en évidence en comparaison au placebo et après 6 mois de traitement, est de l'ordre de 2 à 3 points à l'échelle NPI, dont le score varie de 0 à 144 points.

#### ▶ Sur les activités de la vie quotidienne, un retentissement a été mis en évidence, mais il n'est pas quantifiable.

#### ▶ L'effet établi porte donc essentiellement sur les troubles cognitifs. Mais il est de faible taille et sa pertinence clinique est discutable.

### ■ Ces médicaments sont associés à **un risque d'effets indésirables graves ou susceptibles d'altérer la qualité de vie et/ou de nécessiter l'arrêt du traitement.**

Il peut s'agir de troubles digestifs (diarrhée, vomissements), de troubles cardiovasculaires (bradycardie, syncopes avec les anticholinestérasiques, hypertension artérielle avec la mémantine), de troubles neuropsychiatriques (vertiges, confusion mentale).

**Ce risque d'effets indésirables augmente avec la durée du traitement.**

### ■ Les interactions avec de nombreux médicaments sont d'autant plus préoccupantes que ces patients âgés sont très souvent polymédiqués.

Leur impact en pratique quotidienne sur la morbidité, la qualité de vie et le fardeau de l'aidant reste à démontrer

### ■ La question de la transposabilité en pratique courante du faible bénéfice établi par les études se pose.

En effet, le plus souvent, ces médicaments n'ont été évalués que dans le cadre d'essais cliniques ayant sélectionné des patients particulièrement bien surveillés, avec peu ou pas de comorbidités et dont la participation à ces essais était conditionnée par la présence d'un aidant.

### ■ Par ailleurs, près de 80 % des patients (sur environ 850 000) vivent à domicile. On estime que 70 % des conjoints et 49 % des enfants passent plus de 6 heures par jour à prendre en charge le malade. L'impact sur les proches est aussi bien d'ordre psychologique (troubles du sommeil, dépression) que physique (surmortalité chez les aidants) et financier – c'est le fardeau de l'aidant.

**Les données disponibles ne montrent pas de bénéfice de ces médicaments sur le fardeau de l'aidant.**

## L'efficacité de ces médicaments n'a pas été évaluée au long cours

- La durée de la plupart des études démontrant l'efficacité de ces médicaments était limitée à 6 mois (seules deux études ont été effectuées sur une durée plus longue, jusqu'à 2 ans, mais leur faiblesse méthodologique rend leurs résultats non démonstratifs), alors que le traitement peut être prescrit pendant plus de 2 ans. Les études de suivi en ouvert, bien que menées sur des périodes dépassant un an, ne permettent pas de démontrer l'existence d'un bénéfice au-delà d'un an de traitement.
- Il n'existe pas de donnée établissant un intérêt thérapeutique à long terme.

## Ils ne peuvent enrayer la progression de la maladie

- Il n'est pas établi que ces médicaments ralentissent le passage à un stade de sévérité supérieur, ni chez l'ensemble des patients, ni chez les patients « déclineurs rapides ».
- Il n'est pas non plus établi que ces médicaments retardent le placement des patients en institution spécialisée.
- Les données disponibles ne montrent pas d'impact sur la mortalité.

## La prise en charge des patients ne peut et ne doit pas se limiter à la prescription de médicaments

- L'intérêt de ces médicaments en termes de santé publique (progression de la maladie, institutionnalisation, fardeau de l'aidant, etc.) n'est pas établi.
- Cependant, selon des experts, la prescription des médicaments puis le suivi du traitement seraient des éléments favorisant la mise en route et l'entretien d'une prise en charge thérapeutique médico-psycho-sociale à long terme, ainsi que l'accompagnement personnalisé des patients. Mais une telle amélioration n'a pas été démontrée.
- La prise en charge nécessite une coordination avec les acteurs sociaux et le rôle des aidants familiaux est essentiel.
- Elle requiert de la part des soignants des compétences spécifiques, notamment de savoir réagir face aux troubles du comportement. Si la prescription de psychotropes peut parfois être justifiée, elle doit être aussi courte que possible.
- Des traitements non médicamenteux peuvent aussi être envisagés.

### Cependant, une prise en charge de ces médicaments par la solidarité nationale reste justifiée

- Ils restent les seuls à avoir l'AMM dans la maladie d'Alzheimer, affection fréquente, grave et invalidante.
- Leurs effets symptomatiques, bien que faibles, sont démontrés à court terme, essentiellement sur les troubles cognitifs.

### Chez certains patients, un faible bénéfice clinique peut être observé à court terme avec ces médicaments

- En effet, bien que l'évolution de la maladie d'Alzheimer vers la perte d'autonomie reste inexorable, il est possible, de stabiliser pour un temps les troubles cognitifs, voire comportementaux, chez les patients répondeurs à ces médicaments. Ces effets, imprévisibles, pourraient avoir, chez ces patients, un retentissement favorable sur leurs activités quotidiennes. Cependant, il est actuellement impossible d'identifier *a priori* les patients répondeurs.
- L'intérêt thérapeutique de ces médicaments est considéré comme « faible ». Cependant, dans le souci de ne pas priver les patients répondeurs de l'éventuel bénéfice clinique observé à court terme, il reste suffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

### 3. En pratique quotidienne, comment utiliser au mieux ces médicaments ?

#### Doit-on commencer le traitement médicamenteux au stade léger ?

- Diagnostiquer une maladie d'Alzheimer à un stade précoce induit très souvent une demande de traitement de la part du patient et de son entourage.
- La démonstration de l'efficacité des anticholinestérasiques au stade léger de la maladie (score MMSE compris entre 21 et 26) repose sur les résultats d'une seule étude randomisée réalisée spécifiquement chez des patients à ce stade. Cette étude a comparé l'efficacité du donépézil à celle d'un placebo après 6 mois de traitement. Un bénéfice modeste a été mis en évidence chez les seuls patients tolérant 10 mg/j de donépézil. Cette étude seule ne permet pas de conclure définitivement à l'intérêt de commencer le traitement médicamenteux au stade léger.
- Les autres études comparatives randomisées ayant permis l'octroi de l'AMM aux anticholinestérasiques chez les patients au stade léger ont porté sur des populations composées de patients à différents stades de la maladie.
- La mémantine n'a pas d'AMM en France à ce stade.
- D'autres travaux spécifiques au stade léger sont nécessaires pour valider cette stratégie thérapeutique.

#### Quel médicament prescrire aux stades léger, modéré et modérément sévère, si la décision de traiter est prise ?

- **Un anticholinestérasique** (donépézil, galantamine ou rivastigmine) peut être utilisé en première intention. Il n'y a pas d'argument pour privilégier l'un des produits de cette classe plutôt qu'un autre, y compris en termes de tolérance. L'intérêt de la rivastigmine sous forme de dispositif transdermique (patch) par rapport à la voie orale est discutable, car il existe un risque de mésusage responsable d'un surdosage aux conséquences parfois graves (crise cholinergique : nausées, vomissements, diarrhée, hypotension, hallucinations, faiblesse musculaire avec risque d'atteinte des muscles respiratoires, etc.). En cas d'intolérance à l'un des anticholinestérasiques, le remplacement par un autre peut être proposé.
- **La mémantine** peut être une alternative aux anticholinestérasiques **aux stades modéré et modérément sévère** en première intention, ou, en cas d'intolérance, en deuxième intention. Cependant, au stade modéré, son efficacité est moins bien établie que celle des anticholinestérasiques et sa place est discutée par les experts.
- Lorsque l'état des patients nécessite leur **institutionnalisation**, l'intérêt de ces médicaments n'est pas établi.

#### Quel médicament prescrire au stade sévère ?

- Seule **la mémantine** a l'AMM en France au stade sévère de la maladie mais le bénéfice attendu est très limité.

## Y a-t-il un intérêt à associer deux de ces médicaments ?

- **L'intérêt d'associer deux anticholinestérasiques ou l'un des anticholinestérasiques et la mémantine n'est pas démontré.**
- Deux études cliniques randomisées ont comparé les effets de l'association donépézil + mémantine à ceux de la poursuite d'une monothérapie par donépézil. Elles n'ont pas établi l'intérêt de cette association.

## Quelle est la posologie à utiliser ?

- **Le donépézil** est supérieur au placebo à la posologie de 5 mg/j. La différence d'efficacité entre 5 et 10 mg/j est apparue faible dans la méta-analyse des études cliniques.
- **La rivastigmine** en gélules est supérieure au placebo aux posologies de 6 mg/j et de 12 mg/j. La dose initiale, de 3 mg, n'est pas efficace.  
En dispositif transdermique, la posologie initiale est de 4,6 mg/24 h. Après 4 semaines, si cette posologie est bien tolérée, elle est augmentée à 9,5 mg/24 h, qui est la posologie d'entretien.
- **La galantamine** est supérieure au placebo à la posologie de 16 mg/j. La dose initiale, de 8 mg, n'est pas efficace. Le plus souvent, les études ont utilisé la posologie de 24 mg/j, mais celle-ci n'apparaît pas plus efficace que 16 mg/j.
- **La mémantine** est supérieure au placebo à la posologie de 20 mg/j.  
En cas d'insuffisance rénale sévère, la posologie indiquée par l'AMM est cependant de 10 mg/j. Mais on ignore l'efficacité de cette posologie.  
En cas d'insuffisance rénale modérée, la posologie indiquée est de 10 mg/j, mais si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, elle pourra être augmentée jusqu'à 20 mg/j.

### Règles administratives de prescription

- La prescription initiale annuelle est actuellement réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie.
- Ces médicaments sont soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.

## Quelles sont les conditions de la poursuite du traitement par ces médicaments ?

### ■ Il faut envisager l'arrêt du traitement :

- en cas d'effets indésirables graves ou altérant la qualité de vie ;
- en cas d'interaction médicamenteuse gênante ;
- ou si l'état du patient s'aggrave nettement.

### ■ Au delà de 6 mois, la poursuite du traitement doit faire l'objet d'une réévaluation attentive. L'évaluation de l'efficacité concerne plusieurs domaines : fonctionnement intellectuel (y compris la mémoire), humeur, comportement, interaction sociale, autonomie pour les activités de la vie quotidienne, etc.

#### ▶ Le traitement peut être renouvelé une fois, pour 6 mois :

- **s'il apparaît efficace** (par exemple, objectivation d'une stabilisation ou au moins d'un ralentissement du déclin cognitif) ;
- **et en l'absence d'effets indésirables** graves et/ou altérant la qualité de vie.

### ■ Au-delà d'un an, une nouvelle réévaluation est nécessaire, compte tenu de l'absence d'études au long cours démontrant l'efficacité de ces médicaments et du fait que les effets indésirables préoccupants sont d'autant plus fréquents que le traitement est prolongé.

#### ▶ La poursuite du traitement peut être décidée, en concertation avec l'aidant et, si possible, avec le patient :

- **dans le cadre d'une réunion pluridisciplinaire** associant médecin traitant, gériatre et/ou neurologue ou psychiatre, en relation (le cas échéant) avec le réseau de soins prenant en charge le patient, etc. ;
- **et dans la mesure où l'efficacité et la bonne tolérance ont été maintenues.**



Validé par la Commission de la transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, du rapport de la HAS (qui s'appuie sur l'ensemble des données de la littérature publiées jusqu'en mai 2011 et sur l'avis d'experts) et de l'ensemble des avis de la transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Mars 2012