

Les médicaments de la maladie d'Alzheimer à visée symptomatique en pratique quotidienne

Compte tenu de la gravité de la maladie d'Alzheimer, de l'enjeu de santé publique qu'elle représente et des débats suscités par des rapports publiés à l'étranger, la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé a réévalué en 2007 les quatre médicaments indiqués (et remboursés) dans le traitement de la maladie d'Alzheimer : donépézil (Aricept[®]), galantamine (Reminyl[®] et Reminyl[®] LP), rivastigmine (Exelon[®]) et mémantine (Ebixa[®]). L'objectif de la HAS était de fournir aux praticiens une évaluation synthétique et scientifiquement fiable du bénéfice clinique que les patients retirent de ces médicaments.

LES MÉDICAMENTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Les médicaments dits anticholinestérasiques, donépézil (Aricept[®]), galantamine (Reminyl[®] et Reminyl[®] LP) et rivastigmine (Exelon[®]), dans le traitement des formes légères à modérément sévères¹ (réévaluation)².

- Les études disponibles sont de relativement bonne qualité méthodologique. Cependant, elles comportent des pourcentages importants de sorties d'étude, de l'ordre de 20 à 30 %. Ces sorties d'étude réduisent la pertinence des résultats. La durée des études a été, le plus souvent, limitée à 6 mois. Seules deux études ont eu des durées de suivi de 1 à 2 ans (donépézil, rivastigmine). L'existence d'un éventuel effet à long terme n'a donc pas été établie, alors que ces médicaments sont *a priori* prescrits de manière prolongée, plusieurs mois à plusieurs années, et que le risque d'arrêt de traitement est élevé.

Dans la majorité des études, l'évaluation de l'efficacité a porté sur des critères intermédiaires, représentés par l'évolution de scores sur différentes échelles. Le grand nombre d'échelles utilisées rend difficile l'interprétation globale des résultats. De plus, ces échelles posent des problèmes métrologiques, de mise en œuvre pratique et de pertinence clinique.

1. La rivastigmine orale est aussi indiquée dans le traitement des formes légères à modérément sévères de démence chez les patients avec une maladie de Parkinson idiopathique.
2. Concernant la rivastigmine, c'est sa forme orale qui a fait l'objet de cette réévaluation. Ce médicament existe désormais aussi sous forme de dispositif transdermique.

- Une efficacité a été mise en évidence dans les domaines de la cognition et de l'impression clinique globale. Cette efficacité s'accompagne d'un retentissement sur les activités de la vie quotidienne (données plus limitées) et d'un effet possible mais mal établi sur les troubles du comportement.
 - L'efficacité de ces médicaments apparaît dose-dépendante. Seul le donépézil a démontré une efficacité à la posologie minimale recommandée par l'AMM (5 mg/j).
 - La taille des effets observés est modeste : de l'ordre de 1 à 4 points d'ADAS-Cog (qui varie entre 0 et 70), entre 0,3 et 1,5 de MMSE (qui varie entre 0 et 30), entre 0,3 et 1 point de NPI (qui varie entre 0 et 144) et, chez les patients les plus sévères, entre 4 et 5 points d'ADCS-ADL-sev (qui varie entre 0 et 54 pour l'échelle à 19 items adaptée aux formes sévères).
 - En raison des limites de ces échelles et de la taille modeste des effets observés, le bénéfice clinique apporté aux patients par ces médicaments apparaît très difficile à préciser. La seule étude ayant utilisé comme critère principal d'efficacité un critère clinique (étude AD 2000) ne permet pas de conclure.
- D'une manière générale, aucune donnée clinique fiable ne permet de hiérarchiser les médicaments anticholinestérasiques entre eux.
La comparaison des résultats des méta-analyses de chacun de ces médicaments contre placebo serait méthodologiquement hasardeuse.
- Le profil de tolérance des anticholinestérasiques est en général bon et globalement similaire.
Les troubles digestifs constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Ils peuvent entraîner un arrêt du traitement. Avec le donépézil, ces troubles ont été moins nombreux sous 5 mg/j que sous 10 mg/j, alors qu'une efficacité a été démontrée dès 5 mg/j.

La mémantine (Ebixa®) dans le traitement des formes modérément sévères à sévères (réévaluation) et des formes modérées (extension d'indication).

- La mémantine a d'abord été indiquée dans les formes modérément sévères à sévères de maladie d'Alzheimer.
 - Chez les patients ayant une forme modérément sévère ($MMSE \leq 15$) à sévère ($MMSE < 10$) de la maladie d'Alzheimer, après 24 à 28 semaines de traitement, des effets statistiquement significatifs en faveur de la mémantine à la posologie de 20 mg/j ont été mis en évidence dans plusieurs domaines (cognition et retentissement sur les activités de la vie quotidienne notamment) par rapport au placebo. De plus, la fréquence de survenue de nouveaux épisodes d'agitation a été plus faible chez les patients traités par mémantine que chez ceux sous placebo ; mais aucune différence n'a été notée chez les patients déjà agités. La quantité d'effet observée par rapport au placebo est apparue faible à modeste selon les méta-analyses.
 - La mémantine a été bien tolérée.
 - En l'absence d'étude comparative, il n'est pas possible de situer l'apport de la mémantine en comparaison aux médicaments anticholinestérasiques au stade modérément sévère.
 - La mémantine est le seul médicament indiqué au stade sévère de la maladie.

- Ce médicament est maintenant également indiqué dans les formes modérées.
 - L'efficacité et la tolérance de la mémantine dans les formes modérées ont été évaluées dans trois études cliniques randomisées contre placebo, deux réalisées en monothérapie et une en association au donépézil. L'évaluation a porté sur une période de traitement ne dépassant pas 6 mois.

La mémantine a été plus efficace que le placebo sur la cognition et l'impression clinique globale dans une seule de ces études. Dans la méta-analyse Cochrane, cet effet est qualifié de « marginal » sur l'évolution des troubles cognitifs et à l'évaluation globale. Aucun impact sur le comportement des patients et l'évaluation fonctionnelle de leurs activités dans la vie quotidienne n'a été observé.
 - L'efficacité de la mémantine paraît du même ordre de grandeur que celle des médicaments anticholinestérasiques dans cette indication. La réalisation d'une étude clinique comparant l'efficacité et les effets indésirables de la mémantine à ceux d'un médicament anticholinestérasique (donépézil, galantamine, rivastigmine) aurait été possible, éthique et utile. D'autant que l'intérêt d'associer la mémantine à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase n'a pas été établi à ce stade de sévérité de la maladie, au vu des résultats de l'étude MD-12.
 - Selon les conclusions de plusieurs rapports récents (SIGN 2006, NICE 2006 et méta-analyses Cochrane 2006), la prescription de la mémantine chez les patients à ce stade de sévérité de la maladie (en dehors de protocoles de recherche) n'est pas préconisée.

PLACE DES MÉDICAMENTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Les médicaments actuels (donépézil, galantamine, rivastigmine et mémantine) sont un des éléments de la prise en charge médicale, mais aussi psychologique et sociale du patient et de son entourage.

- Ces médicaments ont démontré un effet sur certains symptômes cognitifs et non cognitifs de la maladie d'Alzheimer à court terme (6 mois dans la majorité des études). Dans les études cliniques, environ un tiers des patients tirent un bénéfice du traitement par un anticholinestérasique ou par la mémantine. Mais la définition de la réponse thérapeutique n'est pas consensuelle. Par ailleurs, la capacité de ces médicaments à ralentir la progression de la maladie, d'une part, à réduire ou à limiter la prescription des psychotropes (notamment des neuroleptiques), d'autre part, n'est pas établie.
- À l'heure actuelle, seuls les gériatres, neurologues et psychiatres ainsi que les généralistes capacitaires en gériatrie ont le droit de faire une primo-prescription. Les médecins généralistes sont habilités à renouveler la prescription pendant un an ; au terme de cette période, un spécialiste doit réévaluer son bien-fondé.

L'utilisation de ces médicaments est largement empirique. Peu d'études cliniques ont comparé différentes stratégies.

- Aux stades léger, modéré et modérément sévère de la maladie, une monothérapie par un anticholinestérasique (donépézil, galantamine ou rivastigmine) peut être envisagée en première intention. En cas d'intolérance à l'un des anticholinestérasiques, le remplacement par un autre peut être proposé.
- Aux stades modéré et modérément sévère, la mémantine peut représenter une alternative aux anticholinestérasiques chez certains patients. Cependant, au stade modéré de la maladie, son efficacité est moins bien établie que celle des anticholinestérasiques et sa place est discutée par les experts.
- Au stade sévère de la maladie, seule la mémantine est actuellement indiquée en France. Néanmoins, selon certains experts, la poursuite d'un anticholinestérasique bien toléré est envisageable.

Médicaments \ Stade	Léger	Modéré	Modérément sévère	Sévère
Donépézil (Aricept®)*	•	•	•	
Galantamine (Reminyl® et Reminyl® LP)*	•	•	•	
Rivastigmine (Exelon® et Exelon® dispositif transdermique)*	•	•	•	
Mémantine (Ebixa®)		•	•	•

* Médicaments anticholinestérasiques

- L'intérêt de l'association de la mémantine à un anticholinestérasique (bithérapie) n'est pas démontré.
- La question de l'arrêt des médicaments ne fait pas l'objet d'un consensus. Selon certains experts, un arrêt définitif est à envisager en cas d'intolérance ou chez les patients ayant atteint un stade très sévère de la maladie d'Alzheimer. Les modalités de l'arrêt sont elles aussi discutées.
- La prescription de psychotropes (antidépresseurs ou antipsychotiques) pour le traitement des troubles de l'humeur et du comportement se justifie chez certains patients. On ignore cependant ce que devient l'efficacité des médicaments anti-Alzheimer lors de l'administration de ces psychotropes.

La prescription de médicaments n'est qu'un des éléments de la stratégie de prise en charge des patients. Le rôle des « aidants familiaux » est essentiel.

- Dans le domaine cognitif, des interventions non médicamenteuses : ateliers mémoire, ergothérapie, art-thérapie... sont utiles au patient. Elles stimulent les capacités qui lui restent en vue d'améliorer sa qualité de vie.
- Soixante pour cent des personnes atteintes sont actuellement à la charge des familles. Les « aidants familiaux » contribuent notamment au soulagement et au réconfort des patients et à leur maintien dans leur cadre de vie habituel. Ils peuvent aussi participer à l'évaluation de l'effet des médicaments.

La consultation de prescription des anti-Alzheimer doit être l'occasion de coordonner les interventions de l'ensemble des acteurs médicaux, paramédicaux et sociaux pour une prise en charge globale du patient et le soutien de ses « aidants familiaux ».

CONCLUSIONS

- Compte tenu de la gravité de la maladie d'Alzheimer et du possible rôle structurant du médicament dans la prise en charge globale de cette maladie, la Commission de la Transparence considère que, malgré un rapport efficacité/effets indésirables modeste, **la prise en charge par la collectivité reste justifiée** (service médical rendu* considéré comme important) :
 - pour les anticholinestérasiques (donépézil, galantamine, rivastigmine) aux stades léger, modéré et modérément sévère de la maladie d'Alzheimer ;
 - et pour la mémantine aux stades modéré, modérément sévère et sévère.
- Les données cliniques disponibles et l'expérience en vie réelle acquise avec les quatre médicaments réévalués ne permettent pas de les différencier en termes d'efficacité ni de tolérance dans leurs différentes indications. C'est pourquoi la Commission considère que le progrès thérapeutique représenté par les médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ne peut plus être défini que dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie.

Ainsi, **l'amélioration du service médical rendu** est mineure (ASMR IV) dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie :**

- pour les anticholinestérasiques (donépézil, galantamine, rivastigmine) aux stades léger, modéré et modérément sévère de la maladie d'Alzheimer ;
- et pour la mémantine aux stades modéré, modérément sévère et sévère.

* 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 cet intérêt clinique, 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 ».

COÛTS DE TRAITEMENT JOURNALIER DES MÉDICAMENTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Médicament	Coût de traitement journalier (CTJ) au 1/12/08
Aricept® (donépézil) (28 cp pelliculés)	2,88 € (5 ou 10 mg par jour)
Reminyl® (galantamine) (56 cp pelliculés)	2,72 ou 3,22 € (16 ou 24 mg par jour)
Reminyl® LP (galantamine) (28 gélules)	2,72 ou 3,22 € (16 ou 24 mg par jour)
Exelon® (rivastigmine) (56 gélules)	1,49 ou 2,99 € (6 ou 12 mg par jour)
Exelon® dispositif transdermique (rivastigmine) (30 DTD)	2,97 € (4,6 ou 9,5 mg par jour)
Ebixa® (mémantine) (56 cp pelliculés)	1,59 ou 3,17 € (10 ou 20 mg par jour)

La galantamine, la rivastigmine et la mémantine sont également disponibles sous forme de solution buvable.

- La prescription doit observer dans tous les cas la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

Sources

- Cette évaluation a été effectuée en fonction des connaissances acquises et des données les plus récentes, à partir d'une recherche bibliographique et des réflexions d'un groupe de 14 experts composé de médecins de différentes spécialités. Elle a concerné les effets des médicaments sur les troubles de la cognition et du comportement, leur traduction dans les activités de la vie quotidienne et leur impact sur la qualité de vie, la perte d'autonomie et le maintien à domicile (institutionnalisation retardée). Ces effets ont été envisagés tant du point de vue du patient que des soignants et des aidants.
- Les principales sources bibliographiques utilisées ont été les méta-analyses Cochrane :
 - Birks J, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; Issue 1.
 - Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; Issue 1.
 - Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000; Issue 4.
 - Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; Issue 1.
 - McShane R, Aersa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; Issue 2.

