

## **ANNEXE II**

# **DONNEES SUR LES CONDITIONS D'UTILISATION ET L'IMPACT DE SANTE PUBLIQUE DES MEDICAMENTS INDIQUES DANS LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**

## SOMMAIRE

I.	Introduction .....	3
II.	Méthodologie.....	3
III.	Descriptions des conditions d'utilisation .....	4
A.	Données générales.....	4
1.	Données GERS .....	4
2.	Données IMS.....	4
3.	Données de la Banque Nationale Alzheimer .....	4
4.	Données CNAMTS .....	5
5.	Données du Régime Social des Indépendants (RSI) .....	6
6.	Autres données.....	7
B.	Données sur la persistance.....	9
C.	Données sur les associations aux psychotropes.....	11
D.	Données sur les associations potentialisant le risque iatrogène.....	14
E.	Données par médicament.....	14
1.	Pour le donépézil .....	14
2.	Pour la rivastigmine .....	15
3.	Pour la galantamine .....	17
4.	Pour la mémantine.....	17
IV.	Données en conditions réelles d'utilisation sur l'impact des traitements sur les critères de santé publique .....	18
A.	Efficacité en pratique courante.....	18
B.	Effet structurant .....	20
C.	Impact sur la qualité de vie du patient.....	20
D.	Conséquences de l'arrêt du traitement sur les fonctions cognitives .....	20
E.	Impact sur la charge et la qualité de vie de l'aidant.....	20
F.	Impact sur l'organisation des soins (hospitalisations, institutionnalisation) .....	21
G.	Impact sur la mortalité.....	22
V.	Conclusion.....	23
A.	Sur les données d'utilisation .....	23
B.	Sur l'impact des médicaments sur les critères de sante publique .....	23
VI.	Intérêt de santé publique rendu .....	24
	Rappels.....	24

## I. Introduction

Dans le cadre de la deuxième réévaluation des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer (MA) une synthèse des données d'utilisation des médicaments indiqués dans la MA<sup>1</sup> a été réalisée, sur le même modèle que celui qui a été suivi pour la première réévaluation de 2007.

Actuellement, les traitements médicamenteux ayant obtenu une AMM dans la MA sont :

- les inhibiteurs de la cholinestérase (IChE), tel le donépézil, la rivastigmine et la galantamine<sup>2</sup>, indiqués **dans les formes légères à modérément sévères** de la MA. Ces formes correspondent aux sujets présentant un score MMSE > 10 points et/ou un score CDR (échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne) de niveau 1 ou 2.
- la mémantine indiquée **dans les formes modérément sévères à sévères**<sup>3</sup>.

La prescription initiale annuelle de ces médicaments est réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du DESC de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale et titulaires de la capacité en gériatrie.

## II. Méthodologie

Les données considérées pour cette évaluation ont inclus les données présentées par chacun des laboratoires concernés et les données issues d'une recherche bibliographique. Cette recherche a été limitée aux publications en langue anglaise et française. Elle a porté sur la période de janvier 2007 à avril 2011. Une veille a été réalisée jusqu'en août 2011.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature francophone : la base de données de la Banque de Données en Santé Publique, la base nationale des thèses SUDOC ;
- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie, économie, éthique, réglementation, etc. (selon les thèmes).

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Pour les données sur les conditions d'utilisation en pratique courante, n'ont été retenues que les données françaises. Pour l'impact de santé publique, la recherche a été étendue aux données internationales en langue anglaise.

---

<sup>1</sup> Cette synthèse a été réalisée par Clarisse Joachim, interne de Santé Publique, Sophie Stamenkovic (HAS, UMEPI) et Stéphanie Leclerc pour les données de la base LPD.

<sup>2</sup> Le premier inhibiteur de l'acétylcholinestérase ayant reçu une AMM dans le traitement symptomatique de la MA a été la tacrine (Cognex®) en 1994. Avec l'apparition des IChE de seconde génération (donépézil en 1998, puis rivastigmine et galantamine), mieux tolérés et ne nécessitant pas de contrôle biologique, la tacrine a été retirée du marché en 2004.

<sup>3</sup> L'indication officielle ne le précise pas, mais l'avis de la Commission de la transparence du 04/12/2002 indique que « les formes modérément sévères et sévères de la MA correspondent à des sujets dont le score MMSE est compris entre 3 et 15. »

Pour l'ensemble des sources consultées et des références présentées dans les dossiers des laboratoires, n'ont été retenues que les sources dont la méthodologie était suffisamment détaillée et dont les résultats étaient exploitables.

N'ont pas été retenus :

- les abstracts, les diaporamas ou les posters issus de congrès compte tenu de la difficulté d'appréciation de la qualité méthodologique de ces études.
- les études dont le sujet ne correspondaient pas directement à des données en pratique courante sur les médicaments et dans la maladie d'Alzheimer
- pour les études d'impact en conditions réelles d'utilisation, les études en dehors du champ des recommandations (bithérapie notamment) ou sur du court terme
- les études présentant des biais importants ne permettant pas l'utilisation des résultats (faibles effectifs, nombre de perdus de vue importants).

### **III. Descriptions des conditions d'utilisation**

#### **A. Données générales**

##### **1. Données GERS**

Ces données montrent que le donépézil 5 mg et 10 mg comprimé (boîte de 28) et la mémantine 10 mg (boîte de 56) et 20 mg (boîte de 28) restent les spécialités les plus vendues avec respectivement 1 065 107 et 1 169 088 unités vendues entre mai 2010 et avril 2011. Globalement, le nombre d'unités reste stable. Il peut être noté une augmentation des ventes de rivastigmine dispositif transdermique (284 766 unités vendues du dosage à 9,5 mg/24 heures entre mai 2009 et avril 2010 et 383 449 l'année suivante).

##### **2. Données IMS**

Les données IMS (en Cumul Mobile Annuel à Mai 2011) montrent que les généralistes sont les plus gros prescripteurs (84,6% des prescriptions) ; les neurologues représentant 15% des prescriptions et les autres spécialités (cardiologues, gastro-entérologues) 0,36%.

Par rapport à l'année précédente, les prescriptions des médicaments spécifiques de la MA ont diminué (-5,8% pour les IACHÉ et -4,5% pour la mémantine), sauf pour rivastigmine (+2,9%) et la galantamine LP (+9,0%) et représentent au total plus d'un million de prescriptions.

La mémantine (496 812 prescriptions), le donépézil (452 198 prescriptions), la rivastigmine (326 008 prescriptions) et la galantamine LP (217 849 prescriptions) sont les plus prescrits.

Les renouvellements représentent entre 86,5% et 100% des prescriptions selon les spécialités.

Les médicaments spécifiques de la MA sont prescrits dans la grande majorité des cas dans le cadre d'une MA : de 55,8% pour le donépézil, à 100% des cas pour la mémantine.

Dans les autres démences, la part des prescriptions du donépézil est de 44,3%, et celle des autres IACHÉ est de 10% ou moins.

Les sujets sont le plus souvent des femmes (71,2% des prescriptions), âgés de 75 ans et plus.

##### **3. Données de la Banque Nationale Alzheimer**

La banque Nationale Alzheimer mise en place en 2010 incluait au 17/12/2010 des données relatives à une file active de 98 260 sujets pris en charge dans 295 centres, dont les 27 centres mémoire de ressources et de recherche (CMRR), 241 consultations mémoire (CM) et 27 médecins libéraux. A cette date, 200 755 actes ont été enregistrés. La MA est le diagnostic le plus fréquemment posé dans les différentes structures : 29% dans les CM, 24% en CMRR et 38% chez les médecins libéraux.

Le premier score MMSE mesuré chez 88 020 sujets est de 21.3 points en moyenne et de 17.2 points pour les sujets pour lesquels le diagnostic de MA a été porté (stade modéré). Les données sur les traitements indiquent que 34.5% des sujets atteints de MA reçoivent un IChE et 15.3% de la mémantine.

#### 4. Données CNAMTS

La CNAMTS a fait un point le 06 juin 2011 sur les traitements de la MA à partir des sujets traités par « au moins un » médicament spécifique de la MA.

Le plus souvent, les sujets sont traités par monothérapie (84.73%), conformément à l'AMM. Par ailleurs, 15,24% des sujets sont traités par bithérapie (délivrances concomitantes ou durant le mois d'observation), essentiellement par l'association mémantine + IChE qui représente, tous régimes d'assurance maladie confondus, environ 71 000 personnes. L'association de deux IChE se retrouve dans 0,18% des cas et une trithérapie dans 0,03% des cas.

Par ailleurs, une étude observationnelle à partir de la base de données du Système national d'information inter régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) en France a été réalisée en 2007<sup>4</sup>. Cette étude avait pour objectif d'estimer le nombre de personnes du régime général, de 60 ans et plus, diagnostiquées ou traitées pour une MA et autre démence (MAAD) et pour ces personnes, de comparer à âge égal le taux de recours aux soins ambulatoires et hospitaliers à celui des personnes non-MAAD.

**Population de sujets :** sujets présentant une affection de longue durée (ALD) « maladie d'Alzheimer ou autres démences » ou ayant eu une délivrance et un remboursement à au moins deux reprises au cours de l'année 2007, d'un médicament spécifique au traitement de la MA (mémantine ou IChE).

#### **Résultats principaux concernant les médicaments spécifiques de la démence :**

Au total en 2007, 298 451 sujets de plus de 60 ans âgés en moyenne de 81,9 ± 9 ans étaient suivis pour MAAD avec une prédominance de femmes (71,7 %).

Parmi eux, 209 189 (70,1%) sujets avaient une ALD spécifique « maladie d'Alzheimer ou autres démences ».

Parmi les MAAD, 214 448 (71,8%) sujets avaient recours à un traitement spécifique.

Le taux de prévalence des MAAD dans la population des plus de 60 ans relevant du régime général était de 2,7 %.

La proportion de sujets inclus et traités par médicament spécifique était de 88 % pour les IChE et de 33 % pour la mémantine, dont 21 % avaient eu une bithérapie au cours de l'année sans qu'il soit possible d'individualiser l'évolution des traitements (prise simultanée ou dissociée dans le temps).

Au total, 67% des sujets avaient reçu des IChE en monothérapie, 13% de la mémantine en monothérapie et 21% avaient reçu les 2 types de traitement.

Les sujets MAAD consultent environ six fois plus de médecins neurologues ou psychiatres (absence de différence statistiquement significative pour les médecins généralistes).

**Principales limites :** Absence de données sur le recours aux soins en fonction des prises de médicaments spécifiques au traitement de la MA.

**Conclusion :** cette étude apporte des informations sur la prévalence de la MA et des maladies apparentées et la prévalence des traitements par IChE et par mémantine.

---

<sup>4</sup> Kusnik-Joinville O, Tuppin Ph, Lamy C, Weill A, Ricordeau Ph, Allemand H. La maladie d'Alzheimer et autres démences diagnostiquées chez les 60 ans et plus : caractéristiques de la population et recours aux soins des assurés du régime général en 2007.

Une autre étude a été réalisée à partir de la base de données de l'assurance maladie en France<sup>5</sup> dont l'objectif était d'estimer le nombre de sujets traités pour une MA ou apparentée, leurs caractéristiques et leur recours aux soins.

**Population de sujets :** Population de 400 000 sujets de plus de 60 ans (tous régimes d'assurance maladie confondus) déclarés en affection de longue durée et/ou traités pour une MA ou apparentée.

**Résultats principaux :** Le taux de prévalence de maladies d'Alzheimer ou apparentée est de 2,7 % pour les sujets âgés de 60 ans ou plus et de 14% à 90 ans. L'âge moyen des sujets est de 82 ans et la population est constituée de 72% de femmes. Il existe une augmentation de 11,3 % par an en moyenne depuis trois ans de la prise en charge pour ALD, avec une hétérogénéité géographique des taux de prévalence.

Les malades déclarés en ALD pour Alzheimer et autres démences sont traités avec un médicament de la démence dans 60% des cas.

Les comparaisons internationales montrent que les malades français sont plus souvent sous un traitement médicamenteux spécifique pour maladies d'Alzheimer et maladies apparentées avec 1683 doses définies journalières (DDJ) pour 1000 habitants que leurs voisins européens (Espagne : 1429 DDJ, Allemagne : 772 DDJ, Royaume Uni : 569 DDJ, Italie : 268 DDJ).

**Principales limites :** Il est bien précisé que ces données de prévalence indiquent des taux inférieurs à ceux retrouvés dans les études épidémiologiques, estimant à 850 000 le nombre de personnes souffrant de la MA en France, dont la moitié ne serait pas diagnostiquées ou déclarées. Les fortes prévalences sont localisées dans les départements où la densité de professionnels paramédicaux (infirmiers et kinésithérapeutes) comme celle des médecins généralistes et autres spécialités est la plus élevée. Aucune analyse détaillée n'est fournie selon le traitement.

**Conclusion :** cette étude donne des informations sur la prévalence de la MA et des maladies apparentées et la prévalence des traitements par IACHÉ et par mémantine.

## 5. Données du Régime Social des Indépendants (RSI)

Une étude observationnelle à partir de la base de données du RSI a été réalisée en 2007<sup>6</sup>. Cette étude avait pour objectif de connaître et d'analyser l'environnement des prescriptions thérapeutiques médicamenteuses de la MA, notamment la fréquence des associations des médicaments spécifiques entre eux et leur association aux autres classes thérapeutiques.

**Population de sujets :** ensemble des délivrances de médicaments présentées au remboursement entre le 1<sup>er</sup> avril 2005 et le 30 juin 2005 (2<sup>ème</sup> trimestre 2005) par l'ensemble des assurés et ayants droit du régime d'assurance maladie des professions indépendantes.

**Résultats principaux :** 30 695 délivrances d'IACHÉ pour 11 007 consommateurs et 7 614 délivrances de mémantine pour 2964 consommateurs ont été effectuées sur la période de l'étude. Les co-prescriptions sont fréquentes : 54,3% de prescriptions par mémantine sont associées à un IACHÉ et 13,4% de prescriptions par IACHÉ sont associées à la mémantine. Les associations aux antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques sont fréquentes et les associations à risque iatrogène potentiel sont les suivantes : bêta-bloquants (9,7%), antipsychotiques conventionnels (6%), antiparkinsoniens (6,2%), digitaliques (3,7%), amiodarone (3%). Le non respect des indications de l'AMM concerne 22,1% des prescriptions à l'initiation du traitement et 8,4% des prescriptions pour les sujets traités depuis au moins 2 ans.

---

<sup>5</sup> Assurance Maladie. Point d'information du 23 octobre 2008. MA, sa prévalence et les soins délivrés aux malades.

<sup>6</sup> Données du Régime Social des Indépendants (RSI) : Médicaments spécifiques de la MA – Septembre 2007

Le stade de la démence est « léger » dans 45% des cas pour la mémantine (hors AMM) et sévère dans 15% des cas pour les IChE (hors AMM). Les posologies à la mise sous traitement sont conformes dans 86,4% pour le donépézil, 65,1% pour la galantamine et 62,6% pour la rivastigmine. Elles sont supérieures aux recommandations dans 59,6% avec la mémantine.

Les posologies d'entretien sont conformes dans 96,2% pour le donépézil, 85,1% pour la rivastigmine, 74,4% pour la galantamine et 62,5% pour la mémantine. Elles sont inférieures à celles recommandées dans 12,8% des cas pour la rivastigmine, 25,6% pour la galantamine et 34,9% pour la mémantine (elles ne sont jamais inférieures pour le donépézil). Elles sont supérieures à la posologie maximale recommandée dans 3,5% des cas pour le donépézil, 2,1% pour la rivastigmine, et 2,4% pour la mémantine (jamais pour la galantamine).

**Principales limites :** Cette étude porte sur les délivrances et non les sujets eux-mêmes. Ces données sont un peu anciennes (2005) et les résultats sur le respect des recommandations pour les traitements ne peuvent être extrapolés à la pratique actuelle.

**Conclusion :** Cette étude sur un échantillon non représentatif de la population française (régime spécial d'assurance maladie) apporte néanmoins des informations intéressantes sur la prise en charge médicamenteuse de la MA : co-prescriptions fréquentes de médicaments spécifiques entre eux ou avec des associations à risque iatrogène potentiel, notamment les médicaments à visée cardiologique et les psychotropes.

## 6. Autres données

Les études PROFIL 1<sup>7</sup> et 2<sup>8</sup> sont des études observationnelles transversales conduites en 2007 et 2009 dans les 8 régions administratives françaises, avec tirage au sort des médecins et inclusion consécutive des 20 premiers sujets vus en consultation. Pour les 4 premiers sujets traités par donépézil, un questionnaire détaillé était complété.

L'objectif de l'étude PROFIL 1 est de décrire la prise en charge thérapeutique de la MA en incluant tous les médecins qui peuvent initier une prescription.

**Principaux Résultats :** Dans l'étude PROFIL 1, 7724 sujets ont été inclus, dont 3451 sujets (44,7%) par les neurologues, 2592 par les médecins généralistes (33,6%) et 972 (12,6%) par les gériatres. L'âge moyen des sujets était de 80,5 ans ( $\pm$  6,9) et les femmes représentaient 67,2% des sujets.

Le MMSE moyen des sujets était à 17,3 et la répartition des sujets en fonction du MMSE est la suivante : 811 sujets (10,9%) ont un MMSE < 10, 1366 (18,4%) un MMSE compris entre 10 et 14, 2661 (35,9%) un MMSE compris entre 15 et 20, 2337 (31,5%) un MMSE compris entre 21 et 26 et 237 (3,2%) un MMSE > 26.

Concernant la prise en charge thérapeutique, 32,4% des sujets n'ont pas de traitement. Le fait que les sujets soient sous traitement dépend du niveau de MMSE : 24% des sujets ayant un MMSE < 10 et 46% des sujets ayant un MMSE > 26 n'avaient pas de traitement.

Pour les 5220 autres, le donépézil est le plus souvent prescrit (53,9%), puis vient la galantamine (21,1%), la rivastigmine (16,0%) et la mémantine (9%).

828 sujets (11,43%) étaient traités par une association.

A l'issue de la consultation, 7,48% des sujets n'ont pas de traitement, 80,2% sont sous monothérapie et 12,3% sous association. Le traitement par bithérapie est plus souvent prescrit chez les sujets avec un MMSE < 10 (26,2%) que pour les sujets avec un MMSE > 26 (4,1%).

---

<sup>7</sup> Etude PROFIL 1 : Prise en charge de la (MA) par les neurologues libéraux français. Mekies C., Fourier-Reglat A., Lavallart B., Paccalin M., Puisieux F., Romatet S., Rauss A.

<sup>8</sup> Etude PROFIL 2 : Prise en charge de la (MA) par les neurologues libéraux français Mekies C., Fourier-Reglat A., Lavallart B., Paccalin M., Puisieux F., Romatet S., Rauss A.

Si 472 sujets (près de 15%) ont changé de traitement à l'issue de la consultation, une grande majorité (près de 66%) a changé pour un traitement par mémantine, très peu de sujets ont changé pour la rivastigmine (3,4%) ou la galantamine (8,2%).

En ce qui concerne la posologie des sujets qui sont sous traitement depuis plus de 3 mois, près de 99% des sujets sous donépézil sont à une posologie efficace, 86,7% des sujets sous mémantine, 93,6% sous rivastigmine et 91,4% sous galantamine.

La posologie maximale efficace concerne 90% des sujets sous donépézil, moins de 90% pour la mémantine, très largement moins de 50% pour la rivastigmine (30,7%) et la galantamine (29,5%).

Dans l'étude PROFIL 2, 6067 sujets ont été inclus dont 3266 sujets (53,8%) par les neurologues. L'âge moyen était de 80,1 ans ( $\pm$  6,9) et 66% étaient des femmes. Le MMSE moyen était à 17,8 et 9,4% des sujets ont un MMSE inférieur à 10 et 3,5% supérieur à 26.

31,5% des sujets n'ont pas de traitement : 18,1% des sujets avec MMSE < 10 et 47,4% des sujets avec MMSE > 26 sans traitement

Pour les sujets traités, le donépézil est le plus souvent prescrit (47,1%), puis la galantamine (26%), la rivastigmine (15,8%) et la mémantine (11,1%) ; 795 sujets (17,6%) traités par une association (dont 1 cas 2IACHÉ).

A l'issue de la consultation, 75,6% des sujets étaient sous monothérapie, 18,5% sous bithérapie et 5,9% sans traitement.

En ce qui concerne la posologie des sujets qui sont sous traitement depuis plus de 3 mois, à l'entrée de la consultation, 90,5% des sujets sous donépézil sont à une posologie maximale efficace, 78,1% des sujets sous mémantine, 30,5% sous rivastigmine (12 mg comprimé ou patch) et 30,8% sous galantamine.

**Principales limites :** La représentativité des médecins inclus dans l'étude n'est pas garantie. On peut noter la faible participation des régions Nord et Est. Les données du registre sur les traitements psychotropes associés n'ont pas été jugées d'assez bonne qualité par les auteurs eux-mêmes pour être prises en compte. Mais des données sont disponibles chez les sujets traités par donépézil. Il n'a pas été possible d'étudier les co-prescriptions avec les psychotropes.

**Conclusion :** Les posologies sub-optimales sont très fréquentes et posent la question de l'efficacité des traitements dans ce cas. Les co-prescriptions aux psychotropes ne sont pas analysables.

Une étude épidémiologique nationale transversale sur la prise en charge des sujets en EHPAD en France<sup>9</sup> (étude PLEIAD) a été menée du 15 mars 2010 au 4 avril 2010 auprès de 300 établissements privés de plus de 50 lits. Son objectif était de décrire la population des résidents en EHPAD, en particulier le flux d'entrée et de sortie des sujets (les 8 derniers sujets entrés ou sortis dans les 3 derniers mois précédant le début de l'enquête ont été inclus).

**Résultats principaux :** 44% des EHPAD possédaient une unité Alzheimer et 30% un accueil de jour. Au total, 2231 sujets ont été inclus, dont 1005 (45%) sujets étaient atteints d'une maladie d'Alzheimer ou apparentée au moment du diagnostic et 1560 (70,0%) étaient des femmes. L'âge moyen était de 85,7 ans  $\pm$  7,4 ans et le score MMSE moyen était de 13,3  $\pm$  7,4. Durant l'étude, un résident sur 4 est entré ou sorti de l'EHPAD et 70% des sujets sont venus ou ont été transférés vers l'hôpital.

Les sujets déments étaient significativement plus jeunes (85,3  $\pm$  6,8 ans) et avaient une plus grande dépendance par rapport aux non-déments.

Les facteurs de fragilisation étaient plus fréquents pour les résidents atteints de démence :

- perte de poids au cours des trois derniers mois chez 28% des résidents déments contre 22% des non déments ( $p < 0,05$ ),

---

<sup>9</sup> Rapport de l'étude PLEIAD (Etude Epidémiologique DEscriptive en EHPAD) : Etude épidémiologique transversale sur la prise en charge des sujets en EHPAD - Version 4.0 du 09.08.2010.



- chutes au cours de la dernière semaine chez 16% des résidents déments contre 9% des non déments ( $p < 0,05$ ),
- recours aux neuroleptiques chez 28% des résidents déments contre 12% des non déments ( $p < 0,05$ ).

Au total, 1556 (70%) résidents ont été traités par au moins un psychotrope : 880 (39%) par antidépresseurs, 674 (30%) par hypnotiques, 426 (19%) par neuroleptiques et 776 (35 %) par anxiolytiques.

Plus de la moitié des sujets déments (54%) recevaient un médicament de la démence, dont 43 % en association à un médicament psychotrope.

181 (18%) sujets recevaient du donépézil, 229 (23%) de la mémantine, 136 (14%) de la rivastigmine et 80 (8%) de la galantamine.

Les sujets déments recevaient significativement plus souvent au moins un psychotrope que les non-déments (N= 762, 68% versus 51%) et 19% étaient traités par au moins 3 psychotropes (versus 14%).

**Principales limites :** On peut regretter l'absence de données sur les comorbidités des sujets. Le type de démence n'a pas été différencié malgré les données collectées permettant d'évaluer la prévalence des sujets atteints de la MA. Les posologies, l'ancienneté du traitement, les associations médicamenteuses et l'évolution des sujets ne sont pas renseignées : il n'est pas possible d'attribuer à un médicament les chutes ou les comportements anorexiques décrits.

**Conclusion :** Les résultats de cette étude corroborent les résultats observés en population générale, en particulier sur l'association fréquente aux psychotropes.

## B. Données sur la persistance

La recherche bibliographique a retrouvé deux études, dont une française, réalisées à partir de bases de données, ayant étudié la persistance aux traitements, ainsi qu'une étude américaine sur les facteurs influençant l'adhésion thérapeutique.

L'étude française<sup>10</sup> est une étude rétrospective, effectuée à partir de l'EGB sur les sujets ayant initié un traitement par IACHÉ entre janvier 2004 et décembre 2005 et pour lequel un suivi d'un an dans la base était disponible. Son objectif était d'identifier les facteurs associés au maintien des traitements par IACHÉ : un patient était considéré comme persistant si aucun intervalle de 60 jours ou plus entre deux remboursements successifs n'était observé au cours de l'année de suivi.

**Principaux Résultats :** Parmi les 942 sujets ayant initié un traitement par IACHÉ, 72,4% étaient des femmes. L'âge moyen des sujets était de 79,6 ans ( $\pm 7,4$ ). Les sujets étaient traités par 8 médicaments différents (médiane) : 63,7% utilisaient des psychotropes et 63,6% des médicaments à visée cardio-vasculaire. A un an, le taux de persistance a été estimé à 45,3% des sujets. La persistance était plus faible chez les sujets âgés de 80 ans ou plus (OR=0,74 [0,57 ; 0,96]) et plus élevée chez les sujets traités par antidépresseurs à l'initiation du traitement par IACHÉ (OR=1,38 [1,05 ; 1,82]).

**Principales limites :** Cette étude ne renseigne pas sur les épisodes d'hospitalisation, sur le stade de sévérité de la pathologie (facteur non pris en compte dans l'ajustement) et sa puissance est insuffisante pour trouver d'autres associations. Cette étude porte sur des données de prescription et non pas de prise médicamenteuse effective, sans information sur les causes d'arrêts de traitement.

**Conclusion :** La persistance des traitements spécifiques de la MA est faible (moins de la moitié des sujets à un an). Ces données françaises sont concordantes avec celles de la littérature, publiées avant 2007.

<sup>10</sup> Pariente A et al. Factors associated with persistence of cholinesterase inhibitor treatments in the elderly. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010;19:680-686.

La seconde étude est canadienne<sup>11</sup> et a été menée à partir de la base de données canadienne, l'Ontario Drug Benefit Programs database, afin de déterminer si des différences dans la persistance au traitement existent entre 3 IChE (galantamine, donépézil et rivastigmine). Ont été étudiés, les sujets âgés de plus de 65 ans, en Ontario, pour lesquels une nouvelle prescription d'IChE (rivastigmine, donépézil et galantamine en une prise par jour et en deux prises par jour) a été effectuée entre février et mai 2006 et ayant été suivis 1 an.

**Principaux résultats :** Entre février et mai 2006, 1131 sujets avec galantamine en une prise par jour, 1633 avec galantamine en deux prises par jour et 1062 avec rivastigmine se sont vus prescrire un nouveau IChE.

A 1 an, la persistance a été estimée à 53,6% pour la galantamine en une prise, 45,9% pour le donépézil et 40,2% pour la rivastigmine ( $p=0,002$ ). Une différence était retrouvée en termes de durée de traitement entre galantamine en une prise quotidienne (292 jours) et la rivastigmine (272 jours). La persistance a été plus élevée entre galantamine en une prise quotidienne (54%) qu'en deux prises quotidiennes (44%), sans différence sur les jours de traitements (292 vs 286 jours).

**Principales limites :** Les comparaisons entre traitement ne peuvent être prises en compte (non prise en compte des facteurs de confusion potentiels). Cette étude porte sur des données de prescription et non pas de prise médicamenteuse effective, sans information sur les causes d'arrêts de traitement.

**Conclusion :** Ces données bien que non transposables à la population française sont concordantes avec les données déjà publiées.

La troisième étude est américaine<sup>12</sup> et avait pour objectif d'étudier les facteurs influençant l'adhésion thérapeutique des sujets traités par les médicaments de la MA et suivis pendant 1 an. Les sujets adhérents étaient ceux qui avaient pris au moins 80% des comprimés prescrits quotidiennement. Cette étude a porté sur les sujets ayant initié un traitement par rivastigmine, donépézil, galantamine ou mémantine entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2007 et qui ont été inclus dans un plan de soins de santé de Medicare.

**Résultats principaux :** Un total de 3091 sujets atteints de MA ont été inclus dans l'étude (36% d'hommes, âge moyen de 80 +/- 8.25 ans). Selon la définition retenue, 58% des sujets étaient adhérents aux traitements de la MA. Les facteurs associés à une meilleure adhésion thérapeutique étaient : l'âge de 86 ans ou plus (OR = 1.4 [1.13 ;1.74] comparé aux sujets de moins de 75 ans), le sexe masculin (OR = 1.18 [1.001 ;1.378]), le nombre de comprimés quotidiens (OR = 1.2 [1.16 ;1.22]), un score de Charlson moins élevé à l'inclusion (OR = 0.9 [0.86 ;0.95]), le traitement par donépézil (OR = 1.33 [1.13 ;1.57]). 40% des sujets arrêtent leur traitement dans l'année de mise sous traitement et 60% ont un diagnostic de troubles du comportement ou utilisent des antipsychotiques.

**Principales limites :** Cette étude porte sur des données de prescription et non pas de prise médicamenteuse effective, sans information sur les causes d'arrêts de traitement. Les résultats sont à la limite de la significativité et ne prennent pas en compte tous les facteurs potentiels (sévérité de la pathologie par exemple).

**Conclusion :** Ces données bien que non transposables à la population française sont concordantes avec les données déjà publiées.

---

<sup>11</sup> Herrmann N., Binder C., Dalziel W et al. Persistence with Cholinesterase inhibitor therapy for dementia. *Drugs Aging* 2009, 26(5):403-407.

<sup>12</sup> Bijan Borah et al. Predictors of adherence among Alzheimer's disease subjects receiving oral therapy. *Current Medical Research and Opinion*, 2010, 26, 8:1957-1965.

### C. Données sur les associations aux psychotropes

Pour les données françaises, les données sur les associations aux psychotropes reposent sur les études en population générale (étude du RSI, étude PLEIAD, études PROFIL 1 et 2 déjà décrites), les données IMS et une étude de l'Assurance Maladie.

Les données du Régime Social des Indépendants (RSI) ont montré des associations fréquentes avec les antidépresseurs, les anxiolytiques et les hypnotiques :

- avec les IACHÉ, les antidépresseurs sont co-prescrits dans 35,1% des cas, les hypnotiques dans 22,2% des cas et les antipsychotiques conventionnels dans 6% des cas ;
- avec la mémantine, les antidépresseurs sont co-prescrits dans 33,9% des cas, les hypnotiques dans 23% des cas, les antipsychotiques conventionnels dans 7,7% des cas et les atypiques dans 5% des cas.

Les données IMS (Printemps 2011) montrent également des co-prescriptions fréquentes entre les médicaments spécifiques de la MA et les antidépresseurs (34,2%), les tranquillisants (21,1%), les hypnotiques et sédatifs (12,5%) et les antipsychotiques (12,1%).

Les antipsychotiques sont plus souvent co-prescrits avec la mémantine (15,7%) que les IACHÉ (10,4%), alors que les antidépresseurs le sont dans des proportions similaires : 34,8% avec la mémantine et 35,1% avec les IACHÉ.

Les études PROFIL 1 et 2 donnent également des informations sur l'association des traitements spécifiques de la MA aux psychotropes.

Dans l'étude PROFIL 1, plus de 40% des sujets ont reçu au moins un psychotrope en traitement associé : 69% un antidépresseur (28,7% de l'échantillon total), 33% un anxiolytique (13,9% de l'échantillon total), 18% un neuroleptique (7,5% de l'échantillon total) et 11% un hypnotique (1,2% de l'échantillon total).

Les facteurs influençant la prise d'antidépresseur ont été les suivants : la région (les antidépresseurs sont plus souvent prescrits dans l'Ouest de la France), la spécialité du médecin (psychiatres), le lieu de vie (résidents en structure de soins), l'année du diagnostic (pic en 2005), la dernière profession (cadres supérieurs). Le niveau de MMSE n'a pas influé sur la prise d'antidépresseurs.

Parmi les 646 sujets au stade léger, 139 ont présenté des troubles dépressifs (32,6%) et parmi eux, 77 (55,4%) ont reçu des antidépresseurs.

Dans l'étude PROFIL 2, près de 40% des sujets ont reçu au moins un psychotrope en traitement associé : 69% un antidépresseur (26,6% de l'échantillon total), 33,1% un anxiolytique (12,7% de l'échantillon total), 14,6% un neuroleptique (5,6% de l'échantillon total) et 17,6% un hypnotique (6,7% de l'échantillon total).

Les mêmes facteurs influençant la prise d'antidépresseurs ont été retrouvés (le MMSE n'intervenant toujours pas ; ce résultat est similaire à celui retrouvé dans l'étude PROFIL 1).

Par ailleurs, l'étude PLEIAD (Etude Epidémiologique DEscriptive en EHPAD) a montré qu'au total, 1556 résidents (70% de la population de l'étude) ont été traités par au moins un psychotrope : 880 (39%) par antidépresseurs, 674 (30%) par hypnotiques, 426 (19%) par neuroleptiques et 776 (35 %) par anxiolytiques. Parmi les sujets déments, 54 % recevaient un médicament de la démence, dont 43 % en association à un médicament psychotrope.

Le recours aux psychotropes a concerné 68% des résidents déments contre 51% des résidents non déments et 19% étaient traités par au moins 3 psychotropes (versus 14%).

Le recours aux neuroleptiques a concerné 28% des résidents déments contre 12% des non déments ( $p < 0,05$ ).

L'étude à partir de la base de données de l'Assurance Maladie<sup>13</sup> a concerné les personnes de plus de 60 ans, relevant du régime général de l'Assurance Maladie, prises en charge à 100% au titre d'une ALD pour « MA et autres démences » et ayant eu un remboursement d'un médicament spécifique de la MA ou ayant été hospitalisées pour MAAD. Son objectif a été d'évaluer le nombre annuel de personnes du régime général prises en charge pour une MAAD, son évolution et leurs caractéristiques dont les facteurs associés à une consommation de neuroleptiques.

**Principaux résultats :** Au total, ont été identifiées : 315 971 personnes en 2007, 337 038 en 2008 et 353 482 en 2009 (409 021 en tenant compte des critères sur trois ans et non pas sur une année). La prévalence sur l'année 2009 est de 2,99%, plus faible chez les hommes que chez les femmes (2% vs 3,71%) et s'accroissant avec l'âge (16,34% après 90 ans).

Parmi ceux identifiés en 2009, 67,5% avaient eu un traitement médicamenteux spécifique, 67,1% une ALD spécifique et 13,6% une hospitalisation relative à une MAAD (avec des proportions similaires en 2007 et 2008).

La proportion de malades traités par neuroleptiques en 2009 était de 18% (similaire les années précédentes). En 2009, les facteurs associés à un risque accru de remboursement de neuroleptiques étaient : un âge plus jeune (entre 60 et 75 ans), le nombre de critères d'identifications (Hospitalisation, ALD et médicaments spécifiques de la MA), l'hospitalisation dans un centre hospitalier non universitaire, un nombre élevé de consultations par un médecin généraliste. Une consultation ou plus par un psychiatre ou un neuropsychiatre libéral était associée à une moindre fréquence d'utilisation de neuroleptiques et d'hospitalisations.

**Principales limites :** Cette étude sous-estime le nombre de sujets atteints du fait de l'ALD « MA et autres démences » qui n'est pas forcément demandée, surtout en institution.

**Conclusion :** La coprescription de neuroleptiques aux traitements spécifiques de la MA est fréquente.

Deux autres études étrangères ont été retrouvées.

La première étude est une étude observationnelle multicentrique qui a été menée au Canada<sup>14</sup> et son objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la rivastigmine dans la prise en charge des troubles de l'attention, de l'apathie, de l'anxiété et de l'agitation chez des sujets atteints de la MA. Son objectif secondaire était d'évaluer la prise concomitante de médicaments psychotropes.

Population de sujets: Ont été inclus les sujets atteints de MA aux stades léger et modéré pour lesquels le traitement par rivastigmine était approprié, vivants en communauté ou institutionnalisés, avec un aidant, capables de donner un consentement écrit et pour lesquels une prescription récente de rivastigmine avait eu lieu. Les sujets étaient évalués avec le MMSE et la CGI version courte à 3 mois puis à 6 mois. Le fardeau de l'aidant était reporté (pas de précision sur l'échelle utilisée) et le recueil des événements indésirables était prévu.

**Résultats principaux :** L'inclusion de 2119 sujets a été réalisée par 375 médecins au Canada. L'âge moyen était de  $81,7 \pm 8,15$  ans avec une majorité de femmes (1273 ; 60,1%). La rivastigmine était utilisée par 74,4% des sujets, 366 sujets (20%) avaient un antécédent de traitement par donépézil, 71 sujets (3,9%) un antécédent de traitement par galantamine et 20 sujets (1,1%) avec ces deux médicaments.

De nombreuses évaluations étaient manquantes lors des visites de suivi ainsi que des évaluations incomplètes. Au total au bout des 6 mois de suivi, 1166 sujets étaient suivis soit

---

<sup>13</sup> Tuppin P., Cuerq A., Weill A., Ricordeau P., Allemand H., CNAMTS. Maladie d'Alzheimer et autres démences : identification, prise en charge et consommation de neuroleptiques chez les bénéficiaires du régime général (2007-2009)

<sup>14</sup> Gauthier S., Juby A., Schecter R. EXACT: rivastigmine improves the high prevalence of attention deficits and mood and behaviour symptoms in Alzheimer's disease. Int J Clin Pract; 61; (6): 886-95.

55% des sujets inclus parmi lesquels 808 sujets (38% des sujets inclus) avaient des évaluations complètes.

Sur les 1166 sujets évalués à 6 mois, 1063 sujets prenaient encore de la rivastigmine.

Doses de rivastigmine : 642 sujets (60,4%) avaient la dose de 3 mg, 156 sujets (14,7%) la dose de 4,5 mg et 44 sujets (4,1%) la dose de 6 mg.

Le score MMSE à l'inclusion était en moyenne de  $20,8 \pm 4,7$  et il était de  $21,9 \pm 5,1$  à 6 mois.

A l'inclusion, 491 sujets prenaient des antidépresseurs (23,2%), 400 des antipsychotiques (18,9%), 302 des anxiolytiques (14,3%), 143 (6,8%) des hypnotiques et 34 (1,6%) des thymorégulateurs.

On constate une distribution similaire de la consommation de médicaments psychotropes au bout des 6 mois de suivi : 236 sujets (20,2%) pour les antidépresseurs, 217 sujets (18,6%) pour les antipsychotiques, 140 (12,0%) pour les anxiolytiques, 58 sujets (5,0%) pour les hypnotiques et 16 (1,4%) pour les thymorégulateurs.

Absence de présentation des événements indésirables survenus.

**Principales limites :** le choix des échelles utilisées dans l'étude est discutable, la CGI courte n'est pas suffisante pour explorer l'amélioration de l'état clinique chez des sujets déments. De même il existe des échelles validées pour le fardeau de l'aidant (exemple l'échelle de Zarit) qui seraient beaucoup plus informatives.

Il existe un biais de suivi des sujets (nombreux perdus de vue à la fin de l'analyse).

**Conclusion :** les résultats en termes d'amélioration de l'état clinique des sujets ne peuvent être pris en compte (choix des échelles, perdus de vue). Les résultats intéressants concernent la consommation de médicaments psychotropes, fréquente chez ces sujets.

La seconde étude<sup>15</sup> est une étude de cohorte rétrospective sur base de données d'assurance maladie privées de 2002 à 2007. Son objectif était de comparer les délais de prescription de médicaments antipsychotiques après la primo-prescription de rivastigmine ou de donépézil.

**Population de sujets:** inclusion de sujets issus de deux cohortes de sujets atteints de MA (stades léger et modéré) ne présentant pas d'antécédent de traitement par médicaments antipsychotiques avec une primo-prescription de rivastigmine ou de donépézil.

Inclusion de patient avec un diagnostic selon la classification ICD9-CM, avec une assurance pendant au moins les 180 jours précédant le diagnostic et au moins une délivrance de rivastigmine ou de donépézil dans les 30 jours après le diagnostic. Exclusion des sujets recevant des antipsychotiques dans les 14 jours après la délivrance de rivastigmine ou de donépézil, et des sujets recevant plus d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

**Résultats principaux :** Au total 956 sujets prenaient de la rivastigmine et 12 778 sujets du donépézil. Si on s'intéresse uniquement aux sujets atteints de la MA (6166), 444 prenaient de la rivastigmine et 5722 du donépézil.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec un modèle de Cox : les sujets prenant de la rivastigmine auraient 0,73 fois moins de risque d'avoir une prescription de médicaments antipsychotiques par rapport à ceux prenant du donépézil avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,54 à 0,99. Ce résultat est à la limite de la significativité et doit être interprété avec prudence concernant sa pertinence.

Les facteurs explicatifs d'une utilisation de médicaments antipsychotiques seraient le fait d'avoir une démence de type Alzheimer (HR = 1,18 ; p= 0,010), un âge élevé (HR = 1,03 ; p<0,001), un délai élevé entre le diagnostic de MA et la primo-prescription d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (HR = 1,01 ; p = 0,022), de faibles doses de traitements par inhibiteur de l'acétylcholinestérase à la primo-prescription (HR = 1,21 ; p = 0,003) ainsi que la

---

<sup>15</sup> Scharre D. W. , Vekeman F., Lefebvre P., Mody-Patel N., Kahler KH, Sheng Duh M. Use of antipsychotic drugs in sujets with Alzheimer's disease treated with rivastigmine versus donepezil: a retrospective, parallel-cohort, hypothesis-generating study. *Drugs Aging*; 27; (11): 903-13

présence d'une dépression (HR = 1,48 ; p<0,001) et de troubles neuropsychiatriques (HR = 1,41 ; p <0,001).

**Principales limites** : Il existe un biais de classification des sujets atteints de la MA puisque l'étude sélectionne les sujets uniquement sur les codes ICD présents dans la base de données.

**Conclusion** : les résultats sont peu pertinents concernant la mise en évidence d'une différence significative entre les sujets prenant de la rivastigmine et ceux prenant du donépézil par rapport à la prescription de médicaments antipsychotiques.

Les résultats à souligner sont que les facteurs explicatifs d'une utilisation de médicaments antipsychotiques seraient le fait d'avoir de faibles doses de traitements par inhibiteur de l'acétylcholinestérase à la primo-prescription, ainsi que la présence d'une dépression et de troubles neuropsychiatriques.

#### **D. Données sur les associations potentialisant le risque iatrogène**

Les données sur les associations potentialisant le risque iatrogène ont déjà été présentées. Elles reposent sur les données du Régime Social des Indépendants (RSI) et les données IMS (printemps 2011).

Les données du RSI ont montré les associations à risque iatrogène potentiel suivantes : bêta-bloquants (9,7%), antipsychotiques conventionnels (6%), antiparkinsoniens (6,2%), digitaliques (3,7%), amiodarone (3%).

Les données IMS ont montré que les co-prescriptions à risque iatrogène potentiel se retrouvent dans 12,6% des cas pour les bêta-bloquants, 12,2% pour les antipsychotiques conventionnels et 9,5% pour les antiparkinsoniens.

#### **E. Données par médicament**

##### **7. Pour le donépézil**

Les études PROFIL 1 et 2, déjà présentées, ont également porté plus spécifiquement sur le donépézil.

Dans l'étude PROFIL 1, 7 724 sujets ont été inclus dans un registre et 1 896 dans l'étude. Parmi les 1 914 sujets de l'étude pour lesquels un traitement a été instauré, 72,5% ont été traités par donépézil, 13,2% par galantamine, 8,5% par mémantine et 5,9% par rivastigmine. A l'instauration du traitement, la posologie du donépézil était conforme à l'AMM dans 94,6% des cas et la prescription suivait les recommandations concernant le MMSE dans 92,2% des cas.

Lors de l'initiation, une association avec mémantine existe dans 1,5% des cas.

Le renouvellement se fait dans 93,3% à la posologie de 10 mg (le motif de renouvellement à 5 mg est essentiellement l'intolérance à la posologie de 10 mg).

Le renouvellement s'est fait dans 27% des cas dans le cadre d'une association avec mémantine. Le pourcentage de sujets en bithérapie est variable en fonction du score au MMSE :

- aucun patient avec un score > 26 n'a de renouvellement en association
- près de 10% des sujets avec un score entre 21 et 26 ont une association
- 38,3% des sujets ayant un score entre 10 et 14 ont une association

Enfin, 20,9% des sujets dont le score est < 10 ont un renouvellement sous forme d'association.

Lors du renouvellement, le MMSE est compris entre 10 et 26 dans 94,1% des cas.

- 1,76% avec MMSE < 10 (hors AMM)
- 5,21% avec MMSE > 26 (hors AMM)

La posologie initiale respecte dans 94,6% les recommandations du RCP.

Les associations concernent 27% des renouvellements de traitement (toujours avec la mémantine)

Par ailleurs, 40% des sujets traités par donépézil reçoivent des psychotropes, 69% un antidépresseur (28,7% de l'échantillon total), 18% un neuroleptique (7,5%), 11% un hypnotique (1,2%) et 33% un anxiolytique (13,9%).

Les résultats de l'étude Profil 2 sont similaires aux résultats présentés ci-dessus (la posologie initiale est conforme au RCP dans 95% des cas, 31,1% des renouvellements se font en association (toujours avec la mémantine) et 38,3% des sujets traités par donépézil reçoivent des psychotropes).

## 8. Pour la rivastigmine

L'étude EXTEND est une étude observationnelle prospective multicentrique portant sur les modifications de traitement lors de la première évaluation du bénéfice thérapeutique chez des sujets avec une MA légère à modérément sévère et traités par rivastigmine (1.5, 3, 4.5 et 6 mg), réalisée par Novartis, du 28/02/2004 au 16/12/2005 en France, auprès d'un échantillon de 200 neurologues assurant le recueil prospectif des données sur la base du dossier médical du patient avec un suivi de 16 à 24 semaines. Son objectif primaire était d'observer les modifications de traitement lors de la première évaluation du bénéfice thérapeutique au 6ème ( $\pm 1$ ) mois, globalement et en fonction des situations initiales de prescription (traitement « de novo » ou traitement de substitution d'un autre IChE). Les objectifs secondaires de cette étude étaient d'observer le devenir des sujets (évolution MMSE) après un traitement de 4 à 6 mois par rivastigmine en fonction de la situation initiale de prescription, de la sévérité du déclin cognitif dans les 6 à 12 mois qui ont précédé l'initiation du traitement et d'observer les situations initiales de prescription, traitement « de novo » ou traitement de substitution d'un autre inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

Les sujets inclus dans cette étude étaient âgés de 50 ans ou plus, non hospitalisés, présentant une MA probable de forme légère à modérément sévère, selon les critères NINCDS-ADRDA ou DSM-IV et pour lesquels une première prescription de rivastigmine conformément au RCP était mise en place (intolérance au traitement antérieur par un IChE).

**Résultats principaux :** Au total 547 sujets ont été inclus dans l'étude.

Les posologies de rivastigmine à la visite de contrôle étaient de  $6,6 \pm 2,6$  mg/jour (6.1 mg/j pour la population « de novo », 8,8 mg/jour pour les sujets substitués pour inefficacité et 7,6 mg/jour, pour ceux substitués pour intolérance).

L'arrêt du traitement a été rapporté pour 51 (13,8%) des 369 sujets dont on a l'information de suivi, 3 (0,8%) pour inefficacité, 39 (10,6%) pour intolérance, et 6 (1,6 %) sont décédés. Les arrêts ont été plus fréquents dans le groupe des substitutions pour intolérance (23%), et rares (4,5%) dans le groupe des substitutions pour inefficacité.

Le traitement par la rivastigmine a été modifié à la visite de suivi pour 170 sujets (46,4%), mais nettement moins souvent dans le groupe de substitution pour inefficacité (31,1%) que dans les groupe « de novo » (48,4%) ou de substitution pour intolérance (50%). Les raisons de modification, quand elles ont été notifiées (72 sujets), étaient le plus souvent une efficacité insuffisante (61,1%) ou une intolérance (27,8%).

Les modifications de traitement n'ont été notifiées que pour 131 des 170 sujets. Il s'agissait le plus souvent d'une augmentation de la posologie de la rivastigmine (75,6 % globalement et 80% pour les sujets du groupe substitution pour inefficacité).

Un nouveau traitement par un autre IChE a été instauré chez 10,7 % et la mémantine a été introduite chez 9,2 % des sujets. 3,8 % seulement des sujets ont arrêté tout traitement (aucun dans le groupe de substitution pour inefficacité).

**Principales limites :** les sujets n'étaient pas représentatifs des sujets traités en pratique courante car ils ont été sélectionnés en fonction du respect ou non du RCP.

Le problème des effectifs des populations analysées par rapport à la population incluse rend impossible la prise en compte de ces résultats. Aucune information de suivi n'est disponible pour 178 sujets (32%) et 169 sujets (31%) n'ont pas de visite de contrôle documentée. Parmi

ces derniers 159 (29 %) n'ont aucune évaluation de la tolérance. 221 sujets (40,4%) ont été exclus de l'analyse per-protocole : traitement antérieur par IChE inférieur à 4 mois (11, soit 2,0%), intervalle de temps entre traitement antérieur par IChE et rivastigmine supérieur à 15 jours (31, soit 5,7%), absence de consultation de suivi (169, 30,8%) et consultation de suivi moins de 4 mois après l'instauration de la rivastigmine sans arrêt du traitement (33, soit 6,0%).

Les effets indésirables ont pu être sous-évalués, du fait du mode de recueil effectué seulement à la consultation de suivi. Les autres causes de modification du traitement, en dehors de la modification de posologie, n'ont pas été présentées en détail.

**Conclusion :** Cette étude, de qualité méthodologique insuffisante, ne permet pas de tirer de conclusion.

L'étude EMA (Prospective Observational Study on rivastigmine Transdermal Patch Utilization) est une étude de cohorte observationnelle prospective multicentrique internationale (France, Allemagne, Grèce, et Suède). Son objectif était d'évaluer les conditions d'utilisation (incluant l'adhésion thérapeutique) du traitement par rivastigmine patch par les sujets et/ou les aidants et la nature et la fréquence des problèmes lors de l'usage courant et à long terme de rivastigmine patch au cours d'une année de suivi.

La population de l'étude était représentée par les sujets atteints de MA de stade léger à modérément sévère avec prise de rivastigmine patch (actuelle, nouvelle, ou reprise du traitement) ayant un aidant et ayant été inclus par des médecins neurologues, psychiatres, gériatres, médecins généralistes et médecins généralistes spécialisés en gériatrie. L'inclusion des sujets a été réalisée entre mars 2009 et janvier 2010. Le suivi des sujets consistait en 6 visites réparties tous les 2 mois avec remplissage de questionnaires sur l'utilisation, l'adhésion thérapeutique et la tolérance. Il est à noter qu'une visite supplémentaire était planifiée 1 mois après la première visite pour les sujets initiant ou ré-initiant un traitement par rivastigmine. La période de suivi était de 12 mois au total. Une stratification a été effectuée selon le statut d'initiation du traitement, l'âge, le lieu de vie et la présence d'un aidant.

**Résultats principaux :** Au total 1305 sujets ont été inclus, dont 1263 sujets évaluable comprenant 327 (25,9%) sujets pour la France. En France, parmi les 327 sujets inclus par 29 médecins, 216 (66,1%) étaient des nouveaux utilisateurs et 111 (33,9%) des anciens utilisateurs de rivastigmine patch.

Les traitements antérieurs ont consisté en des combinaisons de traitements entre eux dans 29,3% des cas, le plus souvent par l'association donépézil + mémantine (5%), galantamine + mémantine (3,6%) et par rivastigmine oral + rivastigmine patch (3,6%).

La dose utilisée était de 4,6 mg/j pour 54,7% des sujets et de 9,5 mg/j pour 41,6% d'entre eux. Dans 10,8% des cas, un autre traitement de la MA était associé au patch de rivastigmine à la visite d'inclusion. Lors de la dernière visite de suivi, 14,1% des sujets étaient sous 4,6 mg/j et 78% sous 9 mg/j. La durée de traitement par le patch dosé à 4,6 mg/j a été de 4 semaines ou plus pour 88,5% des sujets incidents.

Pour 10,1% des patchs utilisés (concernant 31,9% des sujets et 18,3% des jours de traitement), un même site d'application a été choisi que lors des 7 jours précédents. Ce risque de mésusage est plus fréquent lorsque c'est le patient qui s'applique le patch et il augmente avec l'âge du patient. D'autres types de mésusage peuvent être décrits, mais ils restent relativement peu fréquents : plus d'un patch utilisé par jour (<2% des sujets), application d'un patch sans avoir enlevé le précédent (4,7% des sujets). La compliance a été mesurée sur les sujets pour lesquels au moins 50% des visites de suivi ont été effectuées. En France, elle a été estimée à 18,1% (30,5% sur l'échantillon total).

Durant l'étude, 53 (16,2%) sujets ont arrêté le traitement par rivastigmine, pour problème de tolérance principalement.

Les données de tolérance ne seront pas présentées ici (cf. paragraphe tolérance des avis).

**Principales limites :** Un biais de sélection des sujets ne peut être écarté du fait de l'absence d'information sur le recrutement des sujets (consécutif ?) et l'absence de registre



permettant de comparer les sujets vus en consultation et les sujets finalement inclus dans l'étude. La représentativité des prescripteurs et des sujets n'est pas documentée.

**Conclusion** : les sujets étaient inclus selon les indications de l'AMM, on ne peut donc pas vérifier l'adéquation aux indications en pratique courante. Les résultats ne sont pas représentatifs de la pratique courante. Les modalités d'utilisation (posologie) respectent les recommandations. En revanche, la compliance est faible.

## 9. Pour la galantamine

Il n'y a pas de nouvelles données d'utilisation portant spécifiquement sur la galantamine.

## 10. Pour la mémantine

Les données spécifiques sur la mémantine reposent sur l'étude observationnelle d'utilisation de la mémantine en France réalisée par l'Inserm à partir des données de l'Assurance Maladie<sup>16</sup>. Son objectif était de décrire les caractéristiques de la population de sujets recevant de la mémantine lors de la primo-prescription de mémantine.

La population source était constituée de sujets ayant au moins un remboursement de mémantine (première prescription) entre août 2003 et le 31 mars 2005 à partir des bases de données de l'assurance maladie CNAMTS, après sélection aléatoire au sein de cette population (1/7) puis nouvelle sélection aléatoire d'un sous-groupe de sujets et envoi de questionnaires aux neurologues ayant prescrit la mémantine pour le recueil de données cliniques sur la période précédant l'instauration du traitement par mémantine. Les données concernaient la MA et maladies apparentées, la sévérité de la démence à l'aide du MMSE, la présence de symptômes neuropsychiatriques à l'aide du Neuro-Psychiatric Inventory et l'autonomie à l'aide de l'échelle IADL.

**Résultats principaux** : Au total 5283 sujets ont été sélectionnés de façon aléatoire à partir de la population source comprenant 3666 femmes (69,4 %) et 1617 (30,6 %) hommes avec un âge moyen de 80,8 ans  $\pm$  7,6 ans.

L'intervalle moyen d'instauration du traitement par rapport au diagnostic était de 13,3  $\pm$  6,0 mois avec une durée de traitement moyenne de 10,4  $\pm$  6,1 mois.

Ont été répertoriés 574 (10,9 %) décès et 229 (4,3%) perdus de vue au sein de la cohorte de 5283 sujets. Les données cliniques ont été recueillies pour 241 (48,1 %) sujets suite à la sélection aléatoire de 501 sujets au sein des 5283 sujets de la base de données CNAMTS. L'âge moyen était de 80,1  $\pm$  6,7 ans comprenant 72,8 % de femmes (répartition similaire à la population source). Pour les diagnostics, la MA diagnostiquée représentait 88,6% des sujets et les maladies apparentées 11,4%. Le délai entre le diagnostic et l'instauration de mémantine était de 1,8 ans.

Concernant le score MMSE avant mémantine, il était en moyenne de 14,1  $\pm$  5,5, avec 18.6% des sujets au stade modéré (16 à 20) et 13.7% au stade léger (> 20).

Le respect des recommandations de prescription selon le MMSE (3 à 15 points) concerne 66% des sujets. Les prescriptions pour un stade plus sévère concernent 1, 7 % des sujets. Par ailleurs, 61,5% des sujets présentaient des troubles du comportement et une dépendance aux IADL était présente pour tous les sujets.

La proportion de sujets atteints aux stades modéré à sévère a été estimée à 77% (4082).

Concernant les médicaments concomitants, 3307 sujets (62,6%) étaient précédemment traités par inhibiteurs de l'acétylcholine estérase et 2937 (55,6%) continuaient ces médicaments lors de l'instauration de la mémantine. La prescription de la mémantine s'est

---

<sup>16</sup> Vidal J-F, Lacombe J6M, Dartigues J-F, Pasquier F, Robert P, Tzourio C, Alperovitch A. Memantine therapy for Alzheimer disease in real-world practice: an observational study in a large representative sample of French sujets. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2008; 22; (2): 125-30

faite en monothérapie dans 46,7% des cas et en bithérapie pour 53,3 % d'entre eux. Le nombre moyen de médicaments associés a été de  $8,2 \pm 4,4$  et celui des médicaments psychotropes de  $1,6 \pm 0,8$ .

La compliance et l'interruption de la mémantine ont été étudiées sur 3258 sujets avec données de suivi disponibles au cours des 6 mois suivants l'instauration de la mémantine.

Le taux d'interruption de traitement était significativement plus élevé chez les sujets plus âgés ( $p < 0,0001$ ).

Le taux de mortalité à 1 an a été de 12,5 (IC 95% : 11,5 – 13,6) pour 100 personnes-années. Il existe un taux de décès significativement plus important chez les hommes ( $p < 0,0001$ ). Par ailleurs, le taux de mortalité était 2,5 fois plus important chez les sujets traités pour la MA et maladie apparentées par rapport à la population générale (absence de justification statistique).

**Principales limites :** Les données sont souvent présentées en termes de pourcentages sans effectif (par exemple absence du nombre de sujets interrompant leur traitement par mémantine au cours du suivi, avec cependant quelques données dans la discussion : 26% à 6 mois et 36% à 12 mois). Les motifs d'interruption de traitement permettant d'évaluer l'imputabilité de la mémantine par rapport aux effets indésirables possibles ne sont pas présentés. L'estimation de l'extrapolation du nombre de sujets atteints aux stades modéré à sévère dans la population n'est pas précisée au niveau statistique alors que l'échantillon pris pour réaliser l'extrapolation (241 sujets) ne correspond qu'à 4,6 % de la population des 5283 sujets. Concernant les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase, on regrette l'absence de présentation des données selon les différentes molécules utilisées pour la durée de traitement et les bithérapies avec la mémantine.

**Conclusion :** Cette étude apporte des informations intéressantes sur un échantillon de 241 sujets sélectionnés à partir de la base de données. Cependant la question de l'extrapolation des résultats se pose et des données plus précises concernant la mortalité sont manquantes (causes de décès notamment).

Ces données ne modifient pas les conclusions provisoires sur les données intermédiaires prises en compte lors de la réévaluation de 2007<sup>17</sup>.

#### **IV. Données en conditions réelles d'utilisation sur l'impact des traitements sur les critères de santé publique**

##### **A. Efficacité en pratique courante**

Une étude française a étudié la mortalité et la durée de survie des sujets atteints de démence au sein de la cohorte Paquid<sup>18</sup>. La méthodologie de cette étude n'est pas décrite. Les personnes incluses (cas incidents survenus de 1999-2000 à 2006-2007) ont été suivies jusqu'en 2008-2009.

**Principaux Résultats :** 460 personnes démentes (cas incidents survenus de 1999-2000 à 2006-2007) ont été suivies jusqu'en 2008-2009. La durée de suivi a été en moyenne 5.5 ans (médiane = 5.2 ans, min = 0.7 ans et max = 14.2 ans).

Au cours du suivi, 362 décès sont survenus. Les personnes décédées étaient plus souvent des hommes que les personnes non décédées (30.7% versus 16.5%), un peu plus âgées ( $85.2 \pm 5.3$  ans vs  $83.8 \pm 4.8$  ans,  $p = 0.01$ ), avec un score IADL plus élevé ( $10.4 \pm 3.2$  vs  $9.08 \pm 3.5$ ,  $p < 0.001$ ), un score MMSE plus faible ( $18.2 \pm 6.6$  vs  $20.2 \pm 4.7$ ,  $p = 0.001$ ).

Au moment du diagnostic de démence, 26 personnes étaient traitées par IChE. Le pourcentage de personnes traitées au moment du diagnostic était plus faible chez les personnes décédées (3%) que chez les personnes non décédées (15.5%) ( $p < 0.0001$ ).

<sup>17</sup> Vidal JS, Lacombe JM et Alpérovitch A - Etude sur l'utilisation de la mémantine en pratique médicale courante – 28/12/2007

<sup>18</sup> Etude sur les IChE dans la cohorte PAQUID – Rapport du 15 mars 2011 – Fleur Delva, Catherine Helmer et Jean-François Dartigues

L'estimation du risque de décès selon la prise de traitements donne un HR brut de 0.44 [0.24 ; 0.81] (p=0.008) qui devient non significatif après ajustement sur le sexe, l'âge au moment du diagnostic, le niveau d'étude, le score IADL, le déclin annuel au MMSE : HR ajusté = 0.62 [0.34 ; 1.15] (p=0.13).

Une analyse portant sur la prise de traitements au moment du diagnostic et au cours du suivi donne un HR brut de 0.51 [0.36 ; 0.73] (p=0.0002) et un HR ajusté sur les facteurs précédemment cités de 0.65 [0.44 ; 0.95] qui reste significatif (p=0.02).

La durée moyenne de survie a été étudiée avant et après la mise sur le marché des IChE. Les cas incidents de démence de la période 1990-1998 (n=280) ont été comparés aux cas incidents de la période 1999-2007 (n=460).

Comparés à la période la plus ancienne, les hommes sont moins nombreux (27.8% vs 35.0%, p=0.04), l'âge au diagnostic est plus élevé (75.4% des sujets de 81 ans et plus vs 57.8%, p<0.0001 et un âge moyen de 84.9 ans vs 82.3 ans), de niveau d'étude plus élevé (65.5% de niveau primaire à supérieur validé vs 34.5%, p=0.04) et la répartition par type de démence différente : plus de MA probable ou possible (77.4% vs 70%) et de Démence mixte (6.9% vs 0%) au détriment des démences vasculaire et parkinsonienne. Le score IADL ne diffère pas selon la période considérée (10.1+/-3.3 vs 10.8+/-3.5, p=0.15), mais le score MMSE est plus élevé (18.6+/-6.2 vs 15.7+/-6.6, p<0.0001). La durée moyenne de survie ajustée sur l'âge a été plus longue (6.11 ans +/-0.25 vs 5.62 ans +/-0.24, p=0.03).

**Principales limites :** L'ajustement n'a pas pris en compte l'ensemble des facteurs de confusion potentiels et, concernant la durée de survie, il s'agit d'une comparaison de type avant/après, de faible niveau de preuve.

**Conclusion :** Les résultats sur la mortalité sont non significatifs ou tendent vers la non-significativité après ajustement sur certains facteurs (le sexe, l'âge au moment du diagnostic, le niveau d'étude, le score IADL, le déclin annuel au MMSE).

Une étude suédoise<sup>19</sup> multicentrique (10 centres) prospective longitudinale, sur 3 ans, a été menée sur des sujets avec une MA et traités par donépézil afin d'étudier leur évolution cognitive, globale et fonctionnelle. Le MMSE, l'Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog), l'IADL et la Clinician Interview-based impression (CIBIC) étaient documentés à l'inclusion et tous les semestres pendant trois ans. Les sujets inclus devaient être âgés de plus de 40 ans, vivre à domicile, avoir un aidant, être évaluables au MMSE à l'inclusion et capables de donner un consentement afin de participer à l'étude.

Critères de non inclusion : sujets ayant déjà un autre traitement par IChE, contre-indication aux IChE,

**Résultats principaux :** Au total 435 sujets ont été inclus, dont 282 (64,9 %) étaient des femmes. L'âge moyen était de 74,6 ± 6,5 ans et l'âge de début des premiers symptômes de la maladie : 71,5 ± 6,9 ans. Le score MMSE moyen était de 22,9 ± 4,6, pour l'ADAS-Cog : 20,7 ± 10,0 et pour le score IADL : 15 ± 5,9.

Après 3 ans de suivi, le changement moyen du MMSE était de 3,8 points. La variation du score ADAS-Cog était de 8.2 points, inférieure à la variation calculée par l'équation de Stern de 15.6 points. Au cours du suivi, 269 sujets (62 %) sont sortis de l'étude : 69 pour admission en maison de retraite, 35 pour problème d'effets secondaires, 27 pour problème de compliance, 25 pour décès, 25 pour détérioration, 24 pour changement vers un autre IChE. Ces sujets sont plus âgés à l'inclusion, ont un score MMSE plus bas, un score ADAS-Cog plus élevé et reçoivent plus de médicaments à l'inclusion.

---

<sup>19</sup> Wallin AK, Andreasen N, Eriksson S, Batsman S, Nasman B, Ekdahl A, Kilander L, Grut M, Ryden M, Wallin A, Jonsson M, Olofsson H, Londos E, Wattmo C, Eriksdotter Jonhagen M, Minthon L, Swedish Alzheimer Treatment Study Group (SATS). donépézil in Alzheimer's disease: what to expect after 3 years of treatment in a routine clinical setting. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23(3):150-160.

**Principales limites :** Un biais de sélection des sujets ne peut être écarté, du fait des méthodes diagnostiques différentes employées d'un centre à l'autre (scanner cérébral, IRM, ponction lombaire, électroencéphalogramme et tests neuropsychologiques). L'absence de définition des niveaux de changements observés au niveau individuel sur le CIBIC.

La question de la pertinence clinique des différences de scores observées n'est pas abordée. L'absence de bras de comparaison ne permet pas d'attribuer les résultats des scores MMSE et ADAS-Cog à l'effet du traitement (biais de confusion non contrôlés). La transposabilité des résultats de cette étude à la pratique courante française n'est pas assurée (données anciennes, sur 10 centres suédois...).

**Conclusion :** Cet article est peu informatif sur l'évolution des sujets traités par donépézil. Il faut noter le pourcentage élevé d'arrêt de traitement au bout des 3 ans de suivi.

## **B. Effet structurant**

Le rôle structurant d'un médicament peut être évoqué lorsque sa prescription représente une occasion privilégiée pour mettre en place, à long terme, une prise en charge thérapeutique, médico-psycho-sociale individualisée et pour favoriser un accompagnement personnalisé des sujets avec le soutien des aidants.

Aucune donnée épidémiologique sur le potentiel effet structurant des médicaments spécifiques de la MA n'a été retrouvée dans les dossiers des laboratoires ou dans la littérature scientifique.

## **C. Impact sur la qualité de vie du patient**

Aucune donnée épidémiologique récente, de bonne qualité méthodologique, sur l'impact des traitements sur la qualité de vie des sujets n'a été retrouvée dans les dossiers des laboratoires ou dans la littérature scientifique.

## **D. Conséquences de l'arrêt du traitement sur les fonctions cognitives**

Aucune donnée épidémiologique récente sur les conséquences de l'arrêt de traitement sur les fonctions cognitives n'a été retrouvée dans les dossiers des laboratoires ou dans la littérature scientifique.

## **E. Impact sur la charge et la qualité de vie de l'aidant**

Une étude américaine<sup>20</sup> rétrospective sur dossiers médicaux en maisons de retraite a étudié la relation entre l'arrêt de la prise de mémantine et l'évolution de l'état de santé de résidents institutionnalisés atteints de MA, sous l'hypothèse que l'arrêt du traitement serait associé à un déclin de l'état de santé des sujets. Les sujets inclus étaient des résidents atteints de MA, institutionnalisés depuis au moins 90 jours, âgés de plus de 50 ans au moment du recueil des données, avec une prise de mémantine d'au moins 90 jours ou alors d'au moins 30 jours avec une interruption du traitement pendant 60 jours maximum. Les informations concernant les sujets devaient être disponibles pendant au moins 90 jours (soit 30 jours avant et 60 jours après l'interruption).

---

<sup>20</sup> Fillit H, Hofbauer RK, Setyawan J, Tourodimitis S, Fridman M, Pejovic V et al. Memantine discontinuation and the health status of nursing home residents with Alzheimer's disease. J Am Med Dir Assoc 2010;11(9):636-644.

**Résultats principaux :** L'étude s'est déroulée de mai 2007 à août 2007 dans 113 institutions spécialisées dans la prise en charge de sujets âgés. Au total inclusion de 521 résidents, 273 (52,4%) étaient traités sans interruption pendant 90 jours.

L'analyse des résultats est peu contributive compte tenu de la méthodologie de cette étude ne prenant pas en compte les critères de diagnostic existants pour la sélection des sujets atteints de MA. Dès lors, l'interprétation des résultats obtenus perd son utilité compte tenu de l'absence d'extrapolation possible au niveau de la France.

Concernant l'observation d'une augmentation des troubles comportementaux et du recours aux neuroleptiques en institution à l'arrêt du traitement par mémantine mentionnée par le laboratoire, aucune imputabilité des symptômes n'a été démontrée et il n'est pas exclu que les troubles comportementaux soient attribuables à la mémantine. En effet le RCP de la mémantine indique que des effets indésirables de type somnolence, hallucinations, réactions psychotiques sont possibles, il faut donc évaluer l'imputabilité des troubles du comportement. Les résultats de cette étude ne peuvent pas confirmer l'efficacité de la mémantine sur l'argument d'une forte augmentation des troubles du comportement apparaissant à l'arrêt du traitement.

**Principales limites :** Un biais de sélection des sujets dans le diagnostic de la MA ne peut être écarté (absence de justification concernant le choix des critères des 31 symptômes puisque des références existent déjà pour la classification des sujets atteints de la MA : échelles d'évaluation de l'état cognitif, psycho comportemental et de l'autonomie).

Il n'y a pas d'information concernant :

- les sujets non éligibles ou ceux dont le dossier était manquant lors de l'enquête.
- les autres traitements de la démence utilisés avant, pendant ou après le traitement par mémantine.

Il n'y a pas de justification méthodologique du score utilisé pour évaluer l'état de santé et le changement cliniquement pertinent.

Un biais de mémorisation (évaluation rétrospective sur dossiers médicaux) est possible, avec difficulté d'obtenir l'exhaustivité des symptômes.

**Conclusion :** La méthodologie de cette étude ne permet pas d'exploiter les résultats. Devant l'absence de prise en compte des échelles de diagnostic et d'évaluation pour les sujets atteints de MA et maladies apparentées, l'extrapolation des résultats à la population française n'est pas réalisable.

## **F. Impact sur l'organisation des soins (hospitalisations, institutionnalisation)**

L'étude de cohorte française sur 2 ans auprès d'un sous-échantillon de sujets de la cohorte REAL.FR<sup>21</sup> a porté sur les facteurs prédictifs d'hospitalisation chez les sujets atteints de MA. Ont été inclus les sujets avec une MA en accord avec la définition NINCDS-ADRDA et les critères du DSM-IV, recrutés entre 2000 et 2002, avec une MA de sévérité modérée et un MMSE compris entre 10 et 26, vivant en communauté et avec un médecin identifié.

**Principaux Résultats :** Sur les 696 sujets inclus, 611 (89,1%) étaient traités par des médicaments spécifiques de la MA. L'incidence annuelle des hospitalisations a été de 26,2%. Après 2 ans, 202 sujets ont été hospitalisés, comptabilisant 296 hospitalisations au total. L'analyse univariée a retrouvé les facteurs prédictifs suivants : âge, BMI, scores ADL, IADL A, NPI, Zarit, MNA, mauvais équilibre debout, assistance médicale, utilisation de 4 médicaments ou plus, nombre de comorbidités et traitement spécifique pour la MA (RR = 0,6

---

<sup>21</sup> Voisin T., Andrieu S., Cantet C., Vellas B., REAL.FR Group - Predictive Factors of Hospitalizations in Alzheimer's disease : A two-year prospective study in 686 sujets of the REAL.FR study

[0,39 ; 0,93], p=0,0213). Après analyse multivariée, seuls les 3 facteurs suivants sont restés significatifs :

- le niveau de dépendance sur le score ADL (RR = 0,81 [0,70 ; 0,95], p = 0,0091
- l'utilisation de 4 médicaments ou plus : RR = 1,83 [1,31 ; 2,58], p = 0,0005
- le score NPI : RR = 1,011 [1,001 ; 1,022], p = 0,0427

L'analyse des facteurs prédictifs d'hospitalisation due à une conséquence directe de la MA (behavioural disorders or discharge) retrouve les 3 facteurs suivants :

- le niveau de dépendance sur le score ADL : RR = 0,69 [0,53 ; 0,88], p = 0,0033
- la charge pour les aidants (ZARIT) : RR = 1,03 [1,01 ; 1,05], p = 0,0079
- le score NPI : RR = 1,07 [1,03 ; 1,12], p = 0,0007

**Principales limites :** La représentativité de l'échantillon sélectionné n'est pas garantie. L'étude n'a pas pris en compte l'ensemble des facteurs de confusion potentiels.

**Conclusion :** les traitements spécifiques ne semblent pas être un facteur protecteur au regard des hospitalisations.

Une étude suédoise, prospective, sur 3 ans, multicentrique<sup>22</sup> a cherché à identifier les facteurs de risque d'institutionnalisation en maison de retraite des sujets atteints de MA.

Les sujets ont été recrutés jusqu'à fin octobre 2004 par 14 centres de la mémoire, avec un score MMSE compris entre 10 et 26, chez lesquels un diagnostic de démence a été porté selon le DSM-IV, vivant à domicile et ayant un aidant. A l'inclusion et tous les 6 mois, les sujets ont été évalué avec le MMSE, le score IADL et l'échelle « Physical Self-Maintenance »

**Résultats principaux :** Un total de 880 sujets a été inclus dans l'étude. Durant l'étude, 206 sujets (23%) ont été admis en maison de retraite. Les facteurs ayant précipité l'institutionnalisation ont été : un niveau cognitif et fonctionnel bas à l'inclusion, un déclin plus rapide sur l'IADL, le sexe féminin, le fait de vivre seul et une dose moyenne basse d'IChE (OR = 0.63 [0.47 ; 0.85]).

**Principales limites :** la transposabilité non assurée (étude suédoise sur une population très sélectionnée de sujets, données anciennes). Tous les sujets étaient traités par IChE.

**Conclusion :** Cette étude ne permet pas d'étudier l'éventuel effet traitement sur l'institutionnalisation.

### G. Impact sur la mortalité

Aucune donnée récente sur l'impact des traitements sur la mortalité des sujets atteints de MA n'a été retrouvée.

---

<sup>22</sup> Wattmo C, Wallin A, Londos E, Minthon L. Risk factors for nursing home placement in Alzheimer's disease : a longitudinal study of cognition, ADL, service utilization, and cholinesterase Inhibitor treatment. The Gerontologist 2011, 51 [1]:17-27.

## **V. Conclusion**

### **A. Sur les données d' utilisation**

Les données d'utilisation disponibles depuis 2007 corroborent les conclusions de la première réévaluation :

- globalement, un tiers des sujets présentant une MA n'est pas traité par médicaments spécifiques.
- bien que les indications et les posologies soient globalement respectées, le respect de l'AMM n'est pas optimal. L'utilisation de posologies inférieures aux recommandations expose au risque d'effets secondaires en posant la question de la perte d'efficacité des produits prescrits.
- pour la mémantine, les données disponibles suggèrent que le stade de sévérité à la mise sous traitement n'est pas respecté.
- l'association entre IChE et mémantine, dont l'efficacité n'a pas été démontrée, est fréquente.
- l'association aux psychotropes est fréquente.
- les associations à risque iatrogène potentiel ne sont pas négligeables.
- la persistance est faible.

### **B. Sur l' impact des médicaments sur les critères de sante publique**

Les données épidémiologiques concernant l'impact des médicaments spécifiques de la MA sur la morbi-mortalité, la qualité de vie, le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le fardeau de l'aidant sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable.

De manière générale, la transposabilité des résultats de ces études à la pratique courante n'est pas assurée du fait :

- d'une qualité méthodologique discutable
- du choix des échelles utilisées pour évaluer l'état de santé des sujets
- des critères utilisés pour le diagnostic de la MA
- du biais de sélection des sujets inclus dans ces études
- du taux de perdus de vue lors du suivi des sujets inclus dans les cohortes
- de la non prise en compte de facteurs de confusion potentiels, des changements entre traitements
- de résultats souvent à la limite de la significativité et dont la pertinence clinique reste à démontrer
- d'un manque de puissance de certaines études ne permettant pas de conclure
- de la rareté des études françaises réalisées depuis la première réévaluation dans ce domaine.

Il serait donc nécessaire que des données de qualité soient disponibles en France chez les personnes atteintes de MA permettant de documenter les conditions d'utilisation des médicaments prescrits dans le cadre de cette pathologie, leurs modalités de prise en charge, ainsi que les critères de santé publique (bénéfice pour le patient à moyen et long terme, impact sur l'organisation des soins, etc.).

## **VI. Intérêt de santé publique rendu**

Le fardeau de santé publique représenté par la MA est majeur compte tenu :

- d'une prévalence et d'une incidence élevées, qui de surcroît sont en augmentation ;
- de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;
- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des sujets.

Dans la sous-population des sujets atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie (pour la mémantine), tout comme dans celle des sujets atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie (pour le IChE), le fardeau reste majeur.

L'amélioration de la prise en charge globale de la MA constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan MA 2008-2012).

Les résultats des études sont convergents sur l'existence d'un bénéfice faible des traitements sur la cognition, le fonctionnement global et sur les activités de la vie quotidienne des patients par rapport au placebo.

Néanmoins, l'impact rendu par ces médicaments dans la vraie vie sur la morbi-mortalité et la qualité de vie reste à démontrer car :

- la question de la transposabilité des résultats d'efficacité se pose dans la mesure où les traitements n'ont été évalués que dans le cadre d'essais cliniques dont la durée était limitée le plus souvent à 6 mois et dans lesquels la présence d'un aidant était le plus souvent requise.

- 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.

En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par les traitements spécifiques de la MA n'est toujours pas démontré.

### **Rappels**

- **ISP rendu par le donépézil en 2011**

L'intérêt de santé publique rendu par les IChE ne peut être apprécié ; il reste attendu.

- **ISP rendu pour les IChEs en 2007**

Le fardeau de santé publique représenté par la MA est majeur compte tenu :

- d'une prévalence et d'une incidence élevées, qui de surcroît sont en augmentation ;
- de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;
- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des sujets.

Dans la sous-population des sujets atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie, le fardeau est également majeur.

L'amélioration de la prise en charge globale de la MA constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan MA 2004-2007).

Les résultats des études sont convergents sur l'existence d'un bénéfice des IChE sur la cognition et sur l'état global des sujets par rapport au placebo.

Néanmoins, l'impact rendu par ces médicaments dans la vraie vie sur la morbi-mortalité et la qualité de vie reste à démontrer car :

- la question de la transposabilité se pose dans la mesure où les effets des IChE n'ont été évalués que dans le cadre de protocoles ayant sélectionné les sujets sans comorbidités, ne recevant pas de co-prescriptions notamment de psychotropes et dont la participation aux études était conditionnée par la présence d'un aidant.

- l'efficacité n'a pas été évaluée au long cours : la durée de la plupart des études est limitée à 6 mois alors que le traitement peut être prescrit pendant plusieurs années ;

- l'intérêt des IChE est jugé sur des critères intermédiaires dont la corrélation avec des 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 n'a pas été établie.



Par ailleurs, il n'est pas possible actuellement de repérer les sujets répondeurs à ces traitements. Les résultats de l'étude REAL.FR suggèrent l'existence d'une sous population de sujets avec un déclin cognitif rapide et qui pourrait bénéficier de ces médicaments. En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par les IChE ne peut être apprécié. Leur intérêt de santé publique reste attendu.

- **ISP rendu pour la mémantine en 2008**

Le fardeau de santé publique représenté par la MA est majeur compte tenu :

- d'une prévalence et d'une incidence élevées, qui de surcroît sont en augmentation ;
- de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;
- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des sujets.

Il reste majeur, dans la sous-population des sujets atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie.

L'amélioration de la prise en charge globale de la MA constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan MA 2004-2007).

Les résultats de l'étude post-inscription, ne confirment pas l'existence d'un impact d'mémantine sur la morbi-mortalité (cognition...) et la qualité de vie des sujets, notamment sur le retentissement sur les activités quotidiennes.

De plus, ces données sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable de mémantine sur :

- la fréquence des hospitalisations,
- la fréquence du recours aux psychotropes,
- le retard de l'entrée en institution,
- le fardeau de l'aidant.

Par ailleurs, il n'est toujours pas possible de repérer les sujets répondeurs à ce traitement.

En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par mémantine dans ces formes de MA n'est pas démontré.