

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**ARICEPT (donépézil), EXELON (rivastigmine), REMINYL (galantamine), EBIXA (mémantine),
médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer****Un intérêt thérapeutique faible****L'essentiel**

- ▶ Quatre médicaments ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer :
 - trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) : ARICEPT (donépézil), REMINYL / REMINYL LP (galantamine) et EXELON (rivastigmine) ont une AMM dans les formes « légères à modérément sévères »,
 - un antagoniste des récepteurs NMDA : EBIXA (mémantine) a une AMM dans les formes « modérées à sévères ».
- ▶ Leur efficacité est au mieux modeste et de pertinence clinique discutable. Elle a été démontrée essentiellement sur la cognition et les activités de la vie quotidienne. Aucun impact n'a été démontré sur le délai d'entrée en institution, la qualité de vie ou la morbi-mortalité.
- ▶ Ils peuvent entraîner des effets indésirables digestifs, cardiovasculaires et neuropsychiatriques pouvant nécessiter leur arrêt. Il existe aussi un risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec les psychotropes, souvent co-prescrits.
- ▶ L'intérêt thérapeutique des médicaments de la maladie d'Alzheimer doit être considéré comme faible. Néanmoins, dans le souci de ne pas priver les patients répondeurs (impossibles à identifier *a priori*) d'un éventuel bénéfice clinique à court terme, il reste suffisant pour leur prise en charge par la solidarité nationale.
- ▶ En l'absence de donnée clinique à long terme, l'utilisation de ces médicaments doit faire l'objet d'une réévaluation attentive à un an, au cas par cas. La pertinence de la poursuite du traitement au delà d'un an ne sera décidée qu'après une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Stratégie thérapeutique

- En l'absence de donnée clinique solide sur l'effet à long terme de ces médicaments et en raison de l'incertitude sur la pertinence des effets cliniques et du risque d'effets indésirables graves, leur prescription ne repose que sur des considérations de très faible niveau de preuve.
 - Au stade léger de la maladie, on peut utiliser un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) : donépézil, galantamine ou rivastigmine.
 - Aux stades modéré et modérément sévère, on peut utiliser un IACHÉ (sans privilégier l'un plutôt qu'un autre). Dans ces formes, les IACHÉ représentent une alternative à la prescription de la mémantine.
L'intérêt d'administrer la rivastigmine sous forme de dispositif transdermique par rapport à la voie orale est discutable, en raison d'un risque de mésusage dont les conséquences peuvent être graves.
 - Au stade sévère, seule la mémantine a l'AMM, mais son bénéfice clinique attendu est très limité.
 - L'intérêt d'associer deux IACHÉ ou un IACHÉ à la mémantine n'est pas démontré.
- Au delà de 6 mois de traitement, si le patient a atteint les objectifs fixés (stabilisation ou ralentissement du déclin cognitif par exemple) et en l'absence d'effet indésirable grave et/ou altérant la qualité de vie, le traitement pourra être poursuivi jusqu'à six mois supplémentaires.
Si l'efficacité à 1 an a été maintenue, la poursuite du traitement peut être décidée, en concertation avec l'aidant et, si possible, avec le patient, à la suite d'une réunion pluridisciplinaire associant médecin traitant, gériatre et neurologue ou psychiatre, en relation avec le réseau de soins prenant en charge le patient.

- La prise en charge nécessite une coordination avec les acteurs sociaux, en particulier avec les aidants familiaux, dont le rôle est essentiel. Elle exige des compétences spécifiques de la part des soignants, notamment pour réagir face aux troubles du comportement.

La prescription de psychotropes peut parfois être justifiée, pour une période aussi courte que possible.

Des traitements non médicamenteux (activité physique, stimulation, entraînement cognitif) sont aussi à envisager.

Données cliniques

- Les données cliniques ne permettent pas de considérer qu'il existe une différence d'effet entre les IChE et la mémantine, ni entre les différents IChE, dans les indications de l'AMM.

Elles montrent une supériorité de ces médicaments par rapport au placebo, principalement documentée sur les troubles cognitifs et les activités de la vie quotidienne, au bout de 6 mois de traitement. La taille d'effet est au mieux modeste et de pertinence clinique discutable.

L'efficacité reste insuffisamment documentée au-delà de 6 mois et n'est pas établie sur les critères cliniques majeurs (notamment le retard à l'entrée en institution).

- Le risque de troubles digestifs (vomissements, diarrhée, hémorragies) parfois graves est établi. Des études pharmaco-épidémiologiques ont montré un risque accru de bradycardie, de syncopes, de troubles neuropsychiatriques (léthargie, hallucinations, dépression, etc.) et d'interactions, en particulier avec les antipsychotiques, souvent co-prescrits.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie et en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ces quatre médicaments est faible.
- Ils n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.

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

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. 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 ».

