

Annexe

Ebixa (mémantine) – Laboratoires Lundbeck

DONNEES SUR L'UTILISATION ET LA PRESCRIPTION EN FRANCE

DES MEDICAMENTS INDIQUES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

Sommaire

1)	Introduction	2
2)	Méthodologie	2
2.1	Etude commandée par la HAS à partir du panel Thalès	2
2.2	Données présentées dans le dossier déposé par les laboratoires Lundbeck	3
2.3	Recherche bibliographique	3
2.3.1	Etude REAL.FR'	3
2.3.2	Etude PAQUID'	4
2.3.3	Etude des Trois Cités	4
2.3.4	Etude EVA	4
2.3.5	Etude sur la prescription des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer en France en 2000-2001	5
2.3.6	Thèse « Prise en charge médicamenteuse de la démence en gériatrie » (Marie Cariou, 23/03/2006)	5
2.3.7	Les anticholinestérasiques en soins de longue durée : analyse des pratiques actuelles à partir d'une étude observationnelle franco-qubécoise (Vantelon C. et coll.)	5
2.3.8	Analyse descriptive des patients traités par les médicaments antidémence. Evolutions 1999/2004 en Midi-Pyrénées (Bourrel R.)	5
2.3.9	Etude des besoins de prise en charge de la maladie d'Alzheimer en Vendée	6
2.3.10	Etude de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer dans le centre de gériatrie du CHU de Nîmes	6
2.3.11	Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées », Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé, juillet 2005	6
3)	Résultats	6
3.1	Etude Thalès commandée par la HAS	6
3.1.1	Panel des médecins généralistes	6
3.1.2	Panel des médecins neurologues	7
3.1.3	Suivi d'une cohorte de patients ayant débuté un traitement par anti-Alzheimer en médecine générale	8
3.1.4	Suivi d'une cohorte de patients ayant débuté un traitement par anti-Alzheimer en neurologie libérale	9
3.2	Données issues du dossier déposé par les laboratoires Lundbeck : Résultats préliminaires de l'étude post-inscription sur l'utilisation de la mémantine en pratique médicale courante – Annick Alpérovitch (Avril 2006)	10
3.3	Données complémentaires	12
3.3.1	Etude REAL.FR	12
3.3.2	Etude PAQUID	12
3.3.3	Etude des Trois Cités	12
3.3.4	Etude sur la prescription des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer en France en 2000-2001	12
3.3.5	Thèse sur la « Prise en charge médicamenteuse de la démence en Gériatrie »	13
3.3.6	Les anticholinestérasiques en soins de longue durée : analyse des pratiques actuelles à partir d'une étude observationnelle franco-qubécoise (Vantelon C. et coll.)	14
3.3.7	Analyse descriptive des patients traités par les médicaments anti-démence. Evolutions 1999/2004 en Midi-Pyrénées (Bourrel R.)	14
3.3.8	Etude des besoins de prise en charge de la maladie d'Alzheimer en Vendée	15
3.3.9	Etude de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer dans le centre de gériatrie du CHU de Nîmes	15
3.3.10	Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé, juillet 2005	16
3.3.11	Etude sur les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer – Associations médicamenteuses. Coûts des prestations associées – Régime Social des Indépendants, décembre 2006	16
4)	Synthèse des résultats	16

1) Introduction

Dans le cadre de la réévaluation des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer, une synthèse des données d'utilisation des médicaments indiqués dans la Maladie d'Alzheimer¹ a été réalisée.

Actuellement, les traitements médicamenteux ayant obtenu une AMM dans la maladie d'Alzheimer sont :

- les inhibiteurs de la cholinestérase (IACHÉ), tel le donépézil, la rivastigmine et la galantamine², indiqués dans les **formes légères à modérément sévères** de la maladie d'Alzheimer. Ces formes correspondent aux patient 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 sévères³.

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 gérontologie.

2) Méthodologie

Les données considérées pour cette évaluation ont inclus les données présentées par chacun des laboratoires concernés et sont issues d'une recherche bibliographique systématique dans Medline, dans Pascal, dans la base de la BDSP et dans le catalogue national des thèses (Sudoc) afin recueillir le maximum de données françaises.

Par ailleurs, une étude spécifique a été commandée par la Haute Autorité de Santé à la société CEGEDIM, à partir de son panel de médecins « Thalès », afin de décrire la prise en charge médicamenteuse actuelle des patients atteints de maladie d'Alzheimer⁴.

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

2.1 Etude commandée par la HAS à partir du panel Thalès

Une étude spécifique a été commandée auprès de la société CEGEDIM, à partir de son panel de médecins « Thalès ». Ce panel comprend 1200 généralistes et 60 neurologues libéraux qui ont transmis des données médicales et de prescription médicamenteuse pour les patients les ayant consultés. Seules les consultations au cabinet du médecin sont prises en compte (les visites à domiciles n'étant pas intégrées). Les résultats ont été extrapolés sur une base de 56 000 généralistes et 636 neurologues libéraux France entière. Du fait de la faible taille du panel, les résultats doivent être pris avec prudence et ne doivent être considérés que comme de simples indicateurs.

L'étude Thalès avait deux objectifs :

- décrire les patients actuellement traités (en 2006) par des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer en ville, et suivis par les médecins généralistes et les neurologues
- suivre l'évolution des prescriptions, y compris celle des neuroleptiques, à partir de deux « cohortes » de patients régulièrement suivis par leur médecin (médecin généraliste pour la première cohorte et neurologue pour la seconde).

Les cohortes sont constituées de patients dont le traitement anti-Alzheimer a été débuté pendant la période d'inclusion (de janvier à décembre 2002), qui ont consulté régulièrement leur médecin (généraliste pour la première cohorte et neurologue de ville pour la seconde), c'est à dire au moins

¹ Cette synthèse a été réalisée par Mme Annie Fourrier (Inserm U 657, Pharmacopépidémiologie, Bordeaux), membre du groupe de travail de la Commission de la transparence, Sophie Stamenkovic (HAS, Service Appui Scientifique et Rédaction Médicale) et Antoine Pariente (Inserm U 657, Bordeaux), en relation avec Patrick Semenzato (HAS, Service Evaluation des Médicaments) et Christine Devaud (HAS, Service Documentation).

² Le premier inhibiteur de l'acétylcholinestérase ayant reçu une AMM dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer a été la tacrine (Cognex®) en 1994. Avec l'apparition des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase 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.

³ 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 Maladie d'Alzheimer correspondent à des patients dont le score MMSE est compris entre 3 et 15. »

⁴ le cahier des charges de cette étude est disponible au SASRM (HAS).

une fois par semestre durant la période de suivi de 3 ans et demi (de janvier 2002 à juin 2006) et qui sont toujours présents dans la clientèle du médecin⁵.

Dans le panel Thalès, le score MMSE n'est pas demandé aux médecins généralistes, il est seulement disponible pour les médecins neurologues.

2.2 Données présentées dans le dossier déposé par les laboratoires Lundbeck

La mémantine est inscrite depuis juillet 2003 sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Les données d'utilisation présentées par le laboratoire font appel aux résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude post-inscription menée par Annick Alperovitch (INSERM), à la demande de la Direction Générale de la Santé et conformément à la convention signée avec le CEPS le 21 mai 2003), visant à décrire l'utilisation de la mémantine en pratique médicale courante. Ce rapport d'étape est basé sur l'analyse des données CNAM-TS concernant un échantillon national au 1/7ème (N=4082) de personnes ayant eu au moins une prescription de mémantine entre août 2003 (date de la mise sur le marché de ce médicament) et septembre 2004. Cette étude fournit des données rétrospectives sur les deux ans précédant la date d'interrogation de la base de la CNAM-TS. Elle a permis de décrire les patients traités (consommation de médicaments et de soins). En revanche, le stade de la maladie n'est pas renseigné. Cette étude sera complétée par une enquête auprès des aidants de 1500 patients tirés au sort au sein de l'échantillon nominatif de la CNAM-TS.

2.3 Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été effectuée sur Medline, dans la base de données de la BDSP (banque de données en santé publique) et dans le catalogue national des thèses françaises, à partir de la base Sudoc.

Les mots-clés utilisés ont été :

dans Medline : "Alzheimer Disease"[MeSH] AND ("Cohort Studies"[MeSH] OR "Follow-Up Studies"[MeSH] OR "Observational studies"[title/abstract] OR "Observational study"[title/abstract]) AND (France OR French)

dans la BDSP et Sudoc : (Démence Alzheimer OU Alzheimer OU Démence) ET (Cohorte OU Enquête cohorte OU Paquid OU Real.Fr OU Elsa OU Eva OU Eurodem OU Trois Cités OU 3 Cités), ainsi que (Démence Alzheimer OU Alzheimer OU Démence OU Maison retraite OU Structure sociale personne âgée) ET (Thérapeutique médicamenteuse OU Médicament OU Thérapeutique OU Soins)

Au total, plusieurs études de cohorte françaises⁶ pouvant éventuellement comporter des données sur l'utilisation des médicaments sus-cités et certains articles traitant de la question de l'utilisation des traitements médicamenteux dans la maladie d'Alzheimer ont été identifiés.

2.3.1 Etude REAL.FR^{7,8}

L'étude REAL.FR est une étude prospective multicentrique ayant inclus entre 2000 et 2002, 693 patients présentant une maladie d'Alzheimer selon les critères du DSM-IV et du NINCDS-ADRAD, de forme légère à modérée (score MMSE entre 12 et 26). Les patients devaient être ambulatoires, vivre à domicile et être pris en charge par un aidant clairement identifié. Les patients présentant une maladie d'Alzheimer à un stade sévère ont été exclus de l'étude, ainsi que ceux vivant en institution et ceux présentant une autre pathologie pouvant affecter le pronostic à court terme. Les données ont été recueillies de manière prospective tous les 6 mois durant 4 ans au cours d'une consultation réalisée dans l'un des 16 centres spécialisés participant à l'étude. Les patients bénéficient à l'inclusion, puis tous les 6 mois, d'une évaluation gérontologique standardisée (autonomie fonctions cognitives, troubles du comportement, statut nutritionnel) et d'une évaluation sociale (niveau d'éducation, lieu de

⁵ C'est à dire, ceux ayant consulté leur médecin au moins une fois entre juillet 2005 et septembre 2006.

⁶ Alperovitch A. et al., « Les études épidémiologiques sur le vieillissement en France : de l'étude Paquid à l'étude des Trois Cités », C.R. Biologies, 325, 2002, 665-672.

⁷ Gillette-Guyonnet S. et al., « The REALFR Research Program on Alzheimer's disease and its management : Methods and Preliminary Results, The Journal of Nutrition, Health and Aging, vol.7, n°2, 2003.

⁸ Gillette-Guyonnet S. et al., « Présentation de l'étude multicentrique en réseau. Facteurs prédictifs d'hospitalisation et filières de soins chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (REAL.FR) », La Revue de Médecine Interne, 24, 2003, 278s-282s.

vie, recours aux services d'aide et de soins à domicile, allocations perçues, revenus). La charge des aidants est également mesurée par le questionnaire de Zarit. Au cours du suivi, les événements survenus au cours des 6 derniers mois sont relevés, en particulier les hospitalisations, les placements en institution, le recours à de nouveaux services et les changements survenus dans l'entourage de la personne âgée. La consommation médicamenteuse est précisément relevée à chaque visite, en particulier la consommation d'IACHÉ : nom du produit (DCI), posologie (mg/jour), date de début de traitement (mois, année) et commentaires éventuels.

2.3.2 Etude PAQUID^{9,10}

L'étude PAQUID est une étude de cohorte prospective, ayant débuté en 1988, avec pour objectif d'évaluer le vieillissement cérébral et la perte d'autonomie chez les sujets âgés de plus de 65 ans, en s'intéressant plus particulièrement aux facteurs de risques de démence. Un échantillon représentatif de la population âgée vivant à domicile en termes d'âge et de sexe (n=3777) a été recruté dans deux départements du sud-ouest de la France (en Gironde et en Dordogne) et a bénéficié durant le suivi d'un dépistage régulier de la démence (définie selon les critères du DSM-III R). Les données sur les caractéristiques socio-démographiques, l'habitat et le mode de vie, l'autonomie, l'état de santé et la symptomatologie dépressive ont été recueillies par un psychologue. Une série de tests psychométriques (MMSE, Wechsler, Benton, Isaacs, Zazzo, test des similitudes) a permis un premier dépistage de la démence. Les sujets répondant aux critères du DSM-III R ont ensuite été réévalués par un neurologue pour confirmer le diagnostic et tenter d'en préciser l'étiologie.

2.3.3 Etude des Trois Cités¹¹

Cette cohorte a inclus 9294 personnes âgées de 65 ans et plus, recrutées sur les listes électorales de la communauté urbaine de Bordeaux (2 104 sujets), à Dijon (4 931 sujets) et Montpellier (2 259 sujets). Entre mars 1999 et mars 2001, 9693 personnes ont été recrutées, dont 399 ont été exclues secondairement. Chaque participant est suivi pendant quatre ans et examiné trois fois : à l'entrée dans l'étude, puis deux et quatre ans plus tard. La taille de la cohorte a été calculée pour que le nombre d'événements cognitifs (démence) ou cérébro-vasculaires (AVC) attendus en quatre ans donne une puissance suffisante pour détecter des augmentations de risque modérées.

L'objectif général de cette étude est d'estimer le risque de démence attribuable aux facteurs de risque et aux pathologies vasculaires, ainsi que de l'effet de la réduction du risque vasculaire (par la prévention ou le traitement) sur l'incidence et la prévalence de la démence. Les objectifs secondaires sont : incidence et facteurs de risque des AVC, épidémiologie des maladies vasculaires chez les personnes âgées, troubles du sommeil, épidémiologie du handicap, avec un intérêt particulier pour les phénomènes de réversibilité de certains handicaps.

Le recueil des données comporte un questionnaire socio-démographique, un bilan clinique neuro-psychologique, une détection systématique des cas de démence, un bilan biologique, un électrocardiogramme et dans un sous échantillon une échographie carotidienne et une imagerie par résonance magnétique (IRM). La phase de recueil initial des données s'est déroulée en 1999 et 2000, puis les sujets ont été revus à deux ans et quatre ans avec détection systématique des cas incidents de démence et d'événements cardiovasculaires.

2.3.4 Etude EVA¹²

L'étude EVA, commencée en 1991, avait pour objectif d'étudier d'une part les facteurs de risque du déclin des performances cognitives et, d'autre part, les facteurs de progression de l'artériosclérose, une des hypothèses de recherche étant que les deux processus pouvaient comporter des facteurs de risque communs en relation avec le stress oxydatif. 1389 participants ont été recrutés par mi les personnes âgées de 60 à 70 ans, inscrites sur les listes électorales de la ville de Nantes. Cette cohorte a été suivie jusqu'en 2001, avec un examen tous les deux ans. L'étude EVA a apporté un ensemble cohérent de résultats en faveur d'un lien entre facteurs vasculaires et déclin cognitif.

⁹ Dartigues J.F. et al., « Le Programme de Recherche PAQUID sur l'Epidémiologie de la Démence. Méthode et Résultats initiaux », Rev Neurol, Paris, 1991, 147, 3, 225-230.

¹⁰ Ramarosan H. et al., « Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID », Rev Neurol, Paris, 2003, 159, 4, 405-411.

¹¹ Alperovitch A. et al., « L'étude des Trois Cités : relation entre pathologie vasculaire et démence », Revue Médicale de l'Assurance Maladie, vol.37, n°2, avril-juin 2006, 117-124.

¹² Lechevallier N., Fourrier A., Berr C., « Utilisation de benzodiazépines chez le sujet âgé : données de la cohorte EVA », Rev Epidemiol Santé Publique, 2003, 51 : 317-326

Les données publiées ne font pas cas de données de prescription ou d'utilisation des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer ou de médicaments psychotropes chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer.

2.3.5 Etude sur la prescription des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer en France en 2000-2001¹³

Cette étude a été réalisée dans 9 régions, choisies sur la base du volontariat, sur des patients (N=390 par région, soit 3510 patients inclus au total) pour lesquels un traitement anticholinestérasique a été remboursé entre le 1^{er} décembre 2000 et le 28 février 2001. Elle concernait les trois principaux régimes d'Assurance Maladie : le Régime Général, la Mutualité Sociale Agricole et le Régime des Professions Indépendantes.

Tous les résultats de cette étude, réalisée alors que la mémantine n'était pas encore sur le marché, ne seront pas présentés ici.

2.3.6 Thèse « Prise en charge médicamenteuse de la démence en gériatrie » (Marie Cariou, 23/03/2006)¹⁴

Cette thèse repose sur une étude réalisée au Centre Hospitalier du Mans (avril-juin 2005), au sein des deux services de gériatries du CHM, en unités gériatriques de court, moyen et long séjours (679 lits au total). Son objectif était d'évaluer la prise en charge médicamenteuse de la démence en secteur gériatrique et d'estimer les limites des traitements dispensés à un patient le plus souvent déjà polymédicamenté, et à un stade le plus souvent très avancé de la maladie.

2.3.7 Les anticholinestérasiques en soins de longue durée : analyse des pratiques actuelles à partir d'une étude observationnelle franco-québécoise (Vantelon C. et coll.)¹⁵

Il s'agit d'une étude multicentrique, observationnelle, rétrospective sur dossier, sur l'utilisation dans les centres hospitaliers de soins de longue durée (SLD) des trois IChE commercialisés (donézépil, rivastigmine, galantamine) afin d'évaluer les pratiques d'utilisation des IChE dans les SLD sur la pertinence des indications, les méthodes de suivi des patients traités et les justifications de la poursuite du traitement. Cinq centres ont participé à l'étude : trois à Montréal et deux à Paris. Les patients ont été sélectionnés à partir d'une banque de données informatisées des ordonnances des patients : ont été inclus dans les centres montréalais tous les patients ayant reçu un IChE en juin 2003 (n=62) et dans les centres parisiens, tous les patients ayant reçu un IChE en septembre 2004 (n=19). La mémantine n'a pas été retenue pour cette étude car elle n'avait pas encore l'autorisation de mise sur le marché au Canada à cette date.

2.3.8 Analyse descriptive des patients traités par les médicaments antidémence. Evolutions 1999/2004 en Midi-Pyrénées (Bourrel R.)¹⁶

Les données sont issues du système d'information de l'Assurance Maladie (SIAM), base de données dans laquelle sont enregistrées toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux du régime général. Les actes réalisés dans le cadre d'une hospitalisation en établissement soumis au budget global ou en consultation externe ne sont pas comptabilisés. L'étude a porté sur les bénéficiaires du régime général de la région Midi-Pyrénées (hors sections locales mutualistes), soit 62.4% de la population résidente de cette région, ayant eu le remboursement d'au moins un IChE, de mémantine ou de tacrine, au cours des premiers trimestres des années 1999 à 2004.

¹³ Dartigues J.F., col., « Prescriptions des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer en France en 2000-2001 : évaluation du respect des procédures diagnostiques et de suivi », Rev Neurol, Paris, 2005 ; 161 : 10, 957-962.

¹⁴ Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, soutenue par CARIOU Marie, le 23/03/2006, UFR de Sciences Pharmaceutiques et d'Ingénierie de la Santé d'Angers.

¹⁵ Vantelon C. et al., « Les anticholinestérasiques en soins de longue durée : analyse des pratiques actuelles à partir d'une étude observationnelle francoquébécoise », La Revue de Médecine interne, 27, 2006, p. 588-594.

¹⁶ Bourrel R., « Analyse descriptive des patients traités par les médicaments anti-démence. Evolutions 1999/2004 en Midi-Pyrénées », Médistat', n°12, 02 juin 2005, DRSM Midi-Pyrénées

2.3.9 Etude des besoins de prise en charge de la maladie d'Alzheimer en Vendée¹⁷

L'Observatoire régional de la santé des Pays de Loire a effectué un travail en 2005 afin d'estimer la prévalence et l'incidence de la maladie d'Alzheimer et des démences apparentées, vivant à domicile et en institution, et d'évaluer les conditions de prise en charge sanitaire et médico-sociale de ces patients, au plan départemental et par territoire. Dans le cadre de ce projet, plusieurs études ont été menées :

une étude auprès des médecins généralistes afin de mieux décrire le profil de ces médecins et d'évaluer le nombre de patients atteints de démence qu'ils suivaient ;
une étude auprès des médecins spécialistes (psychiatres libéraux et neurologues) et des Centres médico-psychologiques (CMP), ainsi qu'une autre étude auprès des maisons de retraite hospitalières et des unités de soins de longue durée (USLD) des établissements de santé publics, afin d'évaluer le nombre de patients pris en charge par ces professionnels et dans ces différentes structures ;
une étude menée par l'Urcam des Pays de Loire a été menée afin de mieux caractériser les patients ayant fait l'objet d'un remboursement pour traitement médicamenteux anti-Alzheimer en 2004 (IACHÉ ou mémantine). Cette étude a porté sur 1798 personnes, appartenant au régime général, au régime agricole ou encore à l'assurance maladie des professions indépendantes (hors professions libérales).

2.3.10 Etude de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer dans le centre de gériatrie du CHU de Nîmes¹⁸

Cette étude avait pour objectif de vérifier l'adéquation des prescriptions effectuées au centre de gériatrie du CHU de Nîmes par rapport au protocole préconisé et établi par un ensemble de médecins spécialisés : neurologues, psychiatres et gériatres. La méthodologie présentée est très succincte.

2.3.11 Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées », Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé, juillet 2005¹⁹

Ce rapport de synthèse réalisé par l'ISPED Bordeaux (Dartiques J.F.) a dressé un état des lieux complet, en 2005, de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : épidémiologie, stratégies de dépistage et de diagnostic, modalités de traitement, offre de soins, organisation institutionnelle, financement, recherche, en se basant sur une recherche bibliographique approfondie.

3) Résultats

3.1 Etude Thalès commandée par la HAS

3.1.1 Panel des médecins généralistes

Entre septembre 2005 et août 2006, 195 916 patients ont consulté un généraliste pour maladie d'Alzheimer diagnostiquée, 50 727 patients pour troubles de la sénilité et 331 234 pour troubles de la mémoire. Parmi les 195 916 patients atteints de maladie d'Alzheimer (diagnostiquée), 24.4% correspondent à des nouveaux diagnostics.

Parmi les patients diagnostiqués « Alzheimer », 64.9% étaient en ALD pour une Maladie d'Alzheimer et 12.5% ont été envoyés vers un neurologue ou un psychiatre.

Les patients atteints de maladie d'Alzheimer étaient âgés de 79.4 ans en moyenne et 61.4% étaient des femmes. Les comorbidités les plus souvent associées étaient l'hypertension artérielle (54.6% des cas), la dépression (42.6%), une dyslipidémie (33.8%), un angor (12.9%), ou un diabète (12.3%).

Pendant la période de l'étude, 64.5% des patients atteints de maladie d'Alzheimer étaient traités par des médicaments anti-Alzheimer : 36.7% par Aricept®, 14.9% par Ebixa®, 13.2% par Reminyl® et 10.5% par Exelon®.

¹⁷ Etude des besoins de prise en charge de la maladie d'Alzheimer en Vendée, DDASS, Conseil Général de Vendée, juin 2006.

¹⁸ Ester M. et al., « Etude de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer dans le centre de gériatrie du CHU de Nîmes », poster pour le 11^{ème} Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique, Bordeaux, 1-2 février 2006.

¹⁹ Dartiques J.F., « Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées », étude réalisée par l'Institut de santé publique d'épidémiologie et de développement (ISPED) de l'Université Victor Ségalen Bordeaux 2, Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé, juillet 2005.

Parmi les patients traités par des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer, 81.8% étaient en ALD.

En termes de prescription, sur le nombre total d'ordonnances (n=542 147), 49.1% correspondent à de l'Aricept®, 17.7% à du Reminyl® ou de l'Ebixa® et 15.5% à de l'Exelon®.

Aricept® représente la part la plus importante des prescriptions : 44.0% des nouveaux traitements et 50.2% des renouvellements. Les prescriptions d'Ebixa® représentent 24.1% des nouveaux traitements et 16.3% des renouvellements. Quant à Reminyl® et Exelon®, leur part est comprise entre 15% et 17%, tant comme nouveaux traitements que comme renouvellements.

Sur le nombre total d'ordonnances, 88.2% concernent une monothérapie (48% par Aricept®, 14.9% par Exelon®, 17.0% par Reminyl® et 8.3% par Ebixa®) et 11.8% indiquent une bithérapie, le plus souvent par Aricept® + Ebixa® (7.5%).

Parmi les co-prescriptions, on retrouve le plus souvent des médicaments antihypertenseurs (57.4%), des antidépresseurs (37.0%), des hypocholestérolémiants (28.9%), des anxiolytiques (19.3%), des vasodilatateurs cérébraux (13.2%), ainsi que des antidiabétiques oraux et des neuroleptiques (9.9% chacun).

Par ailleurs, 9% des patients ont reçu un traitement par « vasodilatateur », essentiellement du gingko biloba.

Les posologies quotidiennes moyennes sont de 9.0 mg pour Aricept®, 15.3 mg pour Reminyl®, 6.9 mg pour Exelon® et 17.9 mg pour Ebixa®.

Pour Reminyl®, près de la moitié des prescriptions indiquent une posologie quotidienne de 16 mg, un quart une posologie de 8 mg et 20% une posologie de 20 mg et plus.

Pour Exelon®, un tiers des prescriptions indiquent une posologie quotidienne de 6 mg, et environ 20%, des posologies à 3 mg ou 9 mg ou 12 mg et plus respectivement.

Enfin, pour Ebixa®, près de 80% des prescriptions concernent la posologie de 15 mg et plus et 17.1% la posologie de 10 mg.

Ces posologies sont en accord avec celles recommandées par l'AMM.

Les durées d'ordonnance sont dans un tiers des cas de 30 à 59 jours et dans près d'un quart des cas de 90 jours ou plus. 26.5% des ordonnances mentionnent une durée de traitement de moins de 30 jours et 16.5% de 60 à 89 jours. La durée moyenne de traitement indiquée sur l'ordonnance est de 56 jours.

3.1.2 Panel des médecins neurologues

Au cours de l'année écoulée (septembre 2005 - août 2006), un total de 132 817 patients ont consulté un neurologue pour Maladie d'Alzheimer diagnostiquée.

Les patients étaient âgés de 78.2 ans en moyenne et 62.2% étaient des femmes. La comorbidité « dépression » est signalée dans 8.7% des cas et une maladie de parkinson dans 7.0% des cas. Parmi les patients diagnostiqués « Alzheimer », 63.4% étaient en ALD pour une Maladie d'Alzheimer.

Pendant la période de l'étude, 77.6% de ces patients ont été traités par des médicaments ayant l'AMM dans la maladie d'Alzheimer : 37.4% par Aricept®, 21.2% par Ebixa®, 20.9% par Reminyl® et 15.2% par Exelon®.

Parmi les patients traités par des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer, 81.7% étaient en ALD.

Par ailleurs, 5.3% des patients étaient traités par des vasodilatateurs, essentiellement le gingko biloba.

En termes de prescription, 37.8% correspondent à Aricept®, 22.8% à Reminyl®, 22.0% Ebixa® et 17.4% à Exelon®.

Aricept® représente la part la plus importante des prescriptions : 42.5% des nouveaux traitements et 39.0% des renouvellements. Quant à Ebixa®, Reminyl® et Exelon®, leur part est comprise entre 17% et 23.5%, tant comme nouveaux traitements que comme renouvellements.

Sur le nombre total d'ordonnances, 80.6% concernent une monothérapie (36.7% par Aricept®, 14.2% par Exelon®, 20.0% par Reminyl® et 9.6% par Ebixa®) et 19.4% une bithérapie, le plus souvent par Aricept® + Ebixa® (9.5%).

Les co-prescriptions concernent des antidépresseurs (22.9%), des anxiolytiques (11.8%), des neuroleptiques (7.3%) ; par ailleurs, des « vasodilatateurs » cérébraux (essentiellement du gingko biloba) sont retrouvés dans 4.1%.

Les posologies quotidiennes moyennes sont de 8.4 mg pour Aricept®, 15.7 mg pour Reminyl®, 6.7 mg pour Exelon® et 17.6 mg pour Ebixa®.

En ce qui concerne Aricept®, 67.7% des prescriptions indiquent une posologie de 10 mg et 32.3% d'entre-elles une posologie de 5 mg.

Pour Reminyl®, 41.7% des prescriptions concernent une posologie de 16 mg, et près d'un quart une posologie de 8 mg et de 20 mg et plus.

Pour Exelon®, près d'un tiers des prescriptions concernent une posologie de 6 mg et de 3 mg, et environ 20% chacune, les posologies de 9 mg et 12 mg et plus.

Enfin, pour Ebixa®, près de 80% des prescriptions concernent la posologie de 15 mg et plus, 12.0% la posologie de 5 mg et la posologie de 10 mg représente 10.7% des prescriptions.

Ces posologies sont en accord avec celles préconisées dans l'AMM.

Les durées de prescription, indiquées sur l'ordonnance, sont dans près d'un quart des cas de moins de 30 jours ou de plus de 120 jours. Dans près de 20% des cas, elles sont de 30 à 59 jours ou de 90 à 119 jours. La durée moyenne de traitement indiquée sur l'ordonnance est de 78.7 jours.

Le score MMS était indiqué pour 46% des patients traités. En moyenne, ce score était de 18.7 points chez les patients traités : 18.9 pour Aricept®, 19.1 pour Exelon®, 19.2 pour Reminyl® et 16.7 pour Ebixa® (en concordance avec les indications AMM de ces produits ; Ebixa® étant indiqué dans des formes plus graves de la maladie). Cependant, 58.7% de patients traités par Ebixa® présentaient un score supérieur à 15, c'est à dire une forme légère ou modérée de la maladie et, respectivement 7.2%, 5.5% et 4.4% des patients traités par Aricept®, Exelon® ou Reminyl®, présentaient une forme sévère à très sévère (hors AMM).

3.1.3 Suivi d'une cohorte de patients ayant débuté un traitement par anti-Alzheimer en médecine générale

Sur l'ensemble des patients ayant commencé un traitement par anti-Alzheimer pendant la période de janvier à décembre 2002 (n=12 458), seuls 25.9% (n=3 223) ont été suivis régulièrement par le même médecin généraliste (c'est à dire au moins une fois par semestre durant la période de suivi de 3 ans et demi). Toutefois, 92.2% des patients non suivis régulièrement ont reconsulté au moins une fois après le début de leur traitement par anti-Alzheimer.

L'âge moyen des patients régulièrement suivis est inférieur à celui de l'ensemble des patients du panel Thalès (76.6 ans pour les patients toujours sous traitement à la fin du suivi, 73 ans pour les patients ayant arrêté leur traitement pendant leur suivi contre 79.4 ans pour l'ensemble des patients du panel Thalès généraliste).

17.0% des patients ayant commencé un traitement par anti-Alzheimer entre janvier et décembre 2002 ont reçu une co-prescription avec un neuroleptique et 36.7% avec un vasodilatateur, le plus souvent du gingko biloba (Tanakan®). Parmi les patients suivis régulièrement, 6.0% des patients ont eu une co-prescription de neuroleptique et 32.8% de vasodilatateur au moins une fois au cours du suivi.

Parmi les patients régulièrement suivis par leur médecin généraliste, 89.6% étaient toujours sous traitement à 1 an, 88.1% à 2 ans, 80.6% à 3 ans²⁰.

La durée moyenne du traitement spécifique anti-Alzheimer pour l'ensemble des patients de la cohorte était de 798 jours, quel que soit le produit considéré. La durée moyenne de traitement sous neuroleptiques était de 325 jours et celle sous vasodilatateur de 450 jours.

Parmi ces patients sous traitement anti-Alzheimer à la fin du suivi, 59.6% avaient changé de traitement au cours du suivi, un peu plus d'une fois en moyenne. Le délai entre le début du traitement et le premier changement était de 134 jours.

Après stabilisation de leur traitement, 90.4% des patients n'ont pas eu de changement de posologie.

Lorsqu'il y a eu un changement de posologie, celles-ci, de manière générale, augmentent tout au long du suivi : de 5 mg (au début du traitement) à 8.9 mg (en fin de suivi) pour Aricept®, de 3 mg à 7.5 mg pour Exelon®, de 13.1 mg à 18.9 mg pour Reminyl®, ceci étant en conformité avec les recommandations officielles.

Les patients toujours sous traitement anti-Alzheimer à la fin du suivi se sont vus prescrire des neuroleptiques dans 19.2% des cas et des vasodilatateurs dans 48.1% des cas au moins une fois au cours du suivi.

Parmi les patients régulièrement suivis et ayant arrêté leur traitement au cours du suivi²¹, la durée moyenne de traitement était de 260 jours.

Le traitement de ces patients a été modifié en moyenne 3 fois et le délai moyen entre le début du traitement et le premier changement a été de 182 jours. La nature du changement n'a pas été indiquée.

Globalement, il n'y a pas eu de changement posologique dans cette population : la posologie est restée stable pour Reminyl® (8 mg au début du traitement comme sur la dernière ordonnance) et a

²⁰ L'échantillon par ailleurs n'a retenu pour la constitution de la cohorte que les patients ayant également consulté au moins une fois durant la période de « Wash-out » fixée à 3 mois, afin de s'assurer que ces patients sont toujours présents dans la clientèle du médecin. Il est donc important de noter que certains patients, qui ont pu être comptabilisés en arrêt de traitement à la fin de leur suivi, ne sont peut-être que des patients qui n'ont pas été encore revus par leur médecin durant ce laps de temps.

²¹ Les motifs d'arrêt de traitement n'étaient pas renseignés.

été légèrement augmentée pendant le suivi pour Aricept® (de 5 mg à 5.6 mg) et Exelon® (de 3 mg à 5.0 mg).

Ces patients se sont vus prescrire des neuroleptiques dans 33.3% des cas et des vasodilatateurs dans 53.3% des cas.

3.1.4 Suivi d'une cohorte de patients ayant débuté un traitement par anti-Alzheimer en neurologie libérale

Sur l'ensemble des patients ayant débuté un traitement par anti-Alzheimer sur la période de janvier à décembre 2002 (n=25 993), seuls 13.0% de ces patients (n=3 372) ont été suivis régulièrement par leur neurologue (c'est à dire au moins une fois par semestre durant la période de suivi de 3 ans et demi). Cependant, 77.4% d'entre eux ont reconsulté au moins une fois leur neurologue après le début de leur traitement anti-Alzheimer.

Comme dans la cohorte de patients suivis par les généralistes, l'âge moyen des patients suivis régulièrement par les neurologues est inférieur à celui des patients irrégulièrement suivis (75.8 ans versus 78.7 ans).

Au début du traitement, les posologies moyennes étaient en totale concordance avec les recommandations officielles pour Aricept (5 mg) et Exelon (3 mg) et étaient comprises dans la fourchette recommandée pour Reminyl (8.7 mg), sans toutefois correspondre, pour ce dernier produit, à la posologie initiale recommandée en début de traitement (qui est de 3 mg).

Le score MMSE au début du traitement était en moyenne de 22.5 points pour les patients traités par Reminyl, 22 points pour les patients traités par Aricept et 20.8 points pour les patients traités par Exelon.

Au début du traitement anti-Alzheimer, 10.1% des patients de la cohorte ont eu une co-prescription de neuroleptiques et 8.5% de vasodilatateurs (le plus souvent du gingko biloba) au moins une fois au cours du suivi.

Parmi les patients suivis régulièrement, 17.5% d'entre eux ont reçu une co-prescription de neuroleptiques et 10% une co-prescription de vasodilatateurs.

Parmi les patients régulièrement suivis par leur neurologue, 96.7% étaient toujours sous traitement à 1 an, 93.3% à 2 ans, 84.5% à 3 ans.

La durée moyenne du traitement spécifique anti-Alzheimer, pour l'ensemble des patients de la cohorte, était de 841 jours, quel que soit le produit considéré. La durée moyenne de traitement sous neuroleptiques était de 361 jours et celle sous vasodilatateur de 527 jours.

Parmi ces patients toujours sous traitement anti-Alzheimer à la fin du suivi, 58.9% avaient changé de traitement au cours du suivi, près de deux fois en moyenne. Le délai entre le début du traitement et le premier changement était de 153 jours.

Le score MMSE moyen lors du premier changement de traitement anti-Alzheimer des patients toujours sous traitement à la fin du suivi était renseigné pour 48% d'entre eux. Il était en moyenne de 22 points.

Le score MMSE lors du suivi était renseigné pour 46% des patients. De manière générale, ce score a diminué de 22.2 points à 20.6 points au cours du suivi. Il est passé de 22 points à 21.1 pour les patients traités par Aricept®, de 20.8 points à 20.3 points pour les patients traités par Exelon® et de 23.1 à 19.9 points pour les patients traités par Reminyl®.

Par ailleurs, 80% des patients n'ont pas eu de changement de posologie.

De manière générale, les posologies prescrites augmentent tout au long du suivi : de 5 mg (au début du traitement) à 9.5 mg (en fin de suivi) pour Aricept®, de 3 mg à 11.2 mg pour Exelon®, de 8.9 mg à 21 mg pour Reminyl®, ceci étant en conformité avec les recommandations officielles (à l'exception près que la posologie maximale recommandée pour Reminyl® est de 24 mg).

Ces patients se sont vus prescrire des neuroleptiques dans 18.9% des cas et des vasodilatateurs dans 11.6% des cas au moins une fois au cours du suivi.

Parmi les patients régulièrement suivis et ayant arrêté leur traitement au cours du suivi²², la durée moyenne de traitement était de 416 jours.

Le traitement de ces patients a été modifié en moyenne une fois et le délai moyen entre le début du traitement et le premier changement a été de 385 jours. La nature du changement n'a pas été indiquée.

Le score MMSE, renseigné pour 45% de ces patients, est resté stable entre le début du traitement (21.2 points) et l'arrêt du traitement (21.1 points)²³.

Globalement, la posologie a été augmentée pendant le suivi pour Aricept® (de 5 mg à 7.5 mg), Exelon® (de 3 mg à 9.0 mg) et Reminyl (de 8 mg à 12.8 mg).

²² Les motifs d'arrêt de traitement n'étaient pas renseignés.

²³ Les effectifs étaient trop faibles pour présenter des résultats par produit.

Ces patients se sont vus prescrire des neuroleptiques dans 12% des cas et des vasodilatateurs dans 4% des cas.

3.2 Données issues du dossier déposé par les laboratoires Lundbeck : Résultats préliminaires de l'étude post-inscription sur l'utilisation de la mémantine en pratique médicale courante – Annick Alperovitch (Avril 2006)²⁴

3.2.1.1 Caractéristiques générales

L'étude porte sur 4082 patients, âgés en moyenne de 80 ans et dont près de 70% sont des femmes. La majeure partie du suivi correspond à la période avant la mise sous mémantine (recul de 16 mois en moyenne), alors que le suivi après la mise sous mémantine est de 8 mois en moyenne.

Pendant la période de suivi, 109 sujets ont été considérés comme perdus de vue, c'est à dire n'ayant plus eu aucune consommation médicale (médicaments, examens complémentaires ou hospitalisation) et dont le décès n'est pas enregistré dans la base. Le nombre de perdus de vue est probablement sous-estimé compte tenu des critères utilisés. Les femmes sont plus nombreuses (83%) parmi les perdus de vue que dans l'échantillon des sujets non perdus de vue (69%).

En dehors des deux premiers mois après l'obtention de l'AMM, la répartition des inclusions a été homogène au cours de la première année suivant l'AMM (autour de 240 par mois).

Les neurologues libéraux sont les médecins ayant prescrit le premier traitement par mémantine pour 41% des patients, les médecins hospitaliers pour 36%, les généralistes libéraux pour 20% et les psychiatres et les neuropsychiatres pour un peu moins de 4%.

L'analyse de la répartition géographique des 4082 sujets montre une nette disparité régionale. Près d'un tiers des individus de l'échantillon résident dans les régions PACA et Ile de France, alors que la population des plus de 65 ans dans ces deux régions ne représente que 23% de la population française. Il existe par ailleurs une proportion plus importante de première prescription par les médecins hospitaliers en Ile de France par rapport aux autres régions.

3.2.1.2 Taux global de mortalité

Le taux global de mortalité au sein de la cohorte des patients atteints de maladie d'Alzheimer (et recevant la mémantine) a été de 10% par an. Ce taux est nettement supérieur à celui de la population française de même classe d'âge et de même sexe.

La différence est plus marquée chez les sujets de moins de 75 ans où la mortalité est 2.5 fois supérieure à celle de la population française (elle n'est que 1.1 fois supérieure chez les sujets de plus de 85 ans).

La surmortalité est plus importante pour les hommes que pour les femmes.

3.2.1.3 Première prescription de mémantine

L'analyse en fonction du temps montre une évolution statistiquement significative, mais faible, mais, caractérisée par une augmentation de la proportion de première prescription par les médecins hospitaliers et les généralistes, alors que la proportion de première prescription de mémantine par les neurologues libéraux tend à diminuer.

L'âge des sujets à la première prescription varie significativement en fonction de la spécialisation du prescripteur. Il est de 78.8 ans pour les neurologues libéraux, de 79.8 ans pour les médecins hospitaliers et de 81.3 ans pour les médecins généralistes.

3.2.1.4 Prescription d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase (IACHÉ)

Entre juin 2002 et la première prescription de mémantine, 72.2% des sujets avaient eu au moins une fois un remboursement d'IACHÉ. Pour la grande majorité de ceux qui prenaient encore un IACHÉ au moment de la première prescription de mémantine, le traitement par IACHÉ n'a pas été interrompu. On ne connaît pas la durée de prescription de cette association.

²⁴ Les résultats présentés sont ceux issus du rapport de l'Inserm. Dans le dossier pour la Commission de la transparence déposé par le laboratoire, les résultats étaient résumés sur trois pages.

La comparaison entre les sujets prenant seulement de la mémantine (44.1%) à ceux traités par association (55.9%) montre des différences significatives en termes d'âge et de sexe : les sujets sous bithérapie sont plus jeunes et sont plus souvent des hommes. Les traitements par association sont plus souvent institués par les neurologues libéraux que les médecins hospitaliers ou les généralistes.

3.2.1.5 Evolution du traitement de la maladie d'Alzheimer après mise sous mémantine

Sur les 4082 sujets de l'échantillon, on dispose pour 3239 d'entre ceux qui ont été mis sous mémantine entre août 2003 et juin 2004 d'un recul moyen de 9.7 mois permettant une analyse longitudinale de leur consommation de médicaments (mémantine, IChE et psychotropes) et la proportion d'arrêts de traitement

Parmi ces 3239 patients, 2248 (69.4%) ont bénéficié d'au moins un remboursement d'IChE avant la mise sous mémantine et 2110 (65.1% des 3239 patients) en prenaient au moment de la première prescription de mémantine.

Pour 10.4% (n=221), la mémantine a remplacé un traitement par IChE et pour 89.6% (n=1889), le traitement par mémantine a été ajouté au traitement antérieur par IChE. On ne connaît pas la durée de prescription de cette association.

Au total, au moment de la mise sous mémantine, 1230 sujets (38.0%) étaient sous mémantine seule et 2009 (62.0%) sous association mémantine-IChE.

La proportion de sujets arrêtant la mémantine pour ne prendre qu'un IChE est stable au cours du temps (de l'ordre de 2% par mois de suivi).

Un nombre croissant de sujets arrête tout traitement de la démence au cours du temps : 11.4% à 3 mois, 14.7% à 6 mois, 16.7% à 9 mois.

3.2.1.6 Prescription de Psychotropes

Sur les 4082 sujets, 3484 (86.6%) ont eu au moins un remboursement d'un traitement psychotrope pendant la période de 2 ans : antidépresseurs (59.3% des cas), tranquillisants (56.7%), neuroleptiques (42.3%), hypnotiques (40.5%) et normothymiques (3.4%).

L'analyse de l'évolution des psychotropes au cours du temps montre une augmentation du nombre de sujets prenant des psychotropes (51% en janvier 2003 et plus de 59% en juin 2004), affectant tous les types de psychotropes.

L'analyse de cette évolution selon deux périodes (avant et après mise sous mémantine) montre qu'avant la mise sous mémantine, la consommation de psychotropes augmente progressivement au cours du temps aux environs de 60%, puis un pic de prescription de psychotropes (autour de 67%) coïncide avec la mise sous mémantine, et, par la suite, le niveau de consommation reste relativement stable à un peu plus de 60%

3.2.1.7 Hospitalisations

Sur les 4082 patients, 2262 (55.4%) ont été hospitalisés au moins une fois au cours des deux ans de suivi, soit un nombre moyen d'hospitalisations de 1.77 par sujet et une durée moyenne totale d'hospitalisation de 15.3 jours.

L'analyse du nombre d'hospitalisations doit rester prudente du fait d'un suivi « après mémantine » trop court pour analyser correctement ce critère.

L'analyse préliminaire des hospitalisations avant et après mise sous mémantine montre que lorsque l'on pondère le nombre d'hospitalisations par le temps de suivi avant et après mémantine, les résultats restent relativement identiques, à l'exception du nombre mensuel moyen d'hospitalisations qui passent de 0.70 avant mémantine à 0.94 après mise sous mémantine (p=0.0002).

La proportion de sujets hospitalisés augmente avec le temps, passant de 1.5% en octobre 2002 à plus de 3.5% en avril 2004.

L'analyse des hospitalisations en fonction de la prise de mémantine montre une proportion mensuelle de sujets hospitalisés autour de 2% environ jusqu'à environ 8 mois avant la mise sous mémantine, puis une forte augmentation jusqu'à la mise sous mémantine pour atteindre 7% de la population. Après la mise sous mémantine, il y a une diminution brutale du nombre de sujets hospitalisés, suivi d'une nouvelle augmentation.

3.3 Données complémentaires

3.3.1 Etude REAL.FR²⁵

Sur les 693 patients inclus entre 2000 et 2002, 576 ont bénéficié d'une évaluation à 6 mois et 498 à 1 an. Pendant la première année de suivi, 25 patients sont décédés, 30 patients ont été placés en institution, 34 patients ont retiré leur consentement et 38 (5.5%) ont été perdus de vue. Pour des raisons diverses, 19 autres patients ont été exclus de la cohorte (problème médical de l'aidant, du patient, déménagement, etc.). Au total, 146 patients (21.1%) ont été exclus de la cohorte au cours de la première année de suivi. Par ailleurs, 49 patients ont eu un suivi incomplet.

Les sujets qui ont interrompu le suivi au cours de la première année présentaient à l'inclusion un score moyen au MMS significativement inférieur à celui des patients qui ont été suivis durant 1 an ($p=0.0064$). Leur capacité à effectuer les tâches de la vie quotidienne était également plus altérée ($p<0.001$). Globalement ces sujets étaient à un stade plus avancé de la maladie. Ces patients étaient significativement plus âgés.

A l'inclusion, 28% des patients vivaient seuls au domicile (à un an, ils étaient 26%) et le plus souvent avec un aidant (69.4% à l'inclusion et 68% à un an). Cet aidant était dans la grande majorité des cas le conjoint. A un an, environ 5% ($n=25$) des patients ont été placés en institution.

Environ 25% des patients suivis ont été hospitalisés au moins une fois dans l'année.

A l'inclusion, 80.8% des patients étaient déjà traités spécifiquement pour leur maladie d'alzheimer. Parmi eux, 28.7% étaient traités depuis 1 an, 28.9% depuis 3 à 12 mois et 23.2% depuis moins de 3 mois. De plus, 10.5% des patients ont débuté un traitement spécifique de la maladie d'Alzheimer au cours de la visite d'inclusion. Ainsi, 91.3% des patients suivis pendant un an prenaient un traitement au début de l'étude. A 1 an, 86.8% des patients étaient traités et l'avaient été tout au long de l'année contre seulement 3.2% qui n'avaient jamais été traités et 10% qui ont été traités pendant une durée inférieure à 12 mois. Les patients de cette cohorte prenaient essentiellement des IACHe.

3.3.2 Etude PAQUID²⁶

Des résultats globaux sont disponibles pour 1461 patients âgés de 75 ans au moins, au terme d'un suivi de 10 ans..

La médicalisation de cette population de sujets déments est très faible : seuls 4 sujets étaient sous IACHe, soit 2.5% des 162 sujets déments légers ou très légers à modérés et 94 sujets déments (36.2%) recevaient un autre traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel (la publication ne précise pas lequel).

Les auteurs expliquent cette faible médicalisation par le fait que l'étude a été réalisée en 1998 en Gironde et en 1999 en Dordogne, peu de temps après la commercialisation des IACHe, la faible médicalisation témoignant d'une reconnaissance encore faible de cette pathologie (bien que la prise en charge de la démence dépasse largement le traitement médicamenteux). Par ailleurs, l'information permettant de savoir si le diagnostic de démence avait déjà été porté par le médecin du patient n'était pas systématiquement recueillie et il n'était pas possible de différencier à partir des données Paquid les sujets déments connus mais « non-médicalisés » des sujets pour lesquels le diagnostic n'a pas été porté.

3.3.3 Etude des Trois Cités

Les résultats présentés sont repris dans le rapport parlementaire de 2005 sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées.

3.3.4 Etude sur la prescription des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer en France en 2000-2001²⁷

Cette étude a inclus 3510 patients ayant été traités par IACHe.

L'âge moyen des patients était de 78.5 ans et 67.6% étaient des femmes. Lors de la mise sous traitement, 23% des patients vivaient seuls chez eux, 64.2% en couple ou en famille et 7% en maison de retraite.

²⁵ Résultats tirés de l'article publié dans le Journal of Nutrition Health and Aging, vol.9, 2005, n°2.

²⁶ Ramarosan H et al., « Prévalence de la démence et de la maladie D'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte Paquid », Rev Neurol, Paris, 2003 ; 159 : 4, 405-411.

²⁷ Dartigues J.F., col., « Prescriptions des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer en France en 2000-2001 : évaluation du respect des procédures diagnostiques et de suivi », Rev Neurol, Paris, 2005 ; 161 : 10, 957-962.

Au sujet de la répartition des traitements, 71.7% des patients recevaient Aricept®, 27.6% Exelon® et 0.7% Cognex®. Pour 54.5% des patients, un médicament autre qu'un anticholinestérasique était prescrit dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. Il s'agissait essentiellement d'un antidépresseur dans 54.3% des cas, d'un neuroleptique (29.5%), d'un vasodilatateur (17.8%), d'un nootrope (12.4%), d'un antiagrégant plaquettaire (7.9%).

Une modification de traitement a concerné 15.8% des patients depuis le début du traitement. Neuf fois sur dix, les modifications ont concerné le remplacement du Cognex® par un autre IChE, la principale cause de changement ayant été l'intolérance au traitement (62.8% des cas invoqués par les médecins) ou son inefficacité (28.9%).

Les procédures diagnostiques et les modalités de prescription étaient en accord avec les recommandations officielles : plus de 90% des patients voyaient un médecin spécialiste, l'imagerie cérébrale était réalisée dans 85% des cas et le score MMSE était compris entre 10 et 26 points pour plus de 90% des patients. Cependant, le suivi des patients est moins satisfaisant puisqu'un patient sur deux seulement a eu au moins une évaluation cognitive annuelle. Une évolution défavorable du score a été observée chez plus de la moitié des patients (avec un score au MMSE inférieur ou égal à 10 pour 6% des patients).

3.3.5 Thèse sur la « Prise en charge médicamenteuse de la démence en Gériatrie »²⁸

Sur les 679 lits, 370 patients (58.8%) ont été diagnostiqués déments et inclus dans l'étude. Pour 124 patients (33.5% des patients déments), le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été posé. Par ailleurs, on a dénombré 80 démences mixtes (21.6%), 72 démences vasculaires pures (19.5%), 3 démences à corps de Lewy, 5 démences fronto-pariétales et 9 hydrocéphalies à pression normale. Pour 58 patients très évolués (15.7%), aucun bilan neuropsychologique n'a été pratiqué.

La moyenne d'âge des patients est de 85 ans et 2/3 sont des femmes.

Un diagnostic de dépression a été posé dans 118 cas (31.9%) et une épilepsie a été retrouvée dans 90 cas (24.3%). Par ailleurs, 7% des patients présentent une maladie de Parkinson et sont traités par Lévodopa.

Sur les 370 patients déments, 27% présentaient des troubles du comportement de tout type : agressivité (22%), agitation (21%), déambulation (24%), hallucinations ou délires (15%), cris (10%), opposition aux soins (8%).

Un patient reçoit en moyenne 5 médicaments différents par jour (en termes de DCI) pour sa démence et les autres pathologies chroniques (les médicaments administrés dans le cadre de pathologies aiguës n'ont pas été comptabilisés).

- Sur les 370 patients, 110 (30%) ont un traitement par IChE (N=78, Aricept® ou Exelon®), par mémantine seule (N=32) ou associée (19 avec Arixtra® et 8 avec Exelon®, soit 7% des patients).

Les posologies journalières correspondent aux recommandations de l'AMM.

- 260 patients (70%) ne sont pas traités. Le plus souvent, le motif de non-traitement est un « stade de démence trop sévère pour entreprendre un traitement ».

Il existe une importante variabilité dans les stratégies thérapeutiques d'une unité de soins à l'autre et d'un service à l'autre.

Prescriptions de benzodiazépines

- Parmi les 370 patients déments, 64 reçoivent des benzodiazépines (17%), le plus souvent de l'alprazolam (Xanax®, N=35), du chlorazépate (Noctran®, N=16) ou de l'oxazépam (Seresta®, N=13). L'alprazolam est régulièrement utilisé à des doses inférieures aux posologies usuelles (il est prescrit à 0.25 mg/jour pour 23 patients sur 35).

- 70 patients sont sous « benzodiazépines apparentées » à visée hypnotique (19%) : 37 sous zolpidem (Stilnox®) et 33 sous zopiclone (Imovane®)

- 7 patients reçoivent un anxiolytique autre qu'une benzodiazépine (hydroxine – Atarax® et buspirone – Buspar®)

Prescriptions de neuroleptiques

- 127 patients sur 370 sont sous neuroleptiques (34%), le plus souvent sous risperdone (Risperdal®, 37%), suclopthéxol (Clopixol®, 21%), tiapride (Tiapridal®, 14%) et cyamémazine (Tercian®, 11%)

- les neuroleptiques sont parfois associés (16 cas)

- co-prescriptions neuroleptiques et anti-Alzheimer : 39% des patients sous IChE, 47% des patients sous mémantine et 37% des patients sous IChE + mémantine reçoivent également un ou plusieurs neuroleptiques (34% des patients de la cohorte en reçoivent, qu'ils soient ou non traités par IChE et/ou mémantine).

²⁸ Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, soutenue par CARIOU Marie, le 23/03/2006, UFR de Sciences Pharmaceutiques et d'Ingénierie de la Santé d'Angers.

- Les posologies de neuroleptiques sont le plus souvent plus faibles que la posologie minimale quotidienne recommandée

Prescription de méprobamate (Equanil®) : 71 patients (19%) reçoivent du méprobamate, parfois associé à un neuroleptique, ou une benzodiazépine. 16% des patients sous IChE ou sous mémantine et 33% des patients sous IChE + mémantine en reçoivent.

Prescription d'antidépresseurs : 19.5% des patients sont sous antidépresseurs, le plus souvent sous ISRS (61%).

Par ailleurs, 90 patients sont épileptiques et reçoivent un traitement le plus souvent par gabapentine (Neurontin®, 46% des cas), acide valproïque (Dépakine®, 24%) et clonazépam (Rivotril®, 10%).

3.3.6 Les anticholinestérasiques en soins de longue durée : analyse des pratiques actuelles à partir d'une étude observationnelle franco-québécoise (Vantelon C. et coll.)²⁹

Parmi les 1373 patients institutionnalisés, 6% d'entre-eux reçoivent un IChE (n=81). Cette fréquence est plus élevée à Paris (14%) (28% si l'on tient compte des ordonnances de mémantine), qu'à Montréal (5%). Les patients sont âgés de 85 ans en moyenne et 80% présentent des troubles psycho-comportementaux. La durée moyenne de traitement par IChE est supérieure à 1.5 an et la majorité des patients reçoivent du donézépil (74%), les ordonnances de rivastigmine (8%) et de galantamine (19%) étant moins fréquentes.

Le score moyen au MMSE est de 15 points. Plus de la moitié des patients ont une maladie d'Alzheimer modérée ou légère (MMSE > 10 points). Par ailleurs, 10 patients reçoivent un IChE pour un syndrome démentiel sans diagnostic précis, pour 6 d'entre eux, le traitement a commencé pour des troubles du comportement.

Au total, 61% des patients ont une maladie d'Alzheimer répondant aux critères officiels d'indication. Et, en revanche, 29% des patients traités par IChE ne répondent à aucune recommandation d'indication officielle ou consensus professionnel : patients avec une maladie d'Alzheimer très sévère, ou présentant des troubles du comportement en dehors d'une maladie d'Alzheimer diagnostiquée.

Une synthèse formelle des critères diagnostiques est présente dans 22% des dossiers ; dans 31% des cas, ces critères figurent au dossier mais de manière éparse, et dans 47% des cas, ils n'ont pu être retracés.

Parmi les patients hospitalisés depuis plus d'un an (75%), l'étude des dossiers a permis d'estimer que 48% des patients se sont aggravés (sur l'ensemble des fonctions évaluées) et que 34% se sont stabilisés dans au moins un des trois domaines, sans aggravation importante des autres fonctions. Par ailleurs, 18% des dossiers ne comportent pas suffisamment d'éléments afin de pouvoir juger de l'évolution des troubles. Une note expliquant la justification de la poursuite du traitement est présente pour 8 patients (13% des dossiers).

Bien que ce travail ait été effectué dans des centres sensibilisés, volontaires, ayant accepté les critères d'évaluation préalablement établis, cette étude a mis en évidence des insuffisances de prise en charge des patients traités lors de leur suivi, les patients bénéficiant généralement d'une évaluation initiale de qualité.

3.3.7 Analyse descriptive des patients traités par les médicaments anti-démence. Evolutions 1999/2004 en Midi-Pyrénées (Bourrel R.)³⁰

Entre 1999 et 2004, la progression du nombre de patients traités a été rapide : 735 patients étaient sous traitement en 1999, 5345 en 2004. L'âge moyen est resté autour de 78 ans, le ratio femmes/hommes est passé de 2.7 à 2.3. En 1999, 82.8% des patients traités étaient en ALD (sans précision de l'ALD) ; cette proportion est de plus de 90% en 2004.

En 2004, la répartition des traitements est la suivante : 55.8% des patients reçoivent du donézépil (n=2984), 19.2% (n=1025) de la mémantine (8.6% en monothérapie et 10.5% associée à un IChE), 19% de la galantamine (n=1016) ou de la mémantine (n=1025) et 17.6% de la rivastigmine (n=941). Aucun patient n'était sous tacrine à cette date du fait de l'apparition des IChE de seconde génération à partir de 1998, mieux tolérés et ne nécessitant pas de contrôle biologique, et de son retrait du

²⁹ Vantelon C. et al., « Les anticholinestérasiques en soins de longue durée : analyse des pratiques actuelles à partir d'une étude observationnelle francoquébécoise », La Revue de Médecine interne, 27, 2006, p. 588-594.

³⁰ Bourrel R., « Analyse descriptive des patients traités par les médicaments anti-démence. Evolutions 1999/2004 en Midi-Pyrénées », Médistat', n°12, 02 juin 2005, DRSM Midi-Pyrénées

marché en 2004. Un très faible nombre de patients (0.8%) a eu un remboursement de deux IChE : dans tous les cas, il s'agissait de substitution de traitement et non d'association.

En 2004, 86% des patients se sont vus prescrire un IChE par des généralistes, 7% par des neurologues, neuropsychiatres ou psychiatres et 8% à la fois par un médecin généraliste et un neurologue.

Pour la mémantine, 77% des patients se sont vus prescrire ce médicament par les généralistes, 9% par les spécialistes et 14% par les deux.

Au premier trimestre 2001, 67.7% des patients avaient eu une prescription d'au moins un psychotrope. En 2004, ce sont 70.5% des patients traités par IChE et 71.2% des patients traités par mémantine qui ont eu un psychotrope associé. En considérant les seuls IChE, la proportion de patients sous psychotropes est restée stable depuis 2001.

La part des neuroleptiques conventionnels a diminué (15.8% en 2001 contre 10.3% en 2004) au profit des neuroleptiques atypiques (5.3% en 2001 contre 9.4% en 2004).

En 2004, 28.1% des patients sous mémantine avaient un neuroleptique associé (18.5% des patients sous IChE), dont 15.8% par neuroleptiques atypiques.

Les traitements non psychotropes les plus souvent associés sont : les traitements à visée cardiovasculaire (anti-hypertenseurs, diurétiques, dérivés nitrés), les antalgiques, les antiagrégants plaquettaires, les vasodilatateurs cérébraux, nootropiques, les fibrates et les statines et les anti-ulcéreux gastriques.

Entre 2001 et 2004, la proportion de patients traités par IChE ayant eu recours à des actes infirmiers et de kinésithérapie s'est accrue, et la proportion de patients ayant eu recours à des séances de soins infirmiers et à des hospitalisations a diminué.

3.3.8 Etude des besoins de prise en charge de la maladie d'Alzheimer en Vendée³¹

Chaque médecin généraliste a suivi en moyenne près de cinq patients atteints de maladie d'Alzheimer et a vu en moyenne de un à deux nouveaux cas de maladie d'Alzheimer, au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête. Selon les déclarations des médecins généralistes, 80% des patients suivis pour leur maladie d'Alzheimer étaient traitées par un médicament spécifique anti-Alzheimer. L'âge moyen des patients était de 76.7 ans et 77.2% étaient des femmes. 27.5% des patients suivis par un généraliste vit en institution et près de trois quart à domicile.

Au cours de l'année 2004, 1798 personnes ont eu un remboursement pour un traitement médicamenteux anti-Alzheimer. 85% des patients étaient des femmes.

3.3.9 Etude de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer dans le centre de gériatrie du CHU de Nîmes³²

L'étude a inclus 64 patients âgés de 57 à 94 ans. Le score MMSE à l'entrée des patients était supérieur à 15 points dans 29% des cas, strictement inférieur à 15 points dans 59% des cas et a été considéré comme impraticable dans 12% des cas.

Parmi les patients recevant un traitement pour la première fois, 82% étaient traités par monothérapie (Aricept 25%, Ebixa 21%, Exelon 20% et Reminyl 16%) et 18% recevaient d'emblée une bithérapie associant la mémantine à un IChE (Aricept dans 8% des cas, Reminyl dans 7% et Exelon dans 3%).

Un changement de traitement est intervenu pour 39.4% des patients, en moyenne au bout d'un peu plus d'un an. Les raisons principales du changement du traitement ont été : l'aggravation du score MMSE dans 46% des cas (définie par la perte de 2 à 3 points par an), une perte d'efficacité des traitements donnés (33%) et les effets indésirables des traitements (21%), le plus souvent gastro-intestinaux et cardiaques pour les IChE et neurologiques pour la mémantine.

Dans 42% des cas, les patients ont alors reçu un médicament d'une autre classe thérapeutique et dans 58%, ils ont été mis sous bithérapie.

³¹ - Etude des besoins de prise en charge de la maladie d'Alzheimer en Vendée, DDASS, Conseil Général de Vendée, juin 2006.

³² Ester M. et al., « Etude de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer dans le centre de gériatrie du CHU de Nîmes », poster pour le 11ème Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique, Bordeaux, 1-2 février 2006.

3.3.10 Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé, juillet 2005³³

Les données d'utilisation des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer (IChE et mémantine) reprennent les résultats de l'étude Paquid et des Trois Cités.

En 2001, la proportion de patients atteints de maladie d'Alzheimer et faisant l'objet d'un traitement par IChE était de 4.9% dans Paquid et de 38% parmi les sujets de la cohorte urbaine des 3 Cités, différence de proportion pouvant être due à la différence d'âge entre les sujets des deux cohortes.

Les sujets déments les plus âgés sont moins susceptibles de recevoir un traitement par IChE, même quand leur démence n'est pas plus sévère que celle de sujets plus jeunes et traités.

Il existe des disparités régionales : la proportion de patients varie en fonction des régions, ce qui pourrait être la conséquence d'une disparité régionale dans l'offre de soins.

La France présente la plus forte proportion de sujets traités par IChE parmi les sujets atteints de MA, cependant, moins d'un tiers de sujets atteints de maladie d'Alzheimer seraient traités en France.

3.3.11 Etude sur les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer – Associations médicamenteuses. Coûts des prestations associées – Régime Social des Indépendants, décembre 2006³⁴

L'étude des associations médicamenteuses a porté sur 30 695 délivrances pour 11 007 consommateurs d'anticholinestérasiques (soit 0.6% des assurés du Régime Social des Indépendants) et 7 614 délivrances pour 2964 consommateurs de mémantine (soit 0.2% des assurés).

Les prescriptions de mémantine sont associées dans 54.3% des cas avec un IChE (dans 29.1% des cas avec le donépézil, 16% avec la galantamine et 9.1% des cas la rivastigmine).

Les prescriptions de galantamine sont plus souvent associées à la mémantine (17.3% des cas) que celles de donépézil ou de rivastigmine (12.3%).

Les associations médicamenteuses les plus notables avec les IChE sont les antidépresseurs (35.1%, essentiellement les ISRS), les tranquillisants (22.2%, essentiellement à demi-vie inférieure à 20 heures), la mémantine (13.4%), les vasodilatateurs cérébraux et périphériques (12.9%), les antiparkinsoniens (6.2%), les antipsychotiques conventionnels (6%) et les antipsychotiques atypiques (4%).

Les associations médicamenteuses les plus notables avec la mémantine sont IChE (54.2%), les antidépresseurs (33.9%), les tranquillisants (23%), les vasodilatateurs cérébraux et périphériques (22.6%), les antipsychotiques conventionnels (7.7%) et les antipsychotiques atypiques (6.2%).

Le Ginkgo biloba est associé à 6.7% des prescriptions d'IChE et 14% des prescriptions de mémantine.

Le Tocophérol (vitamine E) est retrouvé en association pour 2.7% des prescriptions d'IChE et pour 4.1% des prescriptions de mémantine.

4) Synthèse des résultats

- Ce travail est volontairement limité aux données d'utilisation : il n'aborde pas la prise en charge globale et le suivi des patients.

- Les données retrouvées sur l'utilisation des traitements de la maladie d'Alzheimer sont parcellaires, hétérogènes, et de qualité méthodologique le plus souvent discutable. Il existe certes des cohortes de patients français, comportant des résultats sur les patients et leur traitement, mais l'utilisation des traitements anti-Alzheimer n'a a priori pas encore été abordée comme problématique principale d'une étude.

- Au vu des données recueillies, les modalités de prescription des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer (notamment l'augmentation progressive des doses à partir du début du traitement, le respect des doses maximales) semblent en conformité avec les recommandations officielles.

³³ - Gallez C., « Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées », étude réalisée par l'Institut de santé publique d'épidémiologie et de développement (ISPED) de l'Université Victor Ségalen Bordeaux 2, Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé, juillet 2005.

³⁴ Etude sur les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer – Résultats de la première partie - Associations médicamenteuses Coûts des prestations associées – Régime Social des Indépendants, décembre 2006.

- Par ailleurs, les indications de l'AMM sont globalement respectées : les traitements sont donnés essentiellement dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer (et la plupart du temps les critères du score MMSE à la mise sous traitement sont respectés).

Dans 10% à 20% des cas, ces traitements sont prescrits dans une démence **autre que la maladie d'Alzheimer**. Les dernières recommandations du Nice sur la démence³⁵ ne recommandent certes pas l'utilisation des IChE pour la prise en charge des symptômes cognitifs de la démence mais indiquent toutefois que « plusieurs études ont montré que les IChE pouvaient améliorer les symptômes non-cognitifs de la démence... » L'utilisation des IChE dans les démences autre que la maladie d'Alzheimer peut donc être considérée, dans un certain nombre de cas difficiles à définir, correspondre aux données actuelles de la science.

- Dans une proportion non négligeable de cas, le traitement spécifique de la maladie d'Alzheimer associe un IChE à la mémantine. Les données ne permettent pas de dire quelle a été la durée de cette association, et donc de départager les « vraies » bithérapies des bithérapies ponctuelles lors de changement de thérapeutique.

Au stade modérément sévère, certains travaux³⁶ ont suggéré un intérêt potentiel d'une bithérapie associant IChE et mémantine. Il n'y a cependant pas de données à moyen terme recommandant le choix d'une bithérapie ou de privilégier une stratégie thérapeutique en monothérapie. Dans la pratique, il semblerait que certains proposent une substitution sans chevauchement devant un épuisement thérapeutique attendu de l'IChE par la mémantine, alors que d'autres privilégient la bithérapie.

- Un diagnostic de dépression est assez fréquemment associé à la maladie d'Alzheimer, et un pourcentage conséquent de patients reçoivent des antidépresseurs, le plus souvent des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

- Les coprescriptions de neuroleptiques sont fréquentes et semblent le plus souvent le fait des généralistes.

Hormis le rapport intermédiaire sur la mémantine, dont les résultats sont à regarder avec prudence du fait d'un suivi des patients encore limité, on ne dispose que de peu de données sur l'impact des médicaments anti-Alzheimer sur la consommation des psychotropes. Cet impact reste donc toujours à évaluer.

³⁵ Dementia : Supporting people with dementia and their carers in health and social care. National Clinical Practice Guideline Number 42, National Collaborating Centre for Mental Health / Commissioned by the Social Care Institute for Excellence / National Institute for Health and Clinical Excellence (p.43)

“Up to 75% of people with dementia may be affected by non-cognitive symptoms/behaviour that challenges. They are a leading cause of distress to carers and often lead to the institutionalisation of the person with dementia. Several studies have shown that acetylcholinesterase inhibitors may improve non-cognitive symptoms of dementia; however, the cost-effectiveness of these drugs in the treatment of people with dementia with severe non-cognitive symptoms has not been established.”

³⁶ TARIOT PN, et al., « Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil : a randomized controlled trial », JAMA, 2004, 291 (3) : 317-324 et par exemple : PARIEL-MADJLESSI S., BELMIN J., « La bithérapie est plus efficace que la monothérapie dans la maladie d'Alzheimer modérée à sévère », Rev. gériatr., 2004, vol. 29, n°6, pp. 443-445 / « Maladie d'Alzheimer : traitements médicamenteux », Dossier du CNHIM, 2005, XXVI, 3 (éditorial de Vellas B.) : « La bithérapie, plus précisément le maintien de l'anticholinestérasique en plus de la mémantine prescrite lors du passage à un stade modérément sévère, permet un maintien du bénéfice prolongé sur les troubles du comportement. ».