

# Quelle place pour les médicaments anti-Alzheimer dans la prise en charge des patients ?

La réévaluation des médicaments anti-Alzheimer a été menée par la Commission de Transparence de la HAS (composée uniquement de praticiens professionnels de santé) après avis d'un groupe de quatorze experts. Avec le recul, elle a conclu que le service médical rendu\* par ces médicaments reste important. En revanche, l'amélioration du service médical rendu\*\* par chacun de ces médicaments a été jugée mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la maladie.

## 1. Quels sont ces médicaments et comment agissent-ils ?

### ■ Quatre médicaments sont indiqués et remboursables pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer

- Les médicaments dits « anticholinestérasiques » sont indiqués **aux stades légers, modérés et modérément sévères** de la maladie d'Alzheimer : il s'agit du donépézil (Aricept®), de la galantamine (Reminyl® et Reminyl® LP) et de la rivastigmine (Exelon®).
- La **mémantine** (Ebixa®), dont le mécanisme d'action est différent, est le seul médicament indiqué chez les patients **au stade sévère** de la maladie d'Alzheimer ; elle est aussi indiquée **au stade modérément sévère** et, depuis 2005, **au stade modéré**.

Ces quatre médicaments sont remboursables à 100 % dans le cadre de l'ALD Maladie d'Alzheimer.

### ■ Le mécanisme d'action ne préjuge pas de l'efficacité clinique ; il ne doit pas être l'argument justifiant la prescription

- Le donépézil, la galantamine et la rivastigmine bloquent la dégradation enzymatique (par la cholinestérase) de l'acétylcholine cérébrale, neurotransmetteur dont la production diminue chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer.
- La mémantine facilite l'action d'un autre neurotransmetteur, le glutamate.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt clinique en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de Transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

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

## 2. Pourquoi le service médical rendu (SMR) de ces médicaments est-il important ?

### ■ Les quatre médicaments réévalués restent les seuls indiqués dans la maladie d'Alzheimer

- ▶ Le donépézil (Aricept®), la galantamine (Reminyl®), la rivastigmine (Exelon®) sont indiqués aux stades léger, modéré et modérément sévère. La mémantine (Ebixa®) est indiquée aux stades modéré, modérément sévère et sévère.

### ■ La maladie d'Alzheimer est fréquente, grave et invalidante

- ▶ Première cause de démence en France, la maladie d'Alzheimer a des répercussions familiales et sociales considérables.
  - En France, on estime à 860 000 le nombre de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées et l'incidence est estimée à 225 000 nouveaux cas par an. L'affection touche plus de femmes que d'hommes. Selon l'étude PAQUID, au-delà de 75 ans, les proportions des sujets atteints sont de 13,2 % chez l'homme et de 20,5 % chez la femme. Après 85 ans, 25 % des sujets sont atteints.
  - Près de 8 patients sur 10 vivent à domicile. On estime que 70 % des conjoints et 49 % des enfants passent plus de 6 heures par jour à prendre en charge le malade (rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, 2005). L'impact sur les proches est alors aussi bien d'ordre psychologique (troubles du sommeil, dépression) que physique (surmortalité chez les aidants) et financier.

### ■ Les effets symptomatiques des médicaments réévalués, bien que modestes, sont démontrés

- ▶ Des effets symptomatiques confirmés par plusieurs méta-analyses ont été mis en évidence chez près des deux tiers des patients inclus dans les études. Ces effets ont été observés du stade léger au stade modérément sévère pour les anticholinestérasiques. La mémantine, indiquée depuis 2007 au stade modéré, a aussi montré une efficacité aux stades modérément sévère et sévère de la maladie. Dans le cadre de leurs indications, l'efficacité symptomatique de ces quatre médicaments apparaît du même ordre.
  - Sur les troubles de la cognition, la quantité d'effet à court terme est bien établie. Les effets observés sont de l'ordre de 1 à 4 points d'ADAS-cog (échelle de 70 points explorant les troubles de la cognition), entre 0,3 et 1,5 de MMSE (dont la cotation va de 0 à 30) et, chez les patients les plus sévères, entre 4 et 5 points d'ADCS-ADL-sev (qui varie entre 0 et 54 pour l'échelle à 19 items adaptée aux formes sévères). Ces effets sont bien démontrés, quoique de petite taille.
  - Sur les troubles du comportement, la quantité d'effet à court terme est moins bien établie. L'effet des médicaments sur les troubles du comportement a été moins étudié que sur les troubles cognitifs. L'effet mis en évidence en comparaison au placebo et après 6 mois de traitement est modeste : de l'ordre de 2 à 3 points à l'échelle NPI, dont le score varie de 0 à 144 points. Ces médicaments n'ont par eux-mêmes aucun effet antidépresseur.
- ▶ Aux stades modérément sévère à sévère, les résultats d'une étude suggèrent chez certains patients un bénéfice supplémentaire de l'association donépézil + mémantine, par comparaison à la poursuite d'une monothérapie par donépézil.

## ■ Ces médicaments exposent à peu d'effets indésirables

- ▶ L'effet indésirable le plus fréquent est l'intolérance digestive, qui peut conduire à l'arrêt du traitement. Compte tenu des résultats des méta-analyses et des recommandations du groupe d'experts, **il est souhaitable de n'augmenter la posologie jusqu'aux doses efficaces que progressivement, pour tenter d'éviter sa survenue.**
- ▶ L'argument de tolérance ne doit pas être utilisé pour privilégier un médicament par rapport à un autre en première intention.

## ■ La prescription de ces médicaments peut être une occasion pour mettre en place une prise en charge individualisée

- ▶ Les médicaments anti-Alzheimer ont **modifié la perception de la maladie**. Ils ont favorisé la reconnaissance des malades par la société, mais aussi par les professionnels de santé, en raison de l'intérêt d'une prise en charge dès les stades peu symptomatiques, bien que l'évolution de la maladie reste actuellement inexorable.
- ▶ En 2007, les deux tiers des patients ne reçoivent aucun médicament. Or, selon de nombreux avis d'experts, **l'intérêt de la prescription de ces médicaments ne réside pas seulement dans leurs effets, symptomatiques et temporaires.** Selon les experts, ils ont un rôle structurant : leur prescription représente une occasion privilégiée pour mettre en place une prise en charge thérapeutique à long terme médico-psycho-sociale individualisée (dont le médicament n'est qu'un des éléments) et pour favoriser un accompagnement personnalisé des patients avec le soutien des « aidants ». La réévaluation régulière, par le médecin traitant, du bénéfice apporté par le médicament et de sa tolérance est l'occasion de faire le bilan de l'évolution de la maladie et d'évaluer l'efficacité des moyens thérapeutiques mis en œuvre.

### Les quatre médicaments réévalués ont donc une place dans la stratégie thérapeutique.

En plus de leurs effets symptomatiques modestes, leur prescription représente, selon les experts, une occasion de mettre en place puis d'adapter la prise en charge médico-psycho-sociale du patient.

## 3. Pourquoi l'apport thérapeutique de ces médicaments est-il mineur (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge globale des patients ?

### ■ Ces médicaments efficaces sur certains symptômes ne peuvent enrayer la progression de la maladie

- ▶ Bien que l'évolution de la maladie d'Alzheimer vers la perte d'autonomie reste inexorable, il est possible, grâce à ces médicaments, de **réduire certains troubles cognitifs et comportementaux**. Ces effets peuvent avoir un retentissement favorable sur les activités quotidiennes des patients.
- ▶ Cependant, **il n'est pas établi que ces médicaments ralentissent le passage à un stade de sévérité supérieur, ni chez l'ensemble des patients, ni chez les patients « déclineurs rapides »**. Il n'est pas non plus établi que ces médicaments retardent le placement des patients en institution spécialisée.

## ■ La pertinence clinique des outils de mesure de l'efficacité des médicaments est incertaine

► Le classement des patients selon le stade de sévérité de la maladie est délicat. Le score au MMSE utilisé pour l'évaluation de la sévérité de la maladie (légère, modérée, modérément sévère, sévère) n'est qu'une estimation. En plus d'une faible qualité métrologique (variations d'un jour à l'autre, selon les individus et selon les modalités de passage du test ; nécessaire interprétation en fonction du niveau socio-culturel), il ne reflète pas la sévérité globale de la démence en cas d'aphasie ou de certains troubles comportementaux.

► La pertinence clinique des échelles de mesure des critères d'efficacité ayant permis l'octroi des AMM est d'interprétation délicate.

L'évaluation des effets symptomatiques des médicaments est réalisée à l'aide d'échelles psychométriques qui évaluent les troubles cognitifs et comportementaux. Les résultats sont exprimés sous forme de variations de scores de critères composites, qui évaluent des symptômes de pertinence clinique différente. De plus, pour être pertinent, le changement de score d'une échelle doit se traduire par un effet cliniquement détectable.

Or, les effets observés dans les études se traduisent par des variations moyennes de faible amplitude des scores de ces échelles (3 ou 4 points sur l'échelle cognitive ADAS-Cog de 70 points par exemple), dont l'intérêt n'est pas clairement établi aux yeux du patient et de son entourage.

## ■ L'efficacité des médicaments en pratique de ville est difficile à évaluer et imprévisible

► En l'absence de consensus sur la notion de « réponse clinique au traitement », il est difficile d'apprécier objectivement l'apport du médicament à la prise en charge globale.

► Une définition couramment proposée pour évaluer la réponse clinique au traitement dans les études est la suivante :

- amélioration du score de l'ADAS-Cog de 4 points ou plus après 6 mois de traitement ;
- stabilisation ou amélioration du score d'une échelle de fonctionnement global (jugée par un clinicien indépendant) ;
- stabilisation ou amélioration du score d'une échelle explorant les activités de la vie quotidienne.

► Mais cette définition est toujours discutée entre les experts et apparaît **peu opérationnelle en pratique médicale courante**.

► L'extrapolation des résultats des études aux patients de « la vraie vie » est délicate dans la mesure où :

- les patients sélectionnés dans les études sont souvent peu représentatifs de ceux de la pratique quotidienne (principales pathologies chroniques exclues, co-prescription non autorisée de nombreux médicaments, dont les psychotropes) ;
- les effets sont variables de façon imprévisible d'un patient à l'autre (les taux de sortie d'étude dans les travaux cliniques comparatifs et randomisés sont importants, de 20 à 30 %, et on ne peut repérer quels patients sont sortis d'étude pour absence de bénéfice symptomatique) ;
- les effets au long cours (au-delà de 6 à 12 mois) sont mal documentés ;
- l'impact clinique des médicaments du point de vue des patients et des aidants (qualité de vie, perte d'autonomie des patients, délai d'entrée en institution spécialisée) est inconnu ou mal établi.

## ■ L'efficacité des médicaments après plusieurs années de traitement est incertaine

- ▶ L'efficacité à long terme est mal documentée, alors que ces traitements seront souvent prescrits pendant plusieurs années. Leurs effets n'ont été clairement établis que pour des durées de traitement courtes, limitées le plus souvent à 6 mois.
- ▶ Les études de bonne qualité méthodologique réalisées au-delà de 6 mois sont rares ; elles concernent la rivastigmine et le donépézil (jusqu'à deux ans dans une étude). La généralisation de leurs résultats à l'ensemble de la classe et des patients est hasardeuse, compte tenu de leur faible niveau de preuve.

### L'apport thérapeutique des médicaments anti-Alzheimer à la prise en charge globale des patients est mineur (ASMR IV)

En 2007, la Commission de Transparence considère que l'apport des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ne peut plus être défini par rapport à la tacrine (premier médicament disponible), qui n'est plus commercialisée, mais seulement dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie.

Dans ce cadre, à la lumière des données cliniques disponibles et de l'expérience acquise en vie réelle, les ASMR des quatre médicaments réévalués sont mineures (niveau IV) dans leurs indications respectives.

## 4. D'importantes questions pratiques restent à résoudre

### ■ Quelles données cliniques justifient de commencer un médicament anticholinestérasique au stade léger ?

- ▶ Diagnostiquer une maladie d'Alzheimer à un stade précoce induit inéluctablement une demande de traitement de la part du patient et de son entourage.
- ▶ L'affirmation de l'efficacité des anticholinestérasiques au stade léger repose essentiellement sur les résultats d'une seule étude randomisée réalisée spécifiquement chez des patients à ce stade de sévérité. Cette étude a comparé spécifiquement l'efficacité du donépézil à celle d'un placebo après 6 mois ou moins de traitement. Un bénéfice modeste a été mis en évidence chez les seuls patients tolérant 10 mg/j de donépézil. Cette étude ne permet pas de conclure définitivement à l'intérêt de débiter précocement le traitement médicamenteux au stade léger de la maladie d'Alzheimer (score MMSE compris entre 21 et 26).
- ▶ Les autres études comparatives randomisées ayant permis l'octroi de l'AMM aux anticholinestérasiques chez les patients au stade léger ont porté sur des populations hétérogènes, composées de patients à différents stades de sévérité. D'autres travaux spécifiques seraient utiles pour valider le bien-fondé de cette stratégie thérapeutique.

### ■ Quelle doit être la posologie cible ?

#### Faut-il chercher à atteindre la dose maximale tolérée ?

- ▶ Le donépézil est efficace à la posologie de 5 mg/j ; la différence d'efficacité entre 5 et 10 mg/j est apparue faible dans la méta-analyse des études cliniques.
- ▶ La rivastigmine est efficace à la dose de 6 mg/jour et à la dose de 12 mg/jour ; la dose initiale d'adaptation posologique, de 3 mg/jour, n'est pas efficace.
- ▶ La galantamine est efficace à la dose de 16 mg/jour ; la dose initiale d'adaptation posologique, de 8 mg/j, n'est pas efficace. La dose de 16 mg/j n'apparaît pas moins efficace que les posologies plus élevées, mais le plus souvent les études ont utilisé la dose de 24 mg/j.

- ▶ La mémantine est efficace à la dose de 20 mg/jour dans les études contre placebo. On ignore son efficacité à la dose de 10 mg/jour. Cette posologie (10 mg/jour) doit cependant être utilisée en cas d'insuffisance rénale sévère. En cas d'insuffisance rénale modérée, la posologie doit être de 10 mg/jour, mais si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg/jour, selon la progression posologique habituelle.

## ■ Quelles modalités d'utilisation envisager ?

- ▶ **Aux stades léger, modéré et modérément sévère** de la maladie, une monothérapie par un anti-cholinestérasique (donépézil, galantamine ou rivastigmine) peut être envisagée en première intention. En cas d'intolérance à l'un des anti-cholinestérasiques, le remplacement par un autre peut être proposé.
- ▶ **Aux stades modéré et modérément sévère**, la mémantine peut représenter une alternative aux anti-cholinestérasiques chez certains patients. Cependant, au stade modéré de la maladie, son efficacité est moins bien établie que celle des anti-cholinestérasiques et sa place est discutée par les experts. Selon plusieurs rapports d'évaluation technologique récents (NICE 2006, SIGN 2006), l'utilisation de la mémantine n'est pas préconisée, notamment à ce stade.
- ▶ **Au stade sévère** de la maladie, seule la mémantine est actuellement indiquée en France. Néanmoins, selon certains experts, la poursuite d'un anti-cholinestérasique bien toléré est envisageable.
- ▶ Deux études cliniques randomisées ont comparé les effets de l'association donépézil + mémantine à ceux de la poursuite d'une monothérapie par donépézil. L'une a été réalisée chez des patients à un stade léger à modéré de la maladie, l'autre chez des patients à un stade modérément sévère à sévère. Seuls les patients les plus sévèrement atteints de la seconde étude ont semblé tirer un modeste bénéfice supplémentaire. L'intérêt de cette association n'est donc pas formellement démontré.
- ▶ **Augmentation des doses ou substitution de médicament ?**
  - En cas d'inefficacité apparente, les données actuelles ne permettent pas de conclure sur la bonne option : augmenter la posologie ou changer de médicament.

## ■ Faut-il envisager d'interrompre le traitement par ces médicaments ?

- ▶ **Quand le patient atteint un stade de sévérité non couvert par l'indication AMM du médicament ?**
  - L'AMM stipule que les médicaments anticholinestérasiques peuvent être utilisés chez les patients dont le score MMSE se situe entre 10 et 26. On ignore actuellement s'il est préférable d'arrêter ou de poursuivre ces médicaments quand le score MMS devient inférieur à 10, en l'absence d'effets indésirables.
- ▶ **En cas d'échec initial ou d'échappement thérapeutique ?**
  - Une décision d'arrêt du traitement se heurte ici à l'absence de critères objectifs, cliniquement pertinents et opérationnels en pratique médicale quotidienne.

## ■ Dans l'éventualité d'un arrêt du traitement, comment faut-il procéder ?

- ▶ Les arguments manquent pour affirmer qu'il est possible d'arrêter le traitement **sans précaution** ou qu'il vaut mieux passer par une phase de **sevrage progressif**. Dans tous les cas, il faut tenir compte des problèmes psychologiques soulevés par une décision d'arrêt chez le patient et sa famille.

HAS