

**Expertise externe, 4<sup>e</sup> rapport : Dr Nicot représenté par Patrick Sémenzato, chef de projet au Service Evaluation des Médicaments de la HAS**

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1108029/expertise-externe-4e-rapport-dr-nicot](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1108029/expertise-externe-4e-rapport-dr-nicot)

**Introduction :**

La réévaluation par la commission de la transparence (HAS) des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer amène à considérer les éléments nouveaux depuis les avis rendus en 2007.

Les indications AMM de ces médicaments :

- ❖ Donépézil, formes légères à modérément sévères.
- ❖ Galantamine, formes légères à modérément sévères
- ❖ Rivastigmine, formes légères à modérément sévères y compris avec une maladie de parkinson
- ❖ Mémantine, formes modérées à sévères de la maladie.

Pour cette réévaluation, je réponds dans ce rapport aux questions suivantes :

- ❑ Quelles sont les données d'efficacité ?
- ❑ Quelles sont les données de tolérance ? Quelle semble être leur place dans la prise en charge des patients, y compris en terme d'impact sur l'organisation des soins (effet structurant ).

## **Plan de mon rapport :**

### Introduction

1. Quelles sont les données d'efficacité ?	3
1.1 Remarques préliminaires	
1.2 Analyse des données d'efficacité des médicaments spécifiques au regard du rapport PenTAG <sup>1</sup> du NICE de 2010 <sup>2</sup>	5
a) Le Donépézil	5
b) La Galantamine	6
c) La Rivastigmine	7
d) La Mémantine	7
e) Les comparaisons entre les anticholinestérasiques	8
f) Les associations	8
1.3 Une efficacité de ces produits dans des sous-groupes de répondeurs a-t-elle été évaluée?	9
1.4 Peut-on extrapoler, les données des essais cliniques réalisés avec les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer (MA), à tous les patients porteurs d'une MA?	13
1.5 Des arrêts très fréquents.	14
2. Les risques liés à ces traitements.	14
2.1. Les anticholinestérasiques	15
2.1.1. Les données avant 2007	15
2.1.2. Depuis 2007	17
2.1.2.1. Les signaux de mortalité	
2.1.2.2. Evolution défavorable dans les troubles cognitifs légers	
2.1.2.3. Les signaux sur les bradycardies :	
2.1.2.4. Les signaux digestifs	
2.2 La Mémantine	21
2.3 Les médicaments entre-eux	22
2.4 Risques liés aux interactions médicamenteuses	22
2.5 Les messages de vigilance de l'AFSSAPS	25
2.6 Des professionnels qui s'interrogent	26
3. Quelle semble être leur place dans la prise en charge des patients, y compris en terme d'impact sur l'organisation des soins (effet structurant) ?	27
Conclusion	28

---

<sup>1</sup> PenTAG : Peninsula Technology Assesment Group, University of Exeter.

<sup>2</sup> The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of TA111) : a systematic review and economic model.

## 1. Quelles sont les données d'efficacité ?

### 1.1 Remarques préliminaires :

- a. En 2007 la commission de la transparence s'appuie sur l'analyse de la Cochrane.
- b. En 2008, la méta-analyse de Raina est publiée. Sur 34 089 publications, 127 concernaient les médicaments « anti-Alzheimer. » 96 étaient inclus dont 37 doublons de publications. 27 études concernaient le donépézil, 24 vs placebo, 2 vs galantamine, 1 vs rivastigmine. 6 études concernaient la mémantine, 7 la tacrine, 9 la rivastigmine et 10 la galantamine. Les dernières études publiées sont de 2006.
- c. En 2009, la cochrane actualisait sa revue, du moins dans sa forme. Sur les anticholinestérasiques, 13 essais étaient inclus, le dernier datant de 2005.
- d. En 2009, la cochrane publie également une actualisation de forme de sa méta-analyse. La dernière étude incluse date de 2004.
- e. En 2010, le PenTAG du NICE a étudié 1843 publications. 21 études publiées depuis 2004 (date du dernier rapport ) remplissaient les critères d'inclusions dont 4 méta-analyses et 17 essais contrôlés. 19 études concernaient le donépézil vs placebo, dont 5 nouvelles études, la dernière de 2008. 9 études concernaient la galantamine, dont 3 nouvelles études, la dernière datant de 2006. 7 études concernaient la rivastigmine, dont 3 nouvelles études, la dernière de 2007. 2 études concernaient la mémantine, dont 1 nouvelle étude de 2007. Et enfin 4 études de comparaison des produits entre eux. L'intérêt du rapport du NICE réside dans la prise en compte des méta-analyses précédentes, ainsi que des études les plus récentes. Le constat général fait par les auteurs du PenTAG est la mauvaise qualité méthodologique des études, notamment du fait des sorties d'études. Les auteurs du PenTAG, page 34 et 35 de leur rapport émettent les limites de leur méta-analyse. La durée de suivi de ces études n'a été au maximum que de 6 mois, ce qui rend toute extrapolation au delà impossible. **Il y a une absence de preuve sur des critères de jugements clés comme la mortalité, l'institutionnalisation, l'impact sur le temps de prise en charge des soignants ou la prescription d'anti-psychotiques.** Aucun des essais n'a d'analyses en sous-groupes sur la sévérité de la maladie, rendant impossible un avis individualisé sur les différents stades de maladies. La qualité générale des études allait de modérée à pauvre, avec une absence d'identification des éléments clés qui permettent d'évaluer la qualité des essais ce qui rend les résultats incertains.

Les auteurs du PenTAG pointent une autre limite importante. Ils ont effectué une analyse en LOCF pour « Last Observation Carried Forward. » Cette méthode est particulièrement critiquable car comme le démontre Molnar<sup>3</sup>, elle va surestimer les bénéfices, et sous-estimer les effets délétères des médicaments toxiques. Certaines mesures utilisées (ADAS-cog, MMSE) sont insensibles au changement, ce qui peut avoir sous-estimé l'effet dans certains cas. Pour autant, il faut pour la Food and Drug Administration (FDA) américaine et pour l'Agence Européenne pour le Médicament (EMA), une amélioration minimale de 4 points de l'ADAS-cog, pour parler de réponse clinique. La recherche a porté sur des études publiées en langue anglaise ce qui peut avoir exclu d'importantes études. A noter que les industriels ont fourni au PenTAG de nombreuses études. Il est possible que des études (défavorables aux médicaments) non publiées ou publiées dans une autre langue que l'anglais aient été oubliées de ce rapport. La limite majeure de ce rapport tient à une évaluation très limitée des effets indésirables (EI) de ces traitements. Les données des essais contrôlés randomisés (ECR) sont uniquement évoquées. L'analyse médico-économique ne prend pas en compte les coûts liés à ces EI (page 299 du rapport).

f. En Avril 2011, l'équipe de Lon Schneider<sup>4</sup>, publie l'analyse de 3 ECR sur la mémantine versus placebo. Ces essais ont inclus 431 patients avec une maladie d'Alzheimer légères (score de MMSE entre 20 et 23 ), et 697 patients avec une maladie d'Alzheimer modérément sévère (score de MMSE entre 10 et 19 ). Ces auteurs concluent qu'il n'y pas de différence sur aucun des critères de jugement entre la mémantine et le placebo au stade léger de la maladie. Concernant le stade modéré les preuves sont très minces et sans pertinence clinique : amélioration de 1,33 points à l'ADAS-cog et de 0,16 point au CIBIC-plus, et pas d'amélioration à l'ADCS-ADL et au NPI.

Compte tenu de ces éléments, j'estime que les études d'efficacité analysées par le PenTAG pour le NICE sont les plus complètes et les moins attaquables. La dernière analyse de Schneider apporte des éléments d'analyse supplémentaires sur la mémantine.

---

<sup>3</sup> Molnar FJ, Hutton B, Fergusson D. Does analysis using "last observation carried forward" introduce bias in dementia research? CMAJ. 2008 ; • 179(8) : 751-3. doi: 10.1503/cmaj.080820.

<sup>4</sup> Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JPT, MacShane R. Lack of Evidence for the Efficacy of Memantine in Mild Alzheimer Disease. Arch Neurol. 2011. doi: 10.1001/archneurol.2011.69.

## **1.2 Analyse des données d'efficacité des médicaments spécifiques au regard du rapport PenTAG du NICE de 2010.**

### **a. Le Donépézil :**

19 études ayant inclus 4256 patients, concernent le donépézil vs placebo, dont 5 nouvelles études, la dernière de 2008. Ces essais contrôlés randomisés sont de mauvaise qualité. Aucun des résultats n'a été analysé en intention de traiter.

Les 5 études nouvelles sont des petits essais, le plus important a inclus 90 Patients. Ces 5 études totalisent 209 patients. La qualité spécifique des 5 dernières études a été analysée spécifiquement par le NICE avec une échelle de 10 critères. 2 études ont un score de 1/10, deux études de 4/10, et 1 étude de 5/10. Le suivi de ces études allait de quelques semaines à 6 mois. Le critère de jugement était essentiellement une mesure cognitive. La durée des études a été comprise entre 3 et 6 mois (figure 22, page 100 du rapport).

Le NICE conclut que ces nouvelles études montrent une amélioration moyenne de 2,9 points sur 70 de l'ADAS Cog,<sup>5</sup> et de 1,2 points sur 30 du MMSE. Seule l'étude de Peng montre un bénéfice minime sur le retentissement des activités quotidiennes et un bénéfice comportemental minime. Et c'est un petit essai de 90 patients noté à 4/10 sur la qualité méthodologique et dont l'analyse n'a pas été faite en intention de traiter (ITT).

Il n'y aucune étude ayant montré un impact sur la mortalité, ni sur le retard à l'entrée en institution.

De ces données je conclus que s'il existe un effet du donépézil, il est minime et très incertain du fait de l'absence d'analyse en intention de traiter. Ce défaut d'analyse en ITT nécessite de ma part une explication. Deux des cinq études sont décrites comme étant en ITT partielle : Mazza 2006 et Winstein 2007 (cf tableau 6 p85). Cependant pour l'étude de Mazza (cf tableau 3 p 79) : 76 patients ont été randomisés, après élimination de 41 décrits comme placebo répondeur. Les résultats finaux portent sur 51 patients, puisque 25 patients /76 initialement randomisés mais perdus de vue, donc non pris en compte dans l'analyse des résultats. J'en conclus que l'analyse n'est pas en ITT.

Si effet il y a, il n'a pas de traduction cliniquement pertinente sur le plan clinique, puisque l'amélioration de l'ADAS-cog reste inférieure à 4 points.

---

<sup>5</sup> Sachant qu'une amélioration inférieure à 4 est considérée comme non répondeur. Commission de la Transparence. Annexe 1. Juillet 2007

## **b. La Galantamine :**

9 études ayant inclus 4663 patients concernent la galantamine, dont 3 nouvelles études, la dernière datant de 2006. Seulement 3 études ont bénéficié d'une analyse en intention de traiter.

Dans les nouvelles études, une a un score de qualité à 3/10, une à 6/10 et une à 8/10. Seule l'étude notée à 6/10 a une analyse en intention de traiter adéquate.

Les résultats « poolés » des 9 études montrent une amélioration de l'ADAS Cog de 2,39 points sur 70 à 12-16 semaines, et de 2,96 points à 21-26 semaines. Le nombre de données manquantes peut être en plus à l'origine d'une surestimation de l'effet pourtant déjà minime.

Sur le score de retentissement des activités quotidiennes l'ADCS-ASL est amélioré de 2,23 points sur 78, et celui du DAD de 3,76 points sur 100. Il n'existe pas de bénéfice comportemental mesuré avec le NPI. L'évaluation globale mesurée dans deux des nouvelles études à l'aide du CIBIC-plus, montre une amélioration de 0,20 point (score de 1 à -7) à 26 semaines avec des doses  $\leq$  24 mg/jour. La durée des études a été comprise entre 3 et 6 mois (figure 33, page 122 du rapport).

Les auteurs du NICE insistent sur les données manquantes qui peuvent avoir surestimé les bénéfices de la galantamine.

Il n'y aucune étude ayant montré un impact sur la mortalité, ni sur l'entrée en institution.

De ces données je conclus que s'il existe un effet de la galantamine il est minime et très incertain du fait de l'absence d'analyse en intention de traiter. Si effet il y a, il n'a pas de traduction cliniquement pertinente sur l'échelle ADAS-cog, puisque l'amélioration reste inférieure à 4 points.

### **c. La Rivastigmine :**

7 études ayant inclus 3794 patients concernent la rivastigmine, dont 3 nouvelles études, la dernière de 2007. 4 études sur 7 ont une analyse en intention de traiter. Concernant les 3 nouvelles études, une a un score de qualité à 4/10, une à 6/10 et une à 8/10 de MMSE.

Les résultats « poolés » de toutes les études montrent pour la rivastigmine donnée à plus de 12 mg/jour une amélioration de l'ADAS-cog à 24-26 semaines de 2,46 points, et une amélioration de 1,02 points du MMSE. Deux des trois nouvelles études montrent un gain sur le retentissement des activités quotidiennes. Synthétisé avec les autres études, le score du PDS montre une amélioration de 3,10 points sur 100. Les bénéfices sur le comportement sont incertains : les études sont trop hétérogènes et leurs résultats variables et négatifs dans l'étude la plus importante. L'évaluation globale mesurée à l'aide de l'ADCS-CGIC n'était pas significative, tandis qu'elle était positive avec le CIBIC-Plus. Synthétisée avec les autres études le score était de -0,42 point. Les bénéfices sont dose-dépendants. La durée des études a été comprise entre 3 et 6 mois (figure 42, page 143 du rapport).

Il n'y aucune étude ayant montré un impact sur la mortalité, ni sur l'entrée en institution.

De ces données, je conclus que s'il existe un effet de la rivastigmine il est minime. Si effet il y a, il n'a pas de traduction cliniquement pertinente sur l'échelle ADAS-cog, puisque l'amélioration reste inférieure à 4 points.

### **d. La Mémantine :**

2 études ayant inclus 602 patients concernent la mémantine, dont 1 nouvelle étude de 2007.

Seule l'étude de 2007 est en intention de traiter. Sur les cognitions, les données de la nouvelle étude ne sont positives que dans une seule des 6 analyses, ce qui constitue un biais majeur. Un léger bénéfice sur le retentissement des activités quotidiennes est mesuré avec le score FAST. Il n'est pas positif avec l'ADCS-ASL. Dans cette nouvelle analyse il n'y a toujours pas de bénéfice comportemental. La durée des études a été comprise entre 3 et 6 mois (figure 50, page 155 du rapport).

Il n'y aucune étude ayant montré un impact sur la mortalité, ni sur l'entrée en institution.

De ces données je conclus que s'il existe un effet de la mémantine, il est infime.

#### **e. Les comparaisons entre les anticholinestérasiques :**

Quatre ECR, 3 publiés en 2005 et 1 en 2009, sont étudiés par le PenTAG. Une seule étude de 2005 est de bonne qualité avec une note de 9/10. Les deux autres études de 2005 sont notées à 3/10, et l'étude de 2009 est notée à 2/10. L'analyse en intention de traiter n'a été faite correctement que dans deux études sur les 3.

Une étude de 2005 a évalué la rivastigmine versus le donépézil, une autre le donépézil versus la galantamine. Les 2 autres études ont comparé les trois anticholinestérasiques. L'étude de Bullock de 2005 (rivastagmine versus donépézil) qui est de bonne qualité est aussi celle qui inclut un nombre importants de patients (994 patients). La deuxième étude a inclus 101 patients, et les deux autres 63. Dans l'étude de Bullock les patients perdus de vue sont important (41,8%), 578/994 ont fini l'étude, dont 262/495 (52,7%) dans le groupe donépézil et 317/499 (63,5%) dans le groupe rivastigmine. La raison essentielle des sorties d'essais, est selon Bullock les effets adverses. De fait l'analyse en intention de traiter a été faite avec la méthode du LOCF.

Le résultat final ne montre pas de différence entre ces deux produits. Le résultat principal est constitué par ces 41,8% de sorties d'essais pour cause d'effets indésirables.

#### **f. Les associations :**

Deux études ont été retenues, celle de Tariot en 2004 avait été analysée dans le précédent rapport. Une nouvelle étude réalisée par Porsteinsson, publiée en 2008 est incluse dans cette actualisation du NICE. L'étude de Tariot incluait 404 patients, 203 patients sous mémantine+ donépézil vs 201 patients sous placebo+donépézil. L'analyse n'était pas en intention de traiter. Celle de Porsteinsson incluait 433 patients, 217 sous mémantine+AchEI, vs 216 sous placebo+AchEI. Cette étude a un score de qualité de 8/10, et l'analyse a été faite en intention de traiter. Cette nouvelle étude montre que l'association de la mémantine à un anticholinestérasique n'apporte aucun bénéfice cognitif, aucun bénéfice sur le retentissement des activités quotidiennes, aucun bénéfice sur le comportement ou l'humeur. La durée des études a été de 6 mois (figure 55, page 181 du rapport).

L'analyse « poolée » avec les autres études ne montre dans l'analyse à 12 et 24 semaines aucun gain significatif.

Il n'existe donc aucune donnée scientifique permettant de proposer ou de recommander ces associations.



## Au total :

De ces études concernant les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer, nous concluons qu'il y a un effet sur les fonctions cognitives n'atteignant pas à l'ADAS-cog une amélioration de 3 points. Pour que les patients soient considérés comme répondeurs il faut une amélioration de 4 points. L'association de la mémantine aux anticholinestérasiques n'apporte aucun bénéfice. Dans l'étude de comparaison directe entre la rivastigmine et le donépézil, le nombre de perdus de vue très important de plus 40% en raison des EI laisse penser que ces EI auraient été sous-estimés dans les études versus placebo.

### **1.3 Une efficacité de ces produits dans des sous-groupes de répondeurs a-t-elle été évaluée?**

L'hypothèse, reprise dans les RCP, est fondée sur des analyses à posteriori. Elle est également évoquée dans des études de cohortes<sup>6</sup>. Du fait de la définition de ces niveaux de preuves, il ne s'agit que d'hypothèses qui n'ont fait l'objet d'aucune étude dans des ECR menés spécifiquement. Le PenTAG, du fait de la solidité de ses critères d'inclusion, n'a inclus aucune étude ayant réalisée l'une de ces analyses en sous-groupe. Sur la recherche que j'ai effectuée sur le site des clinical-trials<sup>7</sup> entre le 20 Mai et le 02 Juillet 2011, je n'ai pas identifié aucune étude planifiées pour répondre à cette question.

### **Quelques éléments sur les études cliniques déclarées sur les clinical-trials :**

Molécule	Nombre Etudes déclarées	Terminés	En rapport avec une MA
Donépézil	175	109	91
Galantamine	75	57	32
Mémantine	120	63	20
Rivastigmine	60	38	20
Total	430	267	163 /267= 61%

NB : cette analyse ne tient pas compte des doublons.

<sup>6</sup> Maggini M, Vanacore N, Raschetti R (2006). Cholinesterase inhibitors : drugs looking for a disease? PLoS Med 3(4): e140 ; 10.1371/journal.pmed.0030140

<sup>7</sup> Sur : <http://clinicaltrials.gov/>

### **Ainsi pour le donépézil :**

- 175 études sont déclarées.
- Completed : 94, Terminated: 15, Active non recruiting : 17, Not yet recruiting: 5
- Recruiting: 26, Suspended: 1, Withdrawn:1, Enrolling by invitation: 1, Unknow: 15
- Parmi les essais terminés 91/109 (83%) sont dans le champ de la MA.
- Parmi les 44 études en cours, 19 études portent dans le champ de la MA, dont 10 études portent sur l'adjonction de molécules en phase expérimentale. Parmi celles-ci nous signalons les deux suivantes :
  - o Le n° NCT00866060, évalue l'effet de la co-prescription de donépézil et de mémantine vs placebo.
  - o le n° NCT01362686<sup>8</sup>, est un ECR réalisé par l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) qui compare les trois anticholinestérasiques avec comme critère principal de jugement le taux d'arrêt, car dans les études ce taux est estimé à 30% à 12 semaines ;
  - o Par ailleurs, 4 études porte sur les pathologies vasculaires, deux sur les démences à corps de Lewy, une sur les démences mixtes, une sur la maladie de parkinson, une sur l'autisme, une sur le diabète, une sur le cancer du cerveau, une sur le syndrome de l'X fragile, une sur les douleurs, une sur les chutes, et une sur le tabac.
- Aucune étude ne porte donc sur des analyses en sous-groupes répondeurs.

### **Pour la galantamine :**

- 75 études déclarées.
- Completed : 52, Terminated: 5, Active non recruiting : 2, Not yet recruiting: 1, Recruiting: 9, Suspended: 0, Enrolling by invitation: 0, Unknow: 6
- Parmi les essais terminés, 32/57 (56%) concerne la MA.
- Parmi les 9 études en cours de recrutement,
  - o une étude n° NCT00679627 étudie chez les MA la galantamine vs placebo chez 2000 patients,

---

<sup>8</sup> Sur : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01362686>

- une étude n° NCT01362686 va comparer l'efficacité des trois anticholinestérasiques (voir précédemment).
- deux sur les troubles du sommeil de la MA,
- deux portent sur la schizophrénie,
- une sur les troubles bipolaires,
- une sur le traitement de la dépendance à la cocaïne.

### **Pour la rivastigmine :**

- 60 études déclarées.
- Completed : 33, Terminated: 5, Active non recruiting : 1, Not yet recruiting: 0, Recruiting: 15, Suspended: 1, Enrolling by invitation: 1, Unknow: 4,
- Parmi les essais terminés, 18/36 (50%) sont dans le champ de la MA.
- Parmi les 16 essais en cours :
  - le n° NCT01183806, compare la rivastigmine orale et en patch ;
  - le n° NCT00948766 qui compare la forte dose au dosage faible de rivastigmine chez des MA sévères;
  - le n° NCT00731224 sur l'efficacité de la rivastigmine chez des patients non-répondeurs aux autres anticholinestérasiques ;
  - le n° NCT01362686 qui compare l'efficacité des trois anticholinestérasiques.
  - une étude sur l'efficacité du donepezil chez des patients préalablement sous galantamine ou rivastigmine ;
  - une étude d'intervention non randomisée sur le choix des soignants ;
  - une étude non randomisée sur l'efficacité cognitive sur l'ADAS-cog ;
  - une étude sur la dépendance à la cocaïne ;
  - une étude d'observation sur la tolérance ;
  - une étude sur le syndrome de Down ;
  - une sur les troubles cognitifs de la sclérose en plaque ;
  - une étude sur la dépendance à la métamphétamine ;
  - deux études sur la maladie de parkinson ;
  - une étude sur les perturbations cognitives des patients porteurs d'un HIV ;
  - une étude sur l'hypotension orthostatique.

### **Pour le mémantine :**

- 120 études déclarées
- Completed : 58, Terminated: 4, Active non recruiting : 10, Not yet recruiting: 3, Recruiting: 30, Suspended: 1, Enrolling by invitation: 2, Unknow: 12
- Parmi les essais terminés, 20/63 (32%) sont dans le champ de la MA.
- Parmi les 42 essais en cours :
  - le n° NCT00235716, compare l'efficacité additionnelle de l'alphatocophérol ;
  - le n° NCT00866060, étudie l'effet de la mémantine+donépézil ;
  - le n° NCT00120874, compare l'effet additionnel d'un entraînement des soignants chez 20 patients prenant de la mémantine ;
  - le n° NCT00933608, étudie les modifications de l'IRM chez 12 patients sous mémantine vs 12 patients sous placebo ;
  - le n° NCT00476008, étudie chez 60 patients, l'effet de la mémantine vs placebo sur une moindre dégradation des aptitudes à la conduite de patients ayant une MA légère ;
  - le n° NCT01362686, est un ECR réalisé par l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (voir précédemment).
  - par ailleurs, j'ai identifié notamment, une étude d'observation sur les médicaments inappropriés ; 3 études sur le trouble bipolaire, 3 sur les dépendances aux opiacés, 2 sur la dépression, 2 sur les douleurs, 1 sur la schizophrénie, 1 sur l'alcool, 1 sur l'épilepsie, 1 sur l'autisme, 1 sur la boulimie, 1 sur la Kleptomanie, 1 sur les Tocs, 1 sur le Glioblastome, 1 sur la sclérose en plaques,

### **Au total :**

**Il n'existe aucune donnée solide permettant de définir les patients pouvant bénéficier de l'effet de ces traitements spécifiques, et aucune étude ne semble pouvoir répondre à cette question au cours des prochaines années.**

## **1.4 Peut-on extrapoler à tous les patients déments, les données des essais cliniques réalisés avec les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer ?**

Les essais contrôlés randomisés sont par nature fondés sur l'exclusion de nombreux patients,<sup>9</sup> dont ceux à co-morbidités, cardio-vasculaires, broncho-pulmonaires, parkinsonienne, alcoolique, et les patients âgés de plus de 80 ans. Une étude canadienne menée en 2001-2002 montre bien ce fait<sup>10</sup>. Ces auteurs ont étudié les 6424 patients de l'état d'Ontario à qui avait été prescrit nouvellement du Donépézil. Entre 51% et 78% de ces patients étaient inéligibles pour des essais randomisés. Cette étude soulignait également les 27,8% de patients qui arrêtaient ces traitements du fait des co-morbidités, et des risques iatrogènes.

La récente étude PEIMA<sup>11</sup> en France, spécifiquement abordée au paragraphe 4, rapporte des éléments similaires. Ainsi, ces médicaments sont largement prescrits en dehors des indications de la maladie d'Alzheimer. Pour 1144 patients sur les 1332 (86%), le score MMSE est disponible, alors que le MMSE est un élément qui permet de prescrire les médicaments spécifiques en fonction de l'AMM. 884 patients sur 1332 prennent l'un de ces traitements, alors que 817 sont atteints d'une maladie d'Alzheimer, dont 241 à un stade sévère (MMSE < 10, donc hors AMM sauf pour la mémantine), et une partie des 289 patients ayant un MMSE entre 20 et 30 (hors AMM pour MMSE >24-26). Les 1332 patients sont polymédicamentés. Ils prennent en moyenne 5,5 +/- 3,1 médicaments en moyenne. 791 patients (59,4%) prennent plus de 5 médicaments. Seuls 60 patients n'ont pas d'antécédent, 847 ont des affections vasculaires et 167 des affections cérébro-vasculaires.

Ce point est majeur. Elle met les prescripteurs, les patients et leurs aidants dans une position difficile. Ces médicaments spécifiques sont largement prescrits dans une population :

- qui n'est pas celles des études,
- dont les co-morbidités sont majeures,
- alors que les preuves scientifiques montre un bénéfice clinique particulièrement mineur,
- et un risque iatrogène et d'interactions médicamenteuses graves majeurs.

<sup>9</sup> Montastruc JL. Les 5 « trop » des essais cliniques : plaidoyer pour une pharmacoépidémiologie pour tous. Rev Prescr. 2006; 26(273): 471.

<sup>10</sup> Gill SS et coll. Representation of patients with dementia in clinical trials of donepezil. Can J Clin Pharmacol Vol 11(2) Fall 2004: e274-e285; Dec.15, 2004.

<sup>11</sup> Etude PEIMA. Prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté. 31/01/2011. Sur : [http://www.chu-montpellier.fr/publication/inter\\_pub/R361/A7610/RapportPEIMAFinal.pdf](http://www.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R361/A7610/RapportPEIMAFinal.pdf)

## **1.5 Des arrêts très fréquents.**

Les arrêts de ces traitements sont bien identifiés par les auteurs du rapport PenTAG qui ont été obligés d'utiliser la méthode du LOCF qui surestime les bénéfices thérapeutiques. L'étude de Bullock chez 994 patients traités soit par donépézil, soit par rivastigmine témoigne de 42% d'arrêts de médicaments dont 65% d'entre eux (269/416) sont les effets adverses et la mortalité (page 156 et 157 du rapport PenTAG).

Pour l'AHRQ, qui s'appuie sur les revues systématiques de la littérature, il y a un arrêt prématuré des anticholinestérasiques dans 30% des cas<sup>12</sup>.

## **2 Les risques liés à ces traitements.**

Les RCP constituent une source instructive sur les risques. Nous pensons important d'insister sur la lecture de ceux-ci. Nous aborderons les alertes de vigilances lancées par les agences, par la revue prescrire, ainsi que celles des centres de vigilance.

Les effets gastro-intestinaux sont fréquents (PenTAG page 191). Ces effets sont présentés comme étant en général sans gravité. Le rapport PenTAG aborde de manière très incomplète les risques de ces traitements. Les arrêts de traitements sont très fréquents, obligeant pour l'analyse en ITT à l'utilisation de la méthode très controversée du LOCF. L'étude de Bullock qui compare directement le donépézil à la rivastigmine chez 994 patients identifie 27% d'EI entraînant l'arrêt. Ce rapport prend en compte la seule population des essais contrôlés qui n'est pas la population réelle beaucoup plus exposée aux EI du fait des comorbidités et de la poly médication. Les EI graves et rares ne peuvent apparaître dans ces études. Le PenTAG n'a pas enquêté sur les alertes de pharmacovigilance.

Les effets secondaires de ces médicaments sont assez proches des événements liés à la maladie, ce qui fait qu'ils ne sont pas forcément identifiables par les praticiens qui oublient de penser que ces médicaments peuvent être en cause. Mais ces effets adverses très gênants surviennent chez des gens particulièrement fragiles, et qui n'arrivent pas toujours à faire comprendre leur souffrance. C'est un point sur lequel je reviendrai dans ma conclusion.

---

<sup>12</sup> Essai n° NCT01362686 sur : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01362686>

Je pense utile de décrire quelques évènements indésirables potentiellement graves et considérés comme fréquents, c'est à dire  $\geq 1/100$  et  $< 1/10$  dans les RCP.

- **Le RCP du donépézil** décrit comme fréquent, hallucinations, agitation, agressivité, syncopes qui doivent nécessiter des bilans, mais également des anorexies, des accidents.
- **Le RCP de la rivastigmine** décrit comme fréquent, agitation, confusion, vertiges, malaise, perte de poids.
- **Le RCP de la galantamine** décrit comme fréquent, anorexie, perte de poids, confusion, dépression, vertiges, somnolence, syncope, tremblements, asthénie, malaise, chute, blessures.
- **Le RCP de la mémantine** décrit comme fréquent, somnolence, sensations vertigineuses, hypertension, hypersensibilité. Et dans les effets graves et peu fréquents l'insuffisance cardiaque, confusions, hallucinations, réactions psychotiques, thrombose veineuse ou accident thromboembolique, pancréatite.

Les effets extra-pyramidaux décrits comme rares avec le donepezil et la rivastigmine me semblent également un élément important.

Plusieurs études récentes, publiées dans des revues internationales donnent un éclairage factuel majeur.

## 2.1 Les anticholinestérasiques :

### 2.1.1 Ce qui était connu avant 2007 :

□ En décembre 2003 Prescrire<sup>13</sup>, relate les découvertes du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Rennes. 12 malaises ou perte de connaissances sont relatés chez 120 patients prenant soit du donépézil, soit de la rivastigmine.

□ En Juin 2005, l'équipe de pharmacovigilance néo-zélandaise Medsafe<sup>14</sup> émet dans la revue Prescriber un message de vigilance sur les risques de syncopes liés aux anticholinestérasiques et fait des propositions pour tenter de minimiser ces effets secondaires.

<sup>13</sup> Prescrire. Syncopes et inhibiteurs de la cholinestérase. Rev Prescr. 2003 ; 23(245) : 836.

<sup>14</sup> Syncope and dementia. Treatment Prescriber Update. Catching the falls. 2005 . 26 (1) : 7-8.

□ En Février 2006 Prescrire<sup>15</sup> insiste sur différents aspects. D'abord les effets indésirables observés sont essentiellement cholinergiques. A premier rang il y a des effets digestifs : nausées, vomissements, anorexie, diarrhées, douleurs abdominales et dyspepsie. Ces effets semblent moins fréquents lorsque le traitement est débuté à dose progressivement croissante. Des cas graves ont cependant été rapportés, notamment une rupture d'œsophage sous rivastagmine. Des effets neurologiques, tels que des sensations vertigineuses, des tremblements, des céphalées et des insomnies sont fréquents. Plus rarement sont observés des effets extra-pyramidaux et des convulsions, mais aussi des troubles psychiatriques, dépression, hallucinations, agitation, comportement agressif et confusion. Mais Prescrire apporte des éléments plus inquiétants. Le bulletin australien de pharmacovigilance vient en 2004 de rapporter des effets indésirables cardiaques. Ils sont liés à l'effet bradycardisant et entraînent des troubles de la conduction. Prescrire conclut sur le sur-risque lié aux associations de ces anticholinestérasiques tant avec des neuroleptiques, qu'avec des médicaments à visée cardio-vasculaires.

□ En Octobre 2006 Prescrire<sup>16</sup> relate les découvertes du CRPV d'Angers dans la base française de pharmacovigilance. Il y a alors 52 notifications d'effets secondaires graves : 20 pour le donepezil, 13 pour la rivastigmine, 9 pour la galantamine et 10 pour la mémantine. 22 morts sont dénombrés.

□ Fin 2006, l'EMEA<sup>17</sup>, ainsi que le relate la revue Prescrire, décrit 3 cas de ruptures de l'œsophage suite à des vomissements intenses liés à la prise de Rivastigmine.

---

<sup>15</sup> Prescrire. Maladie d'Alzheimer : gare aux interactions avec les anticholinestérasiques. Rev Presc. 2006; 26(269) : 111-5.

<sup>16</sup> Prescrire. 27<sup>ème</sup> journées françaises de pharmacovigilance. Anti-alzheimer : des effets indésirables graves souvent mortels. Rev Presc. 2006 ; 26(276) : 668.

<sup>17</sup> Prescrire. Rivastigmine et rupture de l'oesophage. Rev Presc 2007 ; 27(282) : 268.



## 2.1.2 Quelles sont les données nouvelles depuis 2007 :

### 2.1.2.1 Les signaux de mortalité :

□ En Janvier 2005, une alerte de pharmacovigilance a été diffusée mondialement<sup>18 19</sup> à propos de la galantamine. Elle signale une surmortalité chez des patients atteints d'un trouble cognitif léger (MCI) traités pendant 24 mois. L'étude est finalement publiée en Mars 2008 dans *Neurology*.<sup>20</sup> Il existe une surmortalité dans le groupe des patients traités par galantamine : 14/ 1026 (1,4%) versus 3/1022 (0,3%) dans le groupe placebo. Selon mes calculs le risque relatif est RR=4,65 (95% IC, 1,34-16,13, p= 0,015 ). Cette surmortalité est déclarée dans le RCP de ce produit comme étant significative.

□ Pour Prescrire en Mars 2005<sup>21</sup>, ces données sont convergentes avec ceux d'un essai clinique à long terme avec le donepezil. 63 décès sous donepezil et 50 décès sous placebo ; p=0,08 ). Le RCP du donépézil signale dans les démences vasculaires une augmentation de la mortalité avec le donépézil. Dans trois études ayant inclus 2193 patients (1475 donepezil vs 718 placebo) la mortalité était de 1,7% dans le groupe donépézil, versus 1,1% dans le groupe placebo. C'est trois ans plus tard, en décembre 2008, qu'est rajouté au RCP, une mention concernant cette augmentation de mortalité.<sup>22</sup>

□ En Novembre 2010<sup>23</sup>, une étude portant sur 104 patients, 54 dans le groupe rivastigmine et 50 dans le groupe placebo, est arrêtée car il existe une surmortalité dans le groupe rivastigmine (12 décès vs 4 ), alors qu'aucun bénéfice n'est constaté.

---

<sup>18</sup> Sur le site de la FDA :

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm085186.htm>

<sup>19</sup> Sur le site de l'AFSSAPS : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Reminyl-R-galantamine-et-mortalite-resultats-de-deux-essais-cliniques-menes-chez-des-patients-atteints-d-une-alteration-moderée-de-la-fonction-cognitive>

<sup>20</sup> Winblad, S. Gauthier, L. Scinto, et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2008;70;2024; Prepublished online March 5, 2008; DOI 10.1212/01.wnl.0000303815.69777.26.

<sup>21</sup> Galantamine mortalité accrue. *Rev Prescr* 2005 ; 25(259) : 197.

<sup>22</sup> Donépézil et démence vasculaire: mortalité peut-être augmentée. *Rev Prescr.* 2008 ; 28(302) : 902.

<sup>23</sup> Van Eijk M, Roes K, Honing M et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010;376(9755):1829-37.

### **2.1.2.2 Evolution défavorable dans les troubles cognitifs légers**

En Janvier 2011, Schneider<sup>24</sup>, publie les résultats d'une étude de cohorte réalisée auprès de patients ayant :

- a. un trouble cognitif léger (Mild Cognitive Impairment, MCI) dont le MMSE était compris entre 24 et 30,
- b. ou une maladie d'Alzheimer (MA) à un stade léger avec un MMSE compris entre 21 et 26.
- c. 44% des patients atteints de MCI, et 84,6% des patients porteurs d'une MA étaient traités par anticholinestérasiques. 11,4% des MCI et 45,7% des MA étaient traités par mémantine.
- d. Les patients atteints d'un MCI et qui étaient sous anticholinestérasiques avec ou sans mémantine ont présenté une altération cognitive avec un déclin plus rapide de leur scores, les conduisant plus vite vers la MA que ceux qui ne recevaient pas ces traitements.
- e. Les patients atteints de MA qui prenaient un anticholinestérasiques associés à de la mémantine, ont eu également un déclin cognitif et fonctionnel plus rapide sur le MMSE et le CDR, que ceux qui ne recevaient que les anticholinestérasiques.

Cette étude n'est pas un essai contrôlé randomisé. **Cependant il faut mettre en perspective et en balance, les résultats négatifs et inquiétants de cette étude d'observation avec les résultats positifs et minimes revendiqués par ces médicaments dans les ECR.**

### **2.1.2.3 Les signaux sur les bradycardies :**

Notons que les bradycardies sont mentionnées comme EI fréquents dans les RCP.

- En Avril 2007<sup>25</sup>, aux 28<sup>ème</sup> journées de pharmacovigilance française, le CRPV de Caen présente les effets indésirables enregistrés par les 4 centres de Nord-Ouest de la France. 71 notifications ont été faites, 41 pour le donepezil, 16 pour la rivastagmine, 8 pour la galantamine, 6 pour la mémantine. 62% des cas étaient graves. 2 patients ont gardé des séquelles, 3 sont décédés.

---

<sup>24</sup> Schneider LS et al. Treatment with cholinesterase inhibitors and Memantine of Patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Arch Neurol. 2011, 68:58-66.

<sup>25</sup> Prescrire. 28<sup>ème</sup> journées de pharmacovigilance. Anti-alzheimer : des effets indésirables graves souvent mortels. Rev Prescr. 2007.27(289) : 828.

- Fin 2007<sup>26</sup>, les Allemands rendent public le bilan de 345 notifications concernant le donépézil, dont 133 troubles cardiaques, 29 syncopes, 11 BAV et 6 arrêts cardiaques.

En 2009 sont publiées trois études.

1- L'étude d'un suivi de cohorte réalisée par l'équipe de Gill<sup>27</sup>, durant 3 ans entre avril 2002 et mars 2003, auprès des résidents de l'état d'Ontario au Canada. Ces patients constituaient d'une part une cohorte de 19 803 patients déments sous anticholinestérasiques (AC), et d'autre part un groupe témoin (GT) de 61 499 patients. Pour éviter les biais de sélection, les auteurs n'ont inclus que les patients nouvellement sous anticholinestérasiques, et les patients du groupe témoin devaient avoir consulté une fois le médecin pour inclure des patients pris en charge médicalement. Pour s'assurer de la comparabilité des groupes, les deux cohortes devaient réunir trois conditions restrictives : 1) un diagnostic de démence au cours des 5 dernières années, 2) ne pas être résidant d'un établissement de long séjour, 3) ne pas avoir été hospitalisé pour une syncope au cours de la dernière année. Les résultats montrent que sont plus fréquents pour les patients sous anticholinestérasiques :

- Les hospitalisations pour syncope : 31,5 vs 18,6 dans le GT évènements pour 1000 année-patient (HR, 1,76 ; 95%IC, 1,57-1,98 )
- Les visites à l'hôpital pour bradycardie : 6,9 vs 4,4 dans le GT évènements pour 1000 année-patient (HR, 1,69 ; 95%IC, 1,32-2,15 )
- Les poses de pace-maker : 4,7 vs 3,3 dans le GT évènements pour 1000 année-patient (HR, 1,49 ; 95% IC, 1,12-2,00)
- Les fractures de la hanche : 22,4 vs 19,8 dans le GT évènements pour 1000 année-patient (HR, 1,18 ;95% IC, 1,04-1,34 )

Ces résultats persistent après ajustement aux co-morbidités.

Les auteurs insistent sur la nécessité de mettre en balance ces risques d'effets indésirables sévères avec les bénéfices modestes.

---

<sup>26</sup> Prescrire. Donépézil : syncopes. Rev Prescr. 2008; 28(292): 105.

<sup>27</sup> Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SLT, Rochon PA. Syncope and Its Consequences in Patients With Dementia Receiving Cholinesterase Inhibitors. A Population-Based Cohort Study. Arch Intern Med. 2009;169:867-73.

2- L'étude cas-témoins de Park-Willie<sup>28</sup> conforte ce résultat. Cette fois l'équipe a analysé de Janvier 2003 à Mars 2008, les hospitalisations pour bradycardie dans l'état de l'Ontario. Les anticholinestérasiques sont à l'origine d'une multiplication pas deux du risque d'hospitalisation pour bradycardie au cours des trois premiers mois de traitement. Plus encore les auteurs constatent que les prescripteurs d'anticholinestérasiques sous-estiment cet effet iatrogène, puisqu'ils les prescrivent à nouveau une fois sur deux après l'hospitalisation, ce qui aboutit dans 4% des cas à une nouvelle hospitalisation dans les 3 mois.

3- En 2009, l'étude de cohorte de Hernandez<sup>29</sup> qui est réalisée en Nouvelle Angleterre. Celle-ci réalisée entre Janvier 1999 et Juin 2007, identifie un sur-risque de bradycardie, HR= 1,4, 95% IC=1,1-1,7). Dans cette étude, les auteurs identifient une population plus particulièrement à risque, celles aux doses les plus élevées, notamment > 10 mg/Jour de donépézil, les patients atteints d'une démence non Alzheimer, ceux prenant un Bbloquant, ceux ayant des antécédents d'infarctus du Myocarde, d'Insuffisance Cardiaque ou d'Hypertension.

4- Par ailleurs d'autres publications en 2009 dans des revues à comités de lectures rapportent également des cas de bradycardies et de troubles du rythme sévères, avec des torsades de pointes. Ces publications inquiètent les professionnels, notamment les cardiologues, je vais y revenir.

#### **2.1.2.4 Les signaux digestifs :**

Ce sont les effets aduerses les plus fréquemment décrits. S'ils sont généralement présentés comme bénins, ils sont sources de désagréments suffisants pour entraîner l'arrêt du médicament, et selon les RCP sont souvent source d'anorexie et de perte de poids, et exceptionnellement des ruptures de l'œsophage.

---

<sup>28</sup> Park-Willie LY, Mamdani MM, Li P, Gill SS, Laupacis A, Juurlink DN. Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardia: a population-based study. PLOS Medicine. 2009;6(9):e1000157.

<sup>29</sup> Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD, Layler EV. Cholinesterase Inhibitors and Incidence of Bradycardia in Patients with Dementia in the Veterans Affairs New England Healthcare System. J Am Geriatr Soc 57;1997-2003, 2009. DOI:10.1111/j.1532-5415.2009.02488.x

## **2.2 La mémantine.**

□ En juin 2005<sup>30</sup> « le centre régional de pharmacovigilance de Toulouse a fait une enquête sur la banque nationale de pharmacovigilance concernant les effets indésirables cardiovasculaires de la mémantine. Dix-huit effets indésirables cardiovasculaires ont été rapportés. Dans 7 cas la responsabilité de la mémantine peut être retenue. Il s'agit de 2 cas de mort subite, 1 cas de décès suite à une insuffisance cardiaque, 3 cas de bradycardie et 1 cas de perte de connaissance. Dans 11 cas d'autres médicaments associés à la mémantine semblent responsables (il s'agit d'un inhibiteur de la cholinestérase dans 10 cas). L'effet indésirable le plus fréquent était la bradycardie. »

□ Une étude française de 2008 signale une augmentation du risque de bradycardie sous mémantine<sup>31</sup>.

□ En Mai 2009<sup>32</sup> Prescrire© lance une alerte de vigilance. Suite à la demande expresse de Prescrire, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a donné accès à un bilan des données sur les insuffisances cardiaques. J'ai obtenu le 07 Juin 2011, sur simple demande à Prescrire, copie de ces documents que j'ai étudié avec attention. J'ai transmis ce document au chef de projet de la commission de la transparence. Comme l'écrit Prescrire, dans les essais cliniques les insuffisances cardiaques sont plus fréquentes avec la mémantine qu'avec un placebo : 0,90% versus 0,53%. La note de l'évaluateur de l'EMA est qu'il s'agit d'effets secondaires graves.

□ En Mai 2009 ce risque, classé peu fréquent ( c'est à dire <1/100) apparaît dans le RCP français.

□ Le RCP américain faisait mention dans son RCP de ce risque depuis 2003.

---

<sup>30</sup> Comité du Médicament du CHU de Toulouse. Le 17 Octobre 2005 : Sur : <http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bull2005-1.pdf>

<sup>31</sup> Gallini A, Sommet A, Montastruc JL. Does memantine induce bradycardia? A study in the French Pharmacovigilance Database. Pharmacoepidemiol Drug saf 2008 Sep;17(9):877-81.

<sup>32</sup> Mémantine : Insuffisance cardiaque. Rev Presc. 2009 ; 29(307) : 349.

### **2.3 Comparaison des médicaments entre eux.**

- En Août 2010<sup>33</sup>, est publiée une étude française qui compare les effets adverses du donépézil et de la mémantine. Les auteurs concluent : « *Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le donépézil seul et la mémantine seule étaient respectivement : bradycardie (10 % et 7 %), faiblesse (5 % et 6 %) et convulsions (4 % et 3 %).* »

### **2.4 Les risques liés aux interactions médicamenteuses**

- En 2007, l'équipe du CRPV de Toulouse<sup>34</sup> publie une étude très complète. Depuis leur date de commercialisation jusqu'au 31 Mars 2006, les effets indésirables (EI) imputables aux anticholinestérasiques ont été analysés par deux pharmacologues du CRPV de Toulouse. Pour cette analyse, ils ont utilisé à la fois le Vidal, le BNF, ainsi que leur référentiel publié dans la revue Prescrire<sup>35</sup>. 1058 notifications spontanées ont été faites. 376 (35,5%) présentaient au moins une interaction médicamenteuse et 118 (11,2%) étaient la cause de l'EI. Le donépézil était impliqué dans 650 cas, la rivastigmine dans 235 cas, et la galantamine dans 173 cas. Le pourcentage des interactions médicamenteuses était similaire pour chacun de ces produits soit autour de 33%. Les médicaments impliqués dans ces interactions étaient :

- dans 205 cas des médicaments à visée cardio-vasculaires (83 cas de Bbloquants, 49 cas de digoxine, 45 cas d'amiodarone, 40 cas d'anticalciques ),
- dans 118 cas les anticholinergiques,
- et dans 118 cas les inhibiteurs du cytochrome P450.

88 (74,6%) des cas étaient des EI graves liés aux interactions médicamenteuses : 7 sont décédés, 9 ont vu leur pronostic vital engagé et 72 ont été hospitalisés ou prolongés dans leur hospitalisation. Parmi ces cas sévères, 67 étaient des EI cardio-vasculaires (bradycardie, BAV, hypotensions ), 33 étaient des EI neurologiques (confusion ).

---

<sup>33</sup> Babai S, Auriche P, Le-Louet . Comparison of Adverse Drug Reactions with Donepezil *versus* Memantine: Analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Thérapie* 2010 Mai-Juin; 65 (3): 255-259

<sup>34</sup> Tavassoli N, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Montastruc JL. Drug Interactions with Cholinesterase Inhibitors. An Analysis of the French Pharmacovigilance database and a Comparison of Two National Drug Formularies (Vidal, British National Formulary). *Drug Safety* 2007;30(11):1063-71.

<sup>35</sup> Anonymous, Interactions médicamenteuses, comprendre et décider, *Rev Prescrire* 2006; 270 (supplément) : 110-114.

- Prescrire © en décembre 2010<sup>36</sup> consacre 6 pages aux risques de ces médicaments, notamment du fait de leurs interactions et conclut : « Chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer, les effets indésirables risquent d'être méconnus du fait des moindres capacités des patients déments à verbaliser leurs plaintes, à mémoriser leurs troubles et à collaborer à l'examen clinique. »

- En Janvier 2011, l'étude française PEIMA<sup>37</sup> répond à une exigence du plan Alzheimer. Cette étude transversale descriptive multicentrique a été réalisée par les 31 CRPV entre le 15/02/2010 et le 15/05/2010 en France métropolitaine chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté. « 95% des sujets prévus ont été inclus en 3 mois (1332/1440) par le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance, selon la répartition souhaitée en termes de lieu de vie et de type de démence.

- 61,3% des patients déments inclus souffrent d'une maladie d'Alzheimer.
- 66,4% des patients déments inclus sont traités par des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer (anticholinestérasiques et mémantine)
- La prévalence de la survenue d'au moins un effet indésirable, quelle qu'en soit sa gravité, dans cette population atteinte de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel est estimée à 5,03% (IC95% : 3,86% - 6,20%). Il n'y a pas de différence significative entre les déments à domicile et ceux en institution.
- **La prévalence de la survenue d'au moins un effet indésirable grave dans cette population atteinte de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel est estimée à 1,58% (IC95% : 0,91% - 2,25%). Il n'y a pas de différence significative entre les déments à domicile et ceux en institution.**
- Les effets indésirables les plus fréquents sont à type d'affections gastro-intestinales (23,2%) et du système nerveux (17,4%). Ces effets sont souvent non graves.
- 31,9% des effets indésirables sont jugés graves et concernaient essentiellement des troubles de l'équilibre tensionnel, des chutes et des conséquences de surdosage médicamenteux.
- 47,8% des effets indésirables sont jugés évitables (sur 60% de dossiers évaluables).

---

<sup>36</sup> Interactions médicamenteuses en 2011. Comprendre et décider. 12-5-2 Patients sous anticholinestérasiques. Rev Prescr. 2010. 30(326) : 252-7

<sup>37</sup> Etude PEIMA. Prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté. 31/01/2011. Sur [http://www.chu-montpellier.fr/publication/inter\\_pub/R361/A7610/RapportPEIMAFinal.pdf](http://www.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R361/A7610/RapportPEIMAFinal.pdf)

*- Les médicaments le plus souvent à l'origine des effets indésirables sont les médicaments du système nerveux (59,5%) (28,9% pour les médicaments spécifiques de la démence et 26,4% pour les anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques et antidépresseurs) et cardiovasculaires (28,9%). »*

Cette étude appelle certaines remarques :

- Les auteurs rappellent la sous-notification de ces EI.
- Cette sous-notification est aggravée par des biais de recrutement. Ainsi, page 13, les auteurs décrivent le mode d'inclusion. Le jour d'inclusion n'est pas tiré au sort, il est fonction d'un arrangement en fonction des disponibilités des structures et des CPRV.
- Cette étude n'ayant pas inclus les patients suivis par leur médecin généraliste, a de fait exclu une grande partie de patients, dont ceux pour lesquels le traitement a été interrompu du fait d'effets adverses.
- 67 patients ont présenté 69 effets indésirables pour lesquels 121 médicaments ont été mis en cause. 22 de ces EI étaient graves. D'après le tableau 12, dans 9 cas sur 22, les EI graves étaient liés à des interactions.
- 33 patients sur les 67 (49%) prennent un médicament spécifique de la maladie d'Alzheimer, ce qui peut se comprendre ainsi : **dans un effet secondaire sur deux l'anti-Alzheimer est impliqué.** Si le tableau 11 (page 35 ) présente les EI dus aux anti-Alzheimers, les auteurs ne présentent pas les EI graves où sont mis en cause ces mêmes médicaments.
- Le rapport PEIMA, page 36 s'appuie sur une analyse d'imputabilité. Cette analyse d'imputabilité est de plus en plus controversée. Ainsi la synthèse du rapport de l'IGAS du 21 Juin 2011,<sup>38</sup> recommande page 6 de « supprimer l'usage de l'imputabilité clinique dans les enquêtes de pharmacovigilance », car « L'étape d'évaluation des cas prend appui sur une étude d'imputabilité des cas qui laisse une large part à l'imputabilité clinique, spécificité française. » Les auteurs soulignent que « la cotation douteuse est de loin la plus fréquemment observée en routine avec la méthode française. » « **Dans ce contexte, la mission recommande la suppression de l'usage de l'imputabilité dans les enquêtes officielles afin d'éviter « de museler leur fonction d'alerte et de rendre les estimations de risque faussement rassurante.** »

---

<sup>38</sup> Bensadon AC, Marie E, Morelle A. Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament. Juin 2011. Sur : [http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2011-103P\\_pharmacovigilance-2.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2011-103P_pharmacovigilance-2.pdf)



- Dans la discussion les auteurs font des constats surprenants :
  - En effet, les auteurs n'ont pas identifié et référencé les publications de Park-Willie et Gill notamment.
  - Les auteurs de PEIMA ne semblent pas avoir pris connaissance des messages de vigilance émanant de l'AFSSAPS qui est pourtant le promoteur de cette étude ! Ainsi les auteurs concluent : « *Nous retrouvons aussi quelques troubles cutanés liés aux patchs de rivastigmine, ne remettant pas en cause l'utilité de cette forme cutanée de la rivastigmine pour une meilleure observance du traitement chez ces patients qui oublie.* » Pourtant depuis 2010 un message de vigilance sur les patchs de rivastigmine explique <sup>39</sup> « *Des cas d'erreurs médicamenteuses et d'usage inadapté des dispositifs transdermiques d'Exelon® ont été rapportés dont certains ont entraîné des cas de surdosage en rivastigmine. Les symptômes liés au surdosage comprennent nausées, vomissements, diarrhée, hypertension et hallucinations.* »
  
- Dans la version mise à ma disposition, il n'est pas possible d'identifier comment ont été pris en compte les éventuels conflits d'intérêts des investigateurs, responsables scientifiques, chefs de projet, membres du comité de pilotage, membres du comité d'évaluation des événements indésirables, relecteurs ou autres intervenants remerciés par les auteurs.

## 2.5 Les messages de vigilance de l'AFSSAPS :

- ❖ Le 24 Janvier 2005<sup>40</sup>, une alerte sur le « Reminyl® (galantamine) et mortalité : résultats de deux essais cliniques menés chez des patients atteints d'une altération modérée de la fonction cognitive »
- ❖ Le 10 Mai 2010<sup>41</sup>, une alerte sur les « Dispositifs transdermiques d'Exelon® (Laboratoire Novartis) : usage inadapté et erreurs médicamenteuses - Lettre aux professionnels de santé. » Les risques sont : « nausées, vomissements, diarrhée, hypertension et hallucinations. »
- ❖ Le 21 Octobre 2010<sup>42</sup>, une alerte sur la « Survenue de cas de surdosage dus à des erreurs d'administration d'Ebixa® (chlorhydrate de memantine) solution buvable - Lettre aux professionnels de santé.»

<sup>39</sup> Information destinée aux professionnels de santé concernant l'usage inadapté et les erreurs médicamenteuses associés aux dispositifs transdermiques d'Exelon® 06 Mai 2010. Sur :

[http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/bb6803efa5ef72b5f09acad19a9a9b67.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/bb6803efa5ef72b5f09acad19a9a9b67.pdf)

<sup>40</sup> AFSSAPS: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Reminyl-R-galantamine-et-mortalite-resultats-de-deux-essais-cliniques-menes-chez-des-patients-atteints-d-une-alteration-moderee-de-la-fonction-cognitive>

<sup>41</sup> AFSSAPS : [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Dispositifs-transdermiques-d-Exelon-R-Laboratoire-Novartis-usage-inadapte-et-erreurs-medicamenteuses-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Dispositifs-transdermiques-d-Exelon-R-Laboratoire-Novartis-usage-inadapte-et-erreurs-medicamenteuses-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)

<sup>42</sup> AFSSAPS: [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Survenue-de-cas-de-surdosage-dus-a-des-erreurs-d-administration-d-Ebixa-R-chlorhydrate-de-memantine-solution-buvable-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Survenue-de-cas-de-surdosage-dus-a-des-erreurs-d-administration-d-Ebixa-R-chlorhydrate-de-memantine-solution-buvable-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)

## 2.6 Des professionnels qui s'interrogent :

➤ En 2008, les cardiologues<sup>43</sup> présentent aux journées européennes de la Société Française de Cardiologie les résultats inquiétants des données de vigilances.

➤ Le 26 Mai 2008<sup>44</sup>, dans une lettre aux responsables du service des recommandations de la Haute-Autorité de Santé, les présidents de deux sociétés savantes de médecine générale, la SFDRMG et la SFTG, informent de leur refus de signer la recommandation de la HAS. Concernant les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer, je pense utile de retranscrire le message qu'ils ont alors transmis à la HAS : « *De même en ce qui concerne la partie traitement étant donné toutes les incertitudes persistant aujourd'hui sur l'efficacité des traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer il ne paraît pas opportun de les mettre en première ligne mais d'insister d'abord sur les autres mesures portant sur la qualité de vie, l'environnement social et familial. La prise en charge médicamenteuse doit venir ensuite avec quand même une nécessité d'intégrer les incertitudes. Il n'est pas non plus intégré à aucun moment l'analyse du rapport bénéfice/risque du diagnostic précoce systématique et de la mise en place précoce de thérapeutiques spécifiques dont on sait, selon les données de la transparence, qu'elles n'ont pas d'effet sur le retard de la détérioration ni sur le retard de l'institutionnalisation contrairement à ce qui est écrit page 17.* »

➤ En Juin 2011,<sup>45</sup> Prescrire© conclut « Les bénéfices des anticholinestérasiques sont trop minimes au delà de l'effet placebo, pour courir des risques de syncopes, de bradycardies, et leurs conséquences, pose de stimulateurs cardiaques, fractures de hanche : autant se passer de ces médicaments, et se concentrer sur la –difficile- prise en charge non médicamenteuse. »

---

<sup>43</sup> Gayet JL, Bertin-Hugault F, Croisille P et coll. The risk of cardiovascular disturbances should not be neglected in patients treated with cholinesterase inhibitors (or memantine) for Alzheimer disease. Poster, XVIIIes Journées européennes de la Société Française de Cardiologie, 18 janvier 2008, Paris. .  
<http://www.theheart.org/article/838067.do>

<sup>44</sup> Le Noc Y, Favre M. Présidents de la SFDRMG et de la SFTG. Lettre aux responsables du service des recommandations de la HAS à propos de la recommandation « *Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées* » 26 Mai 2008.

<sup>45</sup> Syncopes sous anticholinestérasiques. Rev Prescr. 2011 ; 31(332) : 434.

➤ La revue Médecine dans plusieurs de ces numéros s'interroge. En Mars 2011<sup>46</sup> elle conclut ainsi: « Cette étude ajoute encore aux données sur les effets adverses de ces médicaments : il s'agit cette fois d'aggravation possible de certaines formes débutantes de la maladie. Faut-il attendre de nouvelles « affaires » ? »

### **3. Quelle semble être leur place dans la prise en charge des patients, y compris en terme d'impact sur l'organisation des soins (effet structurant) ?**

L'effet structurant a été mis en avant pour justifier une ASMR IV lors de la précédente évaluation par la commission de la transparence. « *En conclusion, malgré le rapport efficacité/effets indésirables modeste de ces médicaments, et compte-tenu de la gravité de la maladie à traiter et du rôle structurant du médicament dans la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par les médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil : ARICEPT) ; (galantamine : REMINYL et REMINYL LP) ; (rivastigmine : EXELON) dans le traitement de la maladie d'Alzheimer aux stades léger à modérément sévère reste important.* »

L'effet structurant se comprend comme étant le fait que la prescription d'un médicament spécifique permette une meilleure prise en charge. Depuis cet avis, aucune preuve solide n'a permis d'évaluer positivement cet effet.

---

<sup>46</sup> Vallée JP. Effet paradoxal des médicaments de la maladie d'Alzheimer ? Médecine 2011 ; 11(3) : 103.

## **Conclusion :**

Par rapport à 2007, il n'y a pas de données nouvelles de bonne qualité mettant en évidence des effets cliniquement pertinents de ces médicaments. C'est à dire qu'il n'y a pas:

- d'efficacité constatée sur des critères de jugements majeurs comme la mortalité ou le retard à l'entrée en institution,
- d'amélioration des fonctions cognitives supérieure au seuil des 4 points à l'ADAS-cog.

Des RCP font référence à des sous-groupes de répondeurs à partir d'analyses à posteriori. L'existence de ces sous-groupes ne constitue donc qu'une hypothèse qui n'est actuellement pas confirmée par des études ad-hoc et je n'ai trouvé aucun essai planifié allant dans ce sens.

Il n'y a pas de donnée étayant solidement le caractère structurant de ces médicaments.

Il n'y a pas de donnée solide montrant une amélioration de la qualité de vie des aidants.

Il n'y a pas de donnée solide montrant un ralentissement de la maladie. Il existe des données d'un assez faible niveau de preuve d'une aggravation des troubles cognitifs légers (Hors-AMM).

Les essais cliniques réalisés montrent qu'il y a environ 30% de sortis d'études, en raison d'effets indésirables. Dans un contexte de sous-notification des effets indésirables (rapport PEIMA), il y a des données convergentes montrant des risques d'effets secondaires sérieux et parfois mortels. Ces risques sont aggravés du fait des très fréquentes comorbidités (voir page 8 de mon rapport, étude de Gill et rapport PEIMA), et du haut risque d'interactions médicamenteuses. La nécessaire gestion de ces risques aboutit à un surcroît de surveillance et d'examen médicaux.

Ces malades sont médicalement pris en charge, car ils ont fréquemment des comorbidités associées. La pierre angulaire de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer est non médicamenteuse. N'ayant plus à gérer les risques de ces médicaments anti-Alzheimer, la tâche des médecins généralistes en sera plus facile. Il n'y aura donc pas de dégradation de la qualité de la prise en charge en l'absence de ces médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer.

Le fardeau de santé publique (comme le rappelle l'avis de la CT de 2007-annexe 1) représenté par la maladie d'Alzheimer est majeur compte tenu :

- *d'une prévalence et d'une incidence élevées;*
- *de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;*
- *de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des patients. »*

Pour le soulagement de ce fardeau nous ne pouvons pas compter sur l'efficacité des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Nous ne devons pas l'alourdir avec des effets indésirables parfois très handicapants.

En tenant compte de ces éléments, de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternative médicamenteuse, le **Service Médical Rendu (SMR) est insuffisant.**

**Docteur Philippe NICOT**  
**Spécialiste en médecine générale. Panazol (87).**