

UNIVERSITE DE LAUSANNE - FACULTE DE BIOLOGIE ET DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE MEDECINE

Service de Neurologie

Chefs de service ad intérim :

Professeurs Paul-André Despland et Giuseppe Pantaleo

**Analyse de la prescription, de l'efficacité et de la tolérance des inhibiteurs
de l'acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer**

THESE

préparée sous la direction du Professeur associé Joseph Ghika et la collaboration
du Docteur Jérôme Morisod (Clinique St-Amé, St-Maurice)

et présentée à la Faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Enver LLESHI

WT
155
Lle

Médecin diplômé de la Confédération Suisse BATE 3413

Originaire de Grossaffoltern – Berne

Lausanne

2006

Résumé

En Suisse, trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont disponibles pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Il s'agit du donépézil (Aricept®), de la galantamine (Reminyl®) et de la rivastigmine (Exelon®).

Leur prescription est maintenant largement répandue, sur la base d'études ayant confirmé leur efficacité et leur tolérance.

Le but de la présente étude a été d'évaluer si de tels résultats se retrouvent dans notre hôpital.

Nous avons analysé les dossiers hospitaliers et interviewé les proches et les médecins traitants de 103 patients chez qui un tel traitement a été proposé ou initié dans notre centre de gériatrie, entre janvier 2001 et juillet 2003.

Nos résultats montrent que le donépézil fut la molécule la plus fréquemment prescrite (50,6% des cas), suivie par la galantamine (44,2%). Après une année de traitement, seulement 54% des patients (n = 51) prenaient encore leur traitement. Une faible majorité des patients (52% selon les médecins traitants, 62% selon les proches) a favorablement répondu au traitement.

Nos résultats confirment l'efficacité de ces molécules mais dans une proportion moindre que celle publiée dans la littérature et sans dégager de supériorité d'une molécule sur une autre.

Sur le long terme (une année), le pourcentage d'abandon a été élevé et supérieur aux données de la littérature. Nous estimons que le grand âge des patients de notre collectif explique en partie cette discordance de résultats.

Remerciements

A mes parents pour avoir suscité ma vocation,
A ma femme Sabine et mon fils Baptiste pour leur soutien moral et leur amour,
A tous ceux qui me sont chers,...

Analyse de la prescription, de l'efficacité et de la tolérance des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer

E. Lleshi
M. Nicod
M. Coutaz
J. Morisod

Mots-clés :

- Alzheimer
- inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
- gériatrie

Study of the prescription efficiency and tolerance of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease

In Switzerland, three cholinesterase inhibitors are available for mild to moderate Alzheimer's disease: donepezil (Aricept®), galantamine (Reminyl®), and rivastigmine (Exelon®). These drugs are now widely prescribed, based on studies which have demonstrated their efficiency and tolerance. The aim of this study is to evaluate if such reported effects may be observed in our hospital's geriatric population. Between January 2001 and July 2003, we prescribed one of these three drugs to 103 patients. We analyzed their hospital folders and then interviewed their caregivers and physicians, regarding tolerance and efficiency. Donepezil was the most commonly prescribed drug (50,6%), followed by galantamine (44,2%). After one year of treatment, only 54% of patients were still under medication. A small majority (52% according to the practitioners, 62% according to the caregivers) responded to treatment. Our results confirm the efficiency of the cholinesterase inhibitors, but to a lower extent than that observed in the literature. No single drug was found to be more efficient than the others. Over time (1 year) the withdrawal rate was high and greater than the rate encountered in the literature data. We estimate that the old age of our patients is one explanation for these discordant results.

Med Hyg 2004 ; 62 : 1849-56

En Suisse, trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont disponibles pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Il s'agit du donépézil (Aricept®), de la galantamine (Reminyl®) et de la rivastigmine (Exelon®). Leur prescription est maintenant largement répandue, sur la base d'études ayant confirmé leur efficacité et leur tolérance. Le but de la présente étude a été d'évaluer si de tels résultats se retrouvent dans notre hôpital. Nous avons analysé les dossiers hospitaliers et interviewé les proches et les médecins traitants de 103 patients chez qui un tel traitement a été proposé ou initié dans notre centre de gériatrie, entre janvier 2001 et juillet 2003. Nos résultats montrent que le donépézil fut la molécule la

plus fréquemment prescrite (50,6% des cas), suivie par la galantamine (44,2%). Après une année de traitement, seulement 54% des patients (n = 51) prenaient encore leur traitement. Une faible majorité des patients (52% selon les médecins traitants, 62% selon les proches) a favorablement répondu au traitement. Nos résultats confirment l'efficacité de ces molécules mais dans une proportion moindre que celle publiée dans la littérature et sans dégager de supériorité d'une molécule sur une autre. Sur le long terme (une année), le pourcentage d'abandon a été élevé et supérieur aux données de la littérature. Nous estimons que le grand âge des patients de notre collectif explique en partie cette discordance de résultats.

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est la plus répandue des démences; elle touche, aux Etats-Unis, plus de 4 millions d'individus, entre 400 et 500 000 en France, et environ 90 000 personnes en Suisse. Maladie d'évolution irréversible, elle est caractérisée par un syndrome démentiel d'aggravation progressive, s'étendant sur une dizaine d'années, une fois le diagnostic posé. Actuellement, on considère que seule la moitié des patients qui en souffrent sont diagnostiqués,¹ et quant au nombre de patients traités, il est pour l'instant inconnu.

A l'échelon moléculaire, les lésions spécifiques (plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaire) s'associent à des déficits en neurotransmetteurs, dont le plus marqué est l'acétylcholine. L'observation de ce déficit est à la base de la «théorie cholinergique» de la MA, consistant à corrélérer l'intensité du déficit cognitif à la diminution de l'activité cholinestérasique.²

Cette hypothèse cholinergique a suscité un intérêt marqué pour la recherche et le développement d'agents susceptibles d'augmenter l'activité du système cholinergique (*thérapie cholinergique*).

La tacrine fut le premier inhibiteur de l'acétylcholinestérase mis sur le marché, en 1993, dans cette indication, et fut rapidement abandonnée en raison de sa mauvaise tolérance aux posologies recommandées et de sa toxicité hépatique. Par la suite, trois autres inhibiteurs furent mis sur le marché (donépézil, 1996; rivastigmine, 1997 et galantamine, 2000). Nettement

mieux tolérés, ils représentent le traitement symptomatique de première intention de la MA au stade léger à modéré.

L'efficacité de ces molécules a pu être démontrée par différentes études pionnières, randomisées, en double-aveugle contre placebo^{3,4,5} qui ont utilisé les échelles de détérioration cognitives validées telles que l'ADAS-cog (*Alzheimer's disease assessment scale*), le CIBIC+ (*Clinical interview based impression of change scale - incorporating caregiver information*) ou encore le PDS (*Progressive deterioration scale*).^{6,7,8} Globalement, l'efficacité se fait ressentir dans la majorité des cas, mais avec une intensité différente. En effet, environ 40-50% des patients traités ont une amélioration modérée (≥4 points à l'ADAS-cog) et 20% une amélioration marquée (≥7 points) et cet effet dure, pour les répondeurs, 12 à 18 mois environ.⁹ Le pourcentage d'abandon est variable mais se situe, après environ 24 semaines de traitement, autour de 25%.¹⁰

Relevons que l'ADAS-cog nécessite 45 minutes pour sa réalisation, comprend onze épreuves et son résultat s'échelonne entre 0 (pas de déficit) et 70 (déficit sévère).

Curieux de savoir si les mêmes conclusions pouvaient être tirées dans notre hôpital, nous avons mené une étude rétrospective permettant de comparer nos observations à celles publiées dans la littérature.

Buts et méthode

C'est en été 2003, alors que nous avions pris

l'habitude de prescrire régulièrement ce type de médicament, que nous avons souhaité savoir ce qu'étaient devenus les patients chez qui un traitement par inhibiteurs avait été proposé ou introduit.

Le but de cette étude rétrospective a donc été de donner un aperçu du choix de la prescription, de la tolérance et enfin de l'appréciation des trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase actuellement sur le marché suisse, dans un collectif de patients souffrant d'une MA légère à modérée. Nous avons aussi cherché à savoir quel était le taux d'abandon pour chaque molécule et si possible la cause de celui-ci. L'efficacité du traitement était aussi pour nous un sujet d'intérêt que nous avons exploré par une interview du médecin traitant et des proches des patients puisque ceux-ci n'étaient plus dans l'hôpital. Nous leur avons donc demandé leur propre appréciation de l'efficacité du traitement, et si, avec le recul actuel, ils redonneraient le même traitement.

A cet effet, nous avons rassemblé de manière rétrospective les dossiers de tous les patients chez qui le diagnostic de MA légère à modérée a été posé et chez qui un traitement par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase a été prescrit ou proposé au médecin traitant, au Centre de gériatrie du Bas-Valais (83 lits de gériatrie). L'établissement accueille entre 900 et 1000 patients par année et ceux-ci sont soit transférés d'un hôpital de soins aigus dans une proportion de deux tiers, soit admis directement du domicile (un tiers des patients).

Les patients inclus dans l'étude étaient porteurs d'une MA diagnostiquée selon les critères du DSM-IV.¹¹ L'intensité de l'atteinte a été estimée légère pour un MMS (*Mini Mental Status*)¹² allant de 19 à 30, et modérée pour un MMS entre 10 et 18.

L'observation a débuté en 2001, quelques semaines après l'introduction de la galantamine, dernier des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase mis sur le marché en Suisse, afin d'opérer une comparaison objective entre les trois médicaments disponibles. Les prescripteurs ont choisi librement l'une des trois molécules, sans influence aucune.

A la fin de l'observation, nous avons réparti l'ensemble des patients dans trois groupes distincts, les groupes donépézil, rivastigmine et galantamine. Pour chaque patient, nous avons mesuré la durée totale pendant laquelle le médicament a été pris, et, pour ceux qui ont arrêté le traitement, déterminé les causes de l'arrêt de celui-ci (effets secondaires, non-compliance, décès du patient, autres). Ces informations ont pu être obtenues en interrogeant (en août et septembre 2003) par téléphone les médecins traitants et les proches. Nous avons déterminé aussi le pourcentage de patients toujours en traitement au moment de l'interview et l'efficacité globale estimée par le médecin traitant et les

proches pour chacune des molécules, selon le modèle suivant: efficacité jugée nulle, très faible, faible, moyenne, bonne, excellente. En effet, ne disposant plus du patient au moment de l'interview, c'est de cette façon que nous avons décidé d'évaluer l'efficacité, étant entendu qu'un MMS par exemple aurait certainement été une mesure complémentaire utile et plus objective. Cependant, comme nous l'expliquons plus loin, cette manière de faire nous a paru utilisable et défendable.

Enfin, le médecin et les proches ont aussi été interrogés sur le fait de savoir s'ils redonneraient la même molécule avec le recul actuel.

Méthodologie statistique: afin de pouvoir déterminer si la différence entre les médicaments était statistiquement significative, nous avons chiffré les estimations des médecins traitants et des proches de la façon suivante: estimation de l'efficacité nulle à très faible = 0, estimation faible à excellente = 1. Nous avons ensuite effectué un test de Student (avec option de distribution unilatérale) sur ces estimations chiffrées. Nous avons opéré de la même façon pour l'apparition d'effets secondaires, et le souhait de redonner le traitement.

Résultats

De janvier 2001 à juillet 2003 (31 mois), 103 patients ont pu être inclus dans l'étude (patients chez qui un diagnostic de MA légère à modérée a été posé et chez qui un traitement par inhibiteurs a été proposé ou initié). Durant cette période, 2322 patients ont été hospitalisés dans notre hôpital (1502 femmes, 820 hommes).

Chez 62% (n=64) du collectif, le diagnostic de MA a été facilité par la réalisation d'un examen neuro-psychologique alors que celui-ci n'a pas été fait chez 38% (n=39). En effet, pour ces situations, nous avons estimé que la présentation clinique était suffisamment éloquente pour s'en passer, les critères diagnostiques de la maladie selon le DSM-IV étant clairement remplis.

Le traitement a été débuté par nos soins chez 74% (n=76) des patients, et proposé au médecin traitant dans 26% des cas (n=27). Chez huit patients, le traitement qui avait été proposé au médecin traitant n'a pas été introduit (7,7% du collectif). De ce fait, le nombre de patients à prendre en compte est de 95.

Sélection et identité des patients

Les patients ont été recrutés soit via la consultation-mémoire ambulatoire (n=18, 17%), soit via une hospitalisation, (que ce soit pour un problème cognitif ou non) (n=85, 83%).

En ambulatoire, chez les dix-huit patients pour lesquels un traitement a été proposé, quinze l'ont effectivement reçu (83%). Chez les pa-

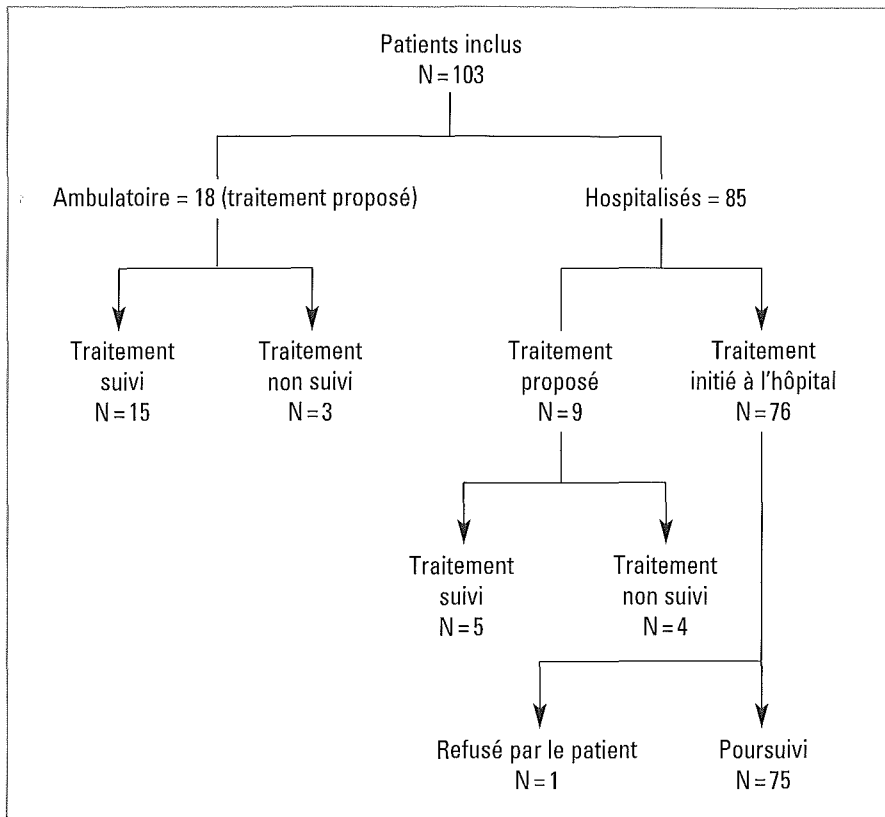


Tableau 1. Devenir des patients.

	N	Donépézil	Galantamine	Rivastigmine*
Molécule prescrite	95	48 (50,5%)	42 (44,2%)	5 (5,3%)
Patients encore en traitement en fin d'étude	51 (54%)	27 (56%)	24 (57%)	0
Décès	16 (15%)	6 (12,5%)	8 (19%)	2 (40%)
Effets secondaires	8 (8%)	5 (10%)†	1 (2%)†	2 (25%)
Patients améliorés:				
• selon le médecin	50 (52%)	26 (54%)††	24 (57%)††	*
• selon les proches	59 (62%)	33 (69%)††	26 (62%)††	*
Redonneraient le traitement (médecin)	65 (68%)	36 (75%)‡	29 (69%)‡	*
Redonneraient le traitement (proches)	65 (68%)	34 (71%)‡	31 (74%)‡	*
Durée du traitement (mois)	12,6 ± 9,2	12,7 ± 9,1	13,0 ± 9,2	6,6 ± 3,3
Sévérité de l'atteinte (N=103):				
• légère: MMS = 22,4 ± 2,7	54 (52%)			
• modérée: MMS = 14,2 ± 2,5	49 (48%)			

Tableau 2. Récapitulatif des résultats.

†: la différence observée entre le donépézil et la galantamine concernant l'apparition d'effets secondaires est à la limite d'être statistiquement significative (p=0,06).
 ††: les différences observées entre l'efficacité du donépézil et de la galantamine ne sont pas statistiquement significatives, que ce soit selon l'estimation du médecin (p=0,29) ou selon les proches (p=0,10).
 ‡: les différences observées concernant le souhait de redonner le traitement de donépézil ou de galantamine sont aussi non significatives (p=0,26 pour les médecins, p=0,49 pour les proches).
 *: Collectif trop petit pour permettre une analyse.

tients hospitalisés (n=85), le traitement a été initié durant l'hospitalisation chez 76 patients et chez les neuf restants, il a été conseillé au médecin traitant de l'introduire après sa sortie. Dans ce groupe, seuls quatre patients ont effectivement reçu le traitement (55%) (tableau 1).

La moyenne d'âge des patients étudiés est de 82,3 ans ± 6,6. La répartition par sexe montre une prédominance d'atteinte féminine (76% de femmes, n=78, 24% d'hommes, n=25). A titre de comparaison, la moyenne d'âge de l'ensemble des patients hospitalisés durant cette période est de 80,2 ans pour les femmes et de 78 ans pour les hommes.

Dans le groupe étudié, 52% (n=54) des patients avaient une atteinte légère (MMS moyen = 22,4 ± 2,7) alors que 48% (n=49) avaient une atteinte modérée (moyenne) (MMS moyen = 14,2 ± 2,5) (tableau 2).

Molécule choisie et taux d'abandon

Sur l'ensemble du collectif, c'est le donépézil qui a été le médicament le plus prescrit (50,5%, n=48), suivi par la galantamine (44,2%, n=42), alors que la rivastigmine a été rarement prescrite (5,3%, n=5).

La durée moyenne du traitement s'est étendue sur près de treize mois environ (12,6 ± 9,2), sauf pour la rivastigmine (6,6 mois ± 3,3).

Au moment de l'arrêt de notre étude (30 juillet 2003), 54% (n=51) des patients ayant initié leur traitement le prenaient encore et 46% (n=44) l'ont arrêté. Dans le groupe donépézil, 27 patients le recevaient encore (56%), alors qu'ils étaient 24 (57%) dans le groupe galantamine. Il n'y avait plus aucun patient qui suivait le traitement de rivastigmine à la fin de l'observation.

Causes d'arrêt de traitement

Les causes d'arrêt du traitement (n=44) se répartissent de la manière suivante (tableau 3): décès (36%, n=16), mauvaise compliance (21%, n=9), effets secondaires (18%, n=8), autres (25%, n=11).

Sur la période de l'étude (31 mois), seize patients sont décédés (mortalité de l'effectif suivi, 15%), tous des suites d'une complication somatique, sans qu'aucun rapport direct ou indirect avec le traitement n'ait pu être mis en évidence. Dans les décès, on trouve huit patients sous galantamine, six patients sous donépézil et deux sous rivastigmine.

Sur l'ensemble du collectif, huit patients ont dû abandonner le traitement pour des effets secondaires (selon le médecin traitant) et ici, on observe que le donépézil présente un taux d'effets secondaires (responsables d'une interruption du traitement) nettement plus élevé que la galantamine: cinq patients dans le groupe donépézil (5/48 patients, 10%) et un patient dans le grou-

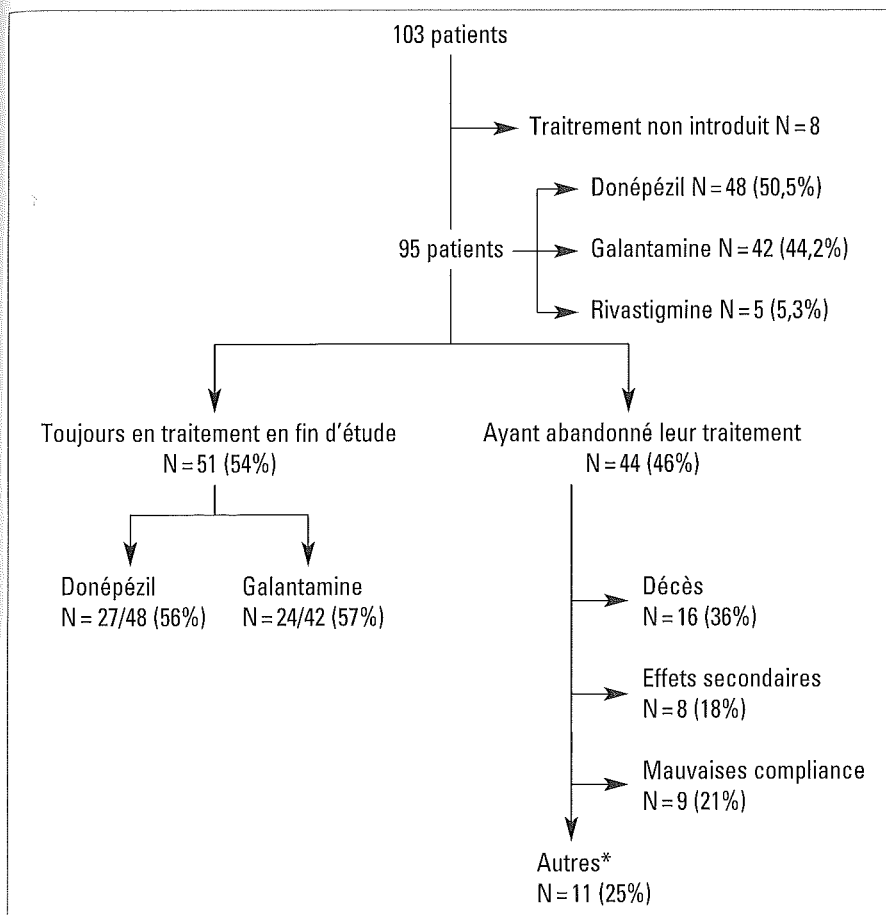


Tableau 3. Causes d'abandon des patients.

* Autres:
 1: Traitement interrompu pour maladie intercurrente.
 2: Remise en cause du diagnostic.
 3: Changement pour un autre traitement.
 4: Aggravation de la maladie.
 5: Perdue de vue (patients refusant de revoir leur médecin à l'annonce du diagnostic, deux à l'annonce du diagnostic, deux en raison de la perte de leur permis de conduire).

pe galantamine (1/42 patients, 2%) (p=0,06). Dans le très petit groupe rivastigmine, deux patients sur cinq en ont souffert.

Les effets secondaires rencontrés étaient des troubles neuro-psychiatriques dans deux cas (céphalées, somnolence, insomnie, agitation et irritabilité), de troubles digestifs dans trois (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdo-

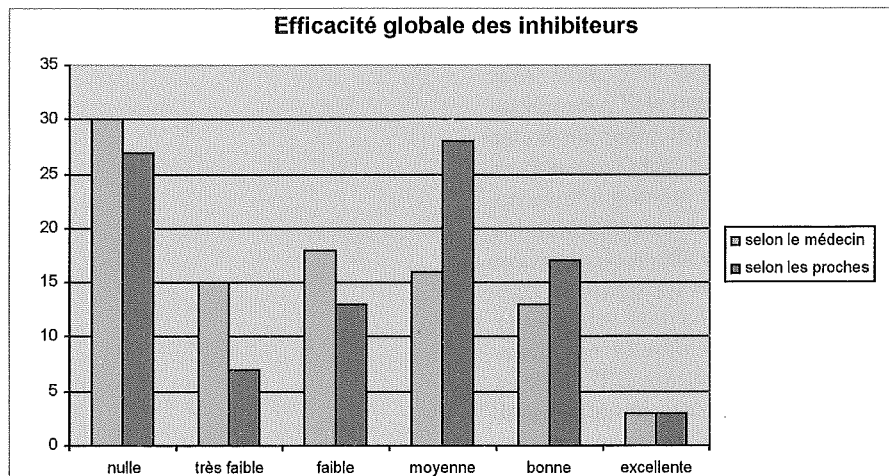


Fig 1. Appréciation de l'efficacité des inhibiteurs.

minales) et les deux ensemble pour trois autres cas, dans une proportion quasi identique pour chaque molécule.

Efficacité des inhibiteurs

Efficacité globale

Tant les proches que le médecin traitant du patient ont été interrogés sur leur propre appréciation de l'efficacité du médicament; nous leur avons demandé de classer l'efficacité dans l'une des cinq catégories suivantes (nulle, très faible, faible, moyenne, bonne, excellente) (fig. 1).

Les médecins traitants ont estimé que 52% (n=50) des patients ont bénéficié du traitement par les inhibiteurs (efficacité allant de faible à excellente). Dans 48% (n=45) des cas, l'efficacité a été considérée comme nulle ou très faible. Les médecins redonneraient cependant ce traitement chez 68% des patients (n=65).

Pour les proches, l'efficacité a été de l'ordre de 59% (n=62) (7% de plus que les médecins) et ils redonneraient le médicament à leur proche dans 68% (n=65) des cas, exactement comme les médecins.

Efficacité du donépézil (48 patients)

Concernant le donépézil, cette molécule a été considérée comme efficace dans 54% des cas par les médecins (n=26) et dans 69% des cas pour les proches (n=33). A la question de redonner ce médicament, les médecins le feraient dans 75% des cas (n=36) et les proches dans 71% des cas (n=34).

Efficacité de la galantamine (42 patients)

Cette molécule a été considérée efficace dans 57% des cas par les médecins (n=24) et dans 62% des cas par les proches (n=26). Dans 69% (n=29) des cas, les médecins redonneraient le traitement, et dans 74% les proches le redonneraient (n=31).

Les différences observées dans l'efficacité ne sont pas significatives (tableau 2).

Compte tenu du petit nombre de patients mis sous rivastigmine (n=5), la question de l'efficacité n'a pas été abordée.

Discussion

Nos résultats permettent de faire plusieurs constatations intéressantes.

Patients concernés

Sur la période étudiée, nous avons pu diagnostiquer 103 patients souffrant d'une MA légère à modérée, susceptibles de bénéficier d'un traitement médicamenteux. En moyenne, cela

représente, pour notre institution, trois nouveaux cas par mois. Nous avons recruté 85 patients hospitalisés pouvant entrer dans l'étude, alors que le nombre de patients hospitalisés durant la période observée a été de 2322. Le pourcentage de patients inclus est donc de 3,6%, taux s'élevant à 6% si l'on ne considère que les plus de 80 ans (1410 patients durant la période observée). Or, la prévalence de la MA dans la population, au-delà de 80 ans, est nettement plus élevée, allant de 10% environ dans la tranche 80-84 ans, à environ 30% chez les nonagénaires.¹³ Statistiquement, et même en prenant les fourchettes les plus pessimistes, nous aurions dû recruter au minimum 140 patients durant la période observée. Cette différence s'explique en partie par le fait qu'un certain nombre d'entre eux ont bien été diagnostiqués mais n'ont pas été inclus en raison d'une atteinte trop sévère. Mais il est certain qu'un nombre trop élevé de cas de MA a été négligé (patients donnant le change chez qui le MMS n'est pas pratiqué, ou refusé; focalisation du médecin sur d'autres problèmes plus importants, etc.).

Une étude comme celle-ci permet donc de mieux identifier nos carences et nous rappelle l'utilité d'un examen systématique de screening de la démence, comme le MMS, qui permet de dépister les patients chez qui les investigations devraient être plus poussées.

Intensité de l'atteinte

Dans 52% des cas, le traitement a été initié chez des patients avec atteinte légère, et dans 48% chez des patients avec atteinte modérée. Sachant que l'effet de ces molécules est d'autant plus important qu'elles sont administrées précocement dans le cours de la maladie,¹⁴ il est appréciable de constater que la majorité des patients en bénéficiant sont enrôlés à un stade débutant de leur maladie.

Poursuite du traitement proposé

Lorsque le diagnostic de MA a été porté durant l'hospitalisation pour une autre affection, et qu'un traitement a été proposé au médecin traitant, seuls 55% des patients en ont bénéficié réellement. Si le patient était adressé à la consultation-mémoire, le traitement était alors instauré et poursuivi chez 83% des patients. Il y a donc un certain nombre de patients justiciables d'un tel traitement qui ne sont finalement pas traités, ceci pour de nombreuses raisons: certains médecins ne sont pas d'accord avec le diagnostic, certains autres peuvent considérer le trouble comme bénin. D'autres ne croient tout simplement pas à l'efficacité de ces molécules; enfin, certains estiment que le phénomène est normal et qu'il accompagne le vieillissement. En tout cas, au vu de nos résultats, on peut se demander quels motifs justifient, par exemple, le maintien

d'un médicament hypolipémiant chez un patient avec une MA au détriment d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, quand on sait les bénéfices potentiels respectifs de chacun de ces traitements.

Choix de la molécule

En ce qui concerne le choix de la molécule, nous avons été surpris par le faible taux de prescription de la rivastigmine (5,3% des patients), alors que le donépézil (50,5%) et la galantamine (44,2%) sont fréquemment prescrits. Nous n'apportons pas d'explication certaine à ce phénomène, car le choix du traitement était libre. Une explication pourrait résider, d'une part, dans le fait que les prescripteurs bénéficiaient d'une expérience antérieure avec le donépézil, sur le marché depuis quelques temps (1996), qui a l'avantage d'une seule prise quotidienne et, d'autre part, sur leur souhait – scientifiquement compréhensible – de tester la dernière molécule sortie à l'époque sur le marché (galantamine, décembre 2000).

Durée du traitement


Au moment de l'interview, la durée moyenne du traitement pour les 95 patients est de près de treize mois (durée comparable pour le donépézil et la galantamine), et 51 patients (54%) prennent encore le traitement à ce moment-là. Il est donc probable que la durée moyenne de traitement sera, pour ces patients, probablement plus longue. Si l'on se réfère aux récentes publications sur ce thème,^{15,16} l'efficacité de ces molécules se vérifie sur le long terme (jusqu'à 5 ans), raison pour laquelle il faut encourager une prise prolongée du traitement, pour autant que le patient le supporte et reste à un stade modéré. Si le stade de démence sévère est atteint, se pose alors la question de l'introduction de la mémantine.

Causes d'abandon

Fin juillet 2003, sur l'ensemble de notre collectif, 46% des patients ont abandonné leur traitement (concernant le donépézil, le taux d'abandon est de 44% et pour la galantamine, de 43%), après une durée moyenne de traitement de treize mois. Ces chiffres sont nettement supérieurs aux chiffres fournis par la littérature (études prospectives), qui font état d'un taux d'abandon de l'ordre de 25% environ (donépézil: 13 à 32%, rivastigmine 13 à 35%, galantamine 22 à 32%), cependant sur des périodes d'observation plus courtes (environ six mois).¹⁰ Dans l'étude de Small,¹⁷ évaluant l'efficacité de la rivastigmine sur une période de cinq ans, le taux d'abandon était de 26% à treize mois.

Pour expliquer ce taux d'abandon supérieur, différents arguments peuvent être avancés: en

Bibliographie

- 1 <http://www.inserm.fr/servcom/servcom.nsf/titre/alzheimer>
- 2 Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217: 408-14.
- 3 Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24-week, double-blind placebo-controlled trial of donépézil in patients with Alzheimer's disease. Donépézil Study Group. *Neurology* 1998; 50: 13-45.
- 4 Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: International randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-40.
- 5 Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: Multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321: 1-7.
- 6 Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-64.
- 7 Reisberg B, Schneider L, Doody R, et al. Clinical global measures of dementia. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 (Suppl. 3): 8-18.
- 8 DeJong R, Osterlund OW, Roy GW. Measurement of quality-of-life changes in patients with Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1989; 11: 545-54.
- 9 O'Brien JT, Ballard CG. Drugs for Alzheimer's disease. *BMJ* 2001; 323: 123-4.
- 10 Green RC. *Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. Professional Communications Inc., Caddo, Oklahoma, USA, 2001.
- 11 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4^e édition, Paris: Masson, 1996.
- 12 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 129-98.
- 13 Gauthier S, Burns A, Pettit WJ. *La Maladie d'Alzheimer en médecine générale*. Londres: Martin Dunitz Ltd, 1997.
- 14 Leiffer BP. Early diagnosis of Alzheimer's disease: Clinical and economic benefits. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: S281-8.
- 15 Gauthier S. Long-term efficacy of cholinesterase inhibitors. *Brain Aging* 2002; 2: 9-22.
- 16 Masternan D. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease and related dementias. *Clin Geriatr Med* 2004; 20: 59-68.
- 17 Small G, Mendiondo MS, Quarg P, Spiegel R. Efficacy of rivastigmine treatment in Alzheimer's disease over 5 years. Poster présenté au 42^e American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting, San Juan, Puerto Rico, 7-11 décembre 2003.
- 18 Grossberg GT. Cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: Getting on and staying on. *Curr Ther Res* 2003; 64: 216-35.
- 19  Forum Alzheimer Suisse: diagnostic et traitement de la maladie

premier lieu, le grand âge de nos patients, qui ont en moyenne dix ans de plus que ceux suivis dans les études déjà citées, et qui sont dès lors nettement plus fragiles.

On peut aussi postuler que ces médicaments ont été stoppés trop précocement en raison d'effets secondaires: en effet, concernant ceux-ci, de récents articles ont insisté sur l'importance d'augmenter les doses très progressivement, de revenir à des doses inférieures si nécessaire, et de prescrire des médicaments symptomatiques en début de traitement s'il le faut (anti-diarrhéiques, anti-émétiques) afin de donner le plus de chances au patient de tolérer son traitement.¹⁸

D'autre part, si l'on garde à l'esprit la définition de l'efficacité des inhibiteurs: «une stabilisation, voire une amélioration passagère des fonctions cognitives, ou même "un ralentissement de l'aggravation" de ces fonctions doivent être considérées comme un succès du traitement»,¹⁹ on peut émettre l'hypothèse que dans un certain nombre de cas, l'arrêt a été trop précoce, motivé par une simple absence d'amélioration des fonctions cognitives (qui ne signifie pas un échec du traitement, au contraire).

Un autre argument qu'on peut avancer est que l'assiduité dans la poursuite du traitement est certainement plus grande dans les études prospectives que dans une étude rétrospective, telle que la nôtre. En effet, dans notre cas, ni les patients, ni leurs proches et encore moins les médecins traitants ne savaient qu'une observation serait faite. Ce n'est pas le cas dans les études prospectives, et cela a son importance dans l'interprétation des résultats, car il est probable que dans ce type d'études, la participation et l'implication de chacun des protagonistes est plus importante et aboutira à un taux d'abandon inférieur à nos résultats. Cependant, dans la pratique quotidienne, les patients ne reçoivent pas ces traitements dans le cadre d'une étude contrôlée et sont, de ce fait, bien plus comparables à notre collectif.

Efficacité

En ce qui concerne l'efficacité globale, les médecins traitants et les proches considèrent ces traitements utiles dans une petite majorité des cas étudiés (52% de réponses positives pour les médecins, 62% pour les proches). Selon nos résultats, la galantamine semble avoir une très légère supériorité sur le donépézil pour les médecins, alors que pour les proches, c'est le contraire, mais ces différences ne sont pas statistiquement significatives. Nos résultats vont dans le sens d'un effet globalement positif de ces molécules, mais dans une moindre mesure que celle rapportée dans la littérature. En effet, selon celle-ci, comme nous l'avons déjà écrit, environ 40-50% des patients traités ont une amélioration modérée (≥ 4 points à l'ADAS-cog) et 20% une

amélioration marquée (≥ 7 points).⁹

Comme nos résultats le montrent (fig. 1), l'efficacité est très variable d'un individu à l'autre et comme elle est non prévisible, elle justifie l'essai d'un traitement. Par ailleurs, il est important de rappeler que tout le processus non médicamenteux qui accompagne le fait de donner un médicament ciblé sur les symptômes de la MA comporte un effet thérapeutique en soi.²⁰

Il n'est pas étonnant de noter une efficacité estimée meilleure chez les proches que chez les médecins car on sait que dans la MA, la motivation des proches est importante, étant donné leur engagement dans la maladie. Très concernés, ils s'impliquent énormément dans toute thérapie qui pourrait avoir un impact sur l'évolution de la maladie: dans ce cas, une discrète amélioration peut avoir des conséquences fonctionnelles importantes, rapidement décelée par les proches, alors qu'elle ne semble pas évidente à son médecin.

L'efficacité mesurée est confirmée par la volonté de redonner le traitement chez 68% des médecins et des proches. Cette valeur est nettement inférieure à celle de Held²¹ qui arrive à 84% des médecins, mais après seulement trois mois d'évaluation sous galantamine.

Effets secondaires

Sur l'ensemble du collectif, 8% des patients ont eu des effets secondaires nécessitant un arrêt du traitement, ce qui correspond globalement aux données de la littérature. Dans ce groupe, il est pourtant surprenant de noter que les patients sous donépézil font cinq fois plus d'effets secondaires que ceux sous galantamine (10% contre 2%), une différence qui est à la limite d'être statistiquement significative. Une telle différence est frappante compte tenu des données de la littérature qui font état d'une incidence d'effets secondaires presque identique pour ces molécules (donépézil: 4 à 16%, rivastigmine: 7 à 29%, galantamine: 6 à 23%).¹⁰

Si l'on s'intéresse à la nature des effets secondaires, on voit que ceux-ci sont de nature digestive et neuro-psychiatrique principalement.

Quant à l'importante mortalité observée dans notre effectif (15%), elle s'explique probablement d'une part par le grand âge des patients enrôlés, comparés à ceux des études citées (dix ans de plus) et d'autre part par l'absence de sélection trop stricte des patients qui souffrent pour la plupart d'entre eux de comorbidités importantes.

Biais possibles

Outre son collectif peu important, on peut reprocher quelques biais importants à notre étude, concernant notamment l'évaluation de l'efficacité (par exemple son caractère rétrospectif ou encore la non-réalisation d'un MMS de com-

- d'Alzheimer. Un consensus pour la Suisse. *Bulletin des médecins suisses*, 1999; 14: 843-51.
- 20 Flicker L. Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *BMJ* 1999; 318: 615-6.
- 21 Held C. Large-scale, observational study demonstrates broad spectrum of clinical efficacy of galantamine for Alzheimer's disease in Switzerland. Poster présenté au 16^e Congrès de l'ECNP (European College of Neuropsychopharmacology), Prague, 20-24 septembre 2003.
- 22 Gauthier S. Assessing the response of patients with Alzheimer disease to cholinesterase inhibitors. *Geriatrics and Aging* 2002; 5: 23-4.
- 23 Junod AF. Après le PSA, je vais vous doser le BNP. *Med Hyg* 2004; 62: 666.

Les auteurs n'ont été l'objet d'aucun conflit d'intérêt et n'ont reçu aucun soutien financier pour cette étude.

L'étude a reçu l'aval de la Commission d'éthique du canton du Valais.

Adresse des auteurs:

Drs Jérôme Morisod,
Enver Lleshi, Marie Nicod et
Martial Coutaz
Centre de gériatrie
du Bas-Valais
Clinique St-Amé
1890 St-Maurice
jerome.morisod@st-ame.ch

paraison en fin d'observation). La manière dont nous apprécions l'efficacité du traitement (avis du médecin et des proches) est peut-être critiquable, puisque qu'elle repose sur l'appréciation subjective de la personne interrogée. En effet, l'évaluation de l'amélioration cognitive et la définition d'un patient «répondeur» à ces thérapies restent encore un problème complexe et mal standardisé.²² Mais il faut rappeler que les échelles classiquement utilisées, telles l'ADAS-cog et le CIBIC+ font largement appel à la perception (impression) des proches et du médecin traitant, tout comme, en fin de compte, notre manière de faire. On peut donc retenir de ceci que notre enquête, en dépit de ses biais, reflète finalement aussi – d'une manière simplifiée – l'efficacité de ces molécules.

Conclusions

Notre étude permet d'observer que dans notre hôpital, nous avons instauré ou proposé un traitement chez une centaine de patients sur trente et un mois, ce qui représente environ trois nouveaux cas éligibles par mois. Nous estimons qu'un nombre plus important de patients aurait mérité un tel traitement. Malgré de nombreuses preuves qui parlent en faveur d'un réel effet de ces molécules (même s'il est parfois modeste), ce traitement n'est pas introduit ou arrêté dans un trop grand nombre de cas. En effet, au terme de l'étude, seulement 54%

des patients sont encore traités, ce qui représente une proportion nettement inférieure à celle de la littérature. Deux molécules, équitablement efficaces, ont la préférence des prescripteurs, à savoir le donépézil et la galantamine. Les effets secondaires sont relativement rares, mais nettement plus présents dans le groupe donépézil. On note malheureusement un pourcentage d'abandons encore élevé et susceptible d'être amélioré. De tels résultats justifient – à nos yeux – une meilleure information des patients, de leurs proches et de leurs médecins. Le faible taux de prescription de la rivastigmine ne nous permet pas d'apporter de conclusions valables sur cette molécule. Enfin, nos résultats, qui se basent sur l'appréciation des proches et des médecins traitants, apportent un éclairage différent, provenant du terrain et de la pratique quotidienne, sur la tolérance de ces molécules, relativisant certaines conclusions probablement trop optimistes. Le grand âge des patients de notre collectif l'explique probablement en partie. Nos résultats démontrent aussi que trop de patients sont écartés de l'opportunité de pouvoir tester ces médicaments et d'en bénéficier.

La conclusion que nous en tirons est que nos résultats illustrent bien la notion de «biais de diversité», proposé par le Pr Alain Junod, pour rendre compte de la décevante constatation clinique que les résultats observés dans une population de patients sélectionnée est bien différente de celle du «tout-venant de la consultation médicale».²³