



Secrétariat :
Pharmacie interjurassienne
Hôpital du Jura bernois SA
2740 Moutier
Tél : 032 494 30 40/41
Fax : 032 494 30 42
joel.wermeille@hjbe.ch
carole.bornand@hjbe.ch
melanie.brulhart@hjbe.ch

Commission des Médicaments

Mme Stéphanie Beley
Mme Carole Bornand
Dr Grégoire Gremaud
Dr Laslo Pataki
Prof. Pierre Reusser

Dr Olivier Spycher
Dr Giorgio Terazzi
Dr Gérard Vielle
Dr Joël Wermeille

PIJ-MEDIC.INFO

Bulletin d'information de la Commission des Médicaments
et de la Pharmacie interjurassienne

Sommaire :

INFORMATION ET RESUME DES SEANCES DU 10 JUIN ET DU 17 SEPTEMBRE 2008

GUIDELINES ET INFORMATIONS PRATIQUES

- Pharmacovigilance
 - Médicaments et syndrome sérotoninergique
 - Métamizole (Novalgine) et agranulocytose
 - Phenprocoumone (Marcoumar) et temps de demi-vie long
- Estimation de la fonction rénale à l'aide des formules de Cockcroft & Gault et MDRD

INFORMATION DE LA PHARMACIE :

- Compatibilité avec l'héparine

LE POINT SUR :

- Les médicaments de la démence : anticholinestérasiques et mémantine

PROJET « SECURITE DU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX EN MILIEU INSTITUTIONNEL »

La Commission des médicaments et la Pharmacie interjurassienne se tiennent à votre disposition pour toute question portant sur son fonctionnement ou ses décisions.

Les références utilisées pour la rédaction des articles sont à disposition auprès du secrétariat.

Informations et résumé des séances du 10 juin et du 17 septembre 2008

- **Emplâtres de diclofénac**

Les emplâtres contenant du diclofénac (Flector, Olfen, etc.) ne sont pas compris dans le forfait « médicaments » des institutions de soins. Ils présentent une efficacité modeste, du même ordre que celle observée avec les crèmes et gels anti-inflammatoires. Ils sont cependant beaucoup plus chers que ces derniers (CHF. 3.60 par patch, versus 40 cts pour 3 g de gel (Ecofenac)). En considérant ces éléments, la Commission des Médicaments (ComMed) ne recommande pas l'utilisation des emplâtres de diclofénac dans le cadre de ses institutions.

- **Prégabaline (Lyrica)**

Il y a environ une année, une évaluation de la ComMed concernant ce médicament avait conclu à l'absence d'intérêt de la prégabaline par rapport à la gabapentine dans l'ensemble des indications.

Le profil pharmacologique des 2 molécules est similaire, de même que le profil efficacité/risque. En revanche, le prix du Lyrica est nettement plus élevé.

Depuis quelques mois, la maison Pfizer a obtenu de Swissmedic la reconnaissance de l'indication « traitement des douleurs neuropathiques centrales » pour le Lyrica et cherche notamment par ce biais à pénétrer le marché hospitalier. Il faut cependant noter que les études ayant permis d'obtenir l'indication « centrale » présentent des résultats modestes et ne permettent pas de se faire une idée claire de l'intérêt de cette molécule en comparaison aux autres traitements utilisés jusqu'ici (études non comparatives avec un traitement de référence, petits collectifs, courte durée). D'autre part, la gabapentine est utilisée dans cette indication depuis des années avec un certain succès (modeste lui aussi). Si l'on considère l'ensemble des données, tout porte à croire que l'efficacité des 2 molécules est comparable dans cette indication. Par conséquent, la nouvelle indication du Lyrica ne représente actuellement pas pour la ComMed un argument suffisant pour introduire ce médicament en liste.

- **Oxycodone (Oxycontin)**

L'oxycodone est un antalgique opioïde fort enregistré pour traiter les douleurs prolongées moyennement fortes à fortes ou en cas d'efficacité insuffisante des analgésiques non-opioïdes.

Les études disponibles indiquent que le profil efficacité/risque de l'oxycodone est comparable à celui de la morphine.

L'oxycodone présente les effets indésirables communs aux dérivés morphiniques. Les plus fréquents aux doses habituelles sont constipation, somnolence, confusion, nausées et vomissements.

L'élimination de l'oxycodone et de ses métabolites s'effectue essentiellement par voie urinaire, une adaptation de la posologie peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale, comme c'est le cas avec la morphine.

La morphine présente l'avantage d'une large expérience (recul important) et de la disponibilité de nombreuses formes galéniques (formes per os rapides et retard, formes injectables), facilitant son utilisation.

Des études de petites tailles versus placebo ont évalué l'oxycodone dans le traitement des douleurs postopératoires en chirurgie orthopédique (Blumenthal 2007, Cheville 2001). Des études comparant l'oxycodone à la morphine (opiacé de référence) ne sont pas disponibles, mais par comparaison indirecte des études cliniques, tout indique que l'efficacité de ces deux molécules est comparable.

En ce qui concerne les douleurs neurogènes, il n'existe pas non plus d'étude comparant l'oxycodone à la morphine, mais par comparaison indirecte, tout porte à croire que ces opiacés présentent une efficacité comparable. A noter que les opiacés ont une efficacité limitée dans les douleurs neurogènes et que ce sujet sera traité dans le cadre du prochain bulletin PIJ-medic.info.

Compte tenu des éléments ci-dessus et du prix de l'oxycodone (1,5 à 2 fois plus élevé que celui de la morphine), la Commission des médicaments recommande d'utiliser la morphine en première intention, plutôt que l'oxycodone.

Dans le cadre d'une rotation des opiacés, la ComMed propose en liste l'hydromorphone (Palladon) pour lequel nous disposons sur le marché suisse de formes per os et injectables (Cf. prochain bulletin d'information PIJ-medic.info).

Modifications de la liste des médicaments

Produit modifié	Raisons du changement	Commentaires	Produit disponible à la place
Axotide spray 50mcg/dose	Suppression	Utilisation extrêmement faible ne répondant pas aux critères des médicaments de la liste.	-
Bleu de bromothymol sol alcoolique 0.008%	Limitation de l'assortiment à certains services (Gynécologie/Obstétrique)	Cette solution permet d'effectuer le test de rupture de la poche des eaux.	-
Dapotum D amp 50mg/0.5ml	Suppression	Utilisation extrêmement faible ne répondant pas aux critères des médicaments de la liste.	Autres neuroleptiques injectables de la liste des médicaments
Effortil Dépôt Perlonguettes caps 25mg	Retiré du commerce	-	Effortil gouttes 7.5mg/ml
Impact glutamine poche 500ml	Suppression	Utilisation extrêmement faible ne répondant pas aux critères des médicaments de la liste.	-
Isoket Retard cpr retard 20mg, 40mg et 120mg	Changement de produit	L'approvisionnement en Isoket est devenu plus difficile conduisant globalement à une augmentation de son prix hospitalier. Sur le plan clinique, le changement d'Isoket 120mg à Sorbidilat 100mg ne présente en principe pas de problème. L'Isoket spray reste en liste.	Sorbidilat SR caps retard 20mg, 40mg et 100mg
Mosegor cpr 0.5mg	Retiré du commerce	Il n'existe plus de médicament spécifiquement indiqué dans les troubles de l'appétit sur le marché suisse.	-
Semap cpr 20mg	Retiré du commerce	-	Autres neuroleptiques de la liste des médicaments

Demandes d'introduction dans la liste des médicaments

Produit concerné	Objet	Commentaires	Décision
<p>Carboxymaltose ferrique:</p> <p>Ferinject sol inj 100mg/2ml et 500mg/10ml</p>	Demande d'introduction	Administration rapide à des doses plus élevées que le Venofer. Ce dernier reste en liste pour l'administration de petites doses, car il est moins onéreux.	Ferinject sol inj 100mg/2ml et 500mg/10ml sont introduits dans la liste.
<p>Esmolol :</p> <p>Brevibloc sol perf 2500mg/250ml</p>	Demande d'introduction en complément de gamme	Le coût de ces poches est élevé (CHF 200.-/poches) et l'utilisation de l'esmolol en continue est relativement peu fréquent (utilisation annuelle en ampoules d'esmolol : environ 5000 mg ce qui équivaut à 2 poches). La mise en liste de ces poches représenterait une augmentation des coûts importante.	La ComMed ne souhaite pas introduire le Brevibloc en perfusion dans la liste.
<p>Aprépitane :</p> <p>Emend combi 1 caps 125mg + 2 caps 80mg</p>	Demande d'introduction comme antiémétique durant les chimiothérapies hautement émétisantes	Chez les malades soumis à une chimiothérapie hautement émétisante, ajouter l'aprépitane au traitement standard (inhibiteur de la 5-HT ₃ + dexaméthasone) diminue dans une certaine mesure le risque de vomissement (Cf. PIJ-medic n°14).	Emend combi 1 caps 125mg + 2 caps 80mg est introduit dans la liste.
<p>Macrogol (PEG) + électrolytes :</p> <p>Movicol junior sachet</p>	Demande d'introduction comme complément de gamme. (Un sachet de Movicol junior correspond à ½ sachet de Movicol)	Le traitement de Movicol doit en principe être initié par la pleine dose. La forme junior est indiquée avant tout chez les patients qui tolèrent mal le passage de Transipeg à Movicol. Le Duphalac est également un laxatif osmotique. Il est moins cher que le Movicol et permet une adaptation fine de la posologie.	Movicol junior sachet est introduit dans la liste.
<p>Ciment chirurgical avec garamycine:</p> <p>Palacos 20g et 40g</p>	Demande d'introduction pour certaines chirurgies orthopédiques.	-	Palacos ciment est introduit dans la liste, dans un encadré réservé au Bloc opératoire.

MB

Guidelines et informations pratiques :

Pharmacovigilance

Médicaments et syndrome sérotoninergique :

Le syndrome sérotoninergique est le plus souvent la complication d'une interaction médicamenteuse entre plusieurs substances responsables d'une augmentation du taux systémique de sérotonine. La multiplication des traitements modulant le système sérotoninergique (agissant sur les troubles de l'humeur, l'anxiété, la douleur, la migraine, l'appétit, la toux, les vomissements, le sommeil, etc.) accentue la probabilité d'une interaction de ce type.

Le syndrome sérotoninergique se présente le plus fréquemment par des manifestations neuromusculaires (myoclonus, hyperréflexie, trémor, incoordination) et par une altération mentale (confusion, agitation, hypomanie). Il peut également être associé à une dystonie neurovégétative (diarrhée, frissons, fièvre, transpiration), ainsi qu'à des troubles de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Son évolution peut être fatale.

Classes de médicaments associées à des cas publiés de toxicité ou de syndromes sérotoninergiques [1] :

Classes	Substances (non exhaustif)	Remarques
Inhibiteur de la monoamine-oxydase	Linézolide, moclobémide, sélégiline	Le linézolide est un antibiotique qui a un effet IMAO.
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine, nortriptyline, trimipramine	
Inhibiteur de la recapture de la sérotonine	Citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, etc.	
Autres antidépresseurs et régulateurs de l'humeur	Duloxétine, maprotiline, miansérine, mirtazapine, trazodone, venlafaxine, millepertuis, lithium	
Triptans	Eletriptan, naratriptan, sumatriptan	
Antiépileptiques	Carbamazépine, valproate	Attention aux interactions carbamazépine + ISRS ou lamotrigine valproate + lithium ou venlafaxine
Dérivés de l'ergot de seigle	Dihydroergotamine	
Antiémétiques	Métoclopramide, ondansétron	Cas décrits associant ondansétron + fentanyl ou mirtazapine
Antiparkinsoniens	Bromocriptine, cabergoline, pergoline	
Tranquillisants	Buspirone	
Neuroleptiques	Clozapine, haloperidol, olanzapine, risperidone, quétiapine	
Opiacés	Phénylpipéridines (péthidine, fentanyl, alfentanyl, sufentanyl), dextrométorphane, tramadol, méthadone, oxycodone	Risque à doses élevées ou en association avec IMAO ou ISRS. Aucun lien n'est actuellement démontré entre syndrome sérotoninergique et morphine, codéine, buprénorphine ou hydromorphone.
Divers	Bupropion, isoniazid, sibutramine, ritaline, clarythromycine.	
Substances illicites	Ecstasy, MDMA, LSD, cocaïne, amphétamine	

Prendre particulièrement garde :

- à la prescription/consommation simultanée de produits associés à un syndrome sérotoninergique potentiel
- à la présence d'un autre médicament provoquant une interaction avec la métabolisation des médicaments cités dans le tableau ci-dessus (par exemples les inhibiteurs des cytochromes (3A4, 2D6) responsables de la métabolisation de la plupart des ISRS (citalopram, fluoxétine, sertraline, paroxétine, duloxétine) : érythromycine, clarythromycine, antirétroviraux, diltiazem, verapamil, halopéridol, etc.).

Les substances qui augmentent l'activité sérotoninergique au niveau du système nerveux sont nombreuses et fréquemment prescrites. La vigilance est de mise, lors du développement de symptômes suggérant un syndrome sérotoninergique chez les patients prenant ces médicaments (myoclonus, hyperreflexie, trémor, incoordination, confusion, agitation, hypomanie, diarrhée, frissons, fièvre, transpiration).

Références :

[1] Comité de rédaction, Syndrome sérotoninergique et interactions médicamenteuses, Pharma-Flash, Volume 33, N 5-6, 2006

[2] C. Liberek et coll. Le syndrome sérotoninergique médicamenteux : un risque à ne pas négliger ! La Revue médicale suisse, N°1196, consulté sur le site internet www.medhyg.ch

Métamizole (Novalgine) et agranulocytose :

Un patient hospitalisé dans une des institutions partenaires de la PIJ a présenté une agranulocytose suite à l'administration de Novalgine. Cette situation permet de rappeler les risques inhérents à l'utilisation du métamizole sur la formule sanguine, effet indésirable rare, mais grave. La Novalgine ne devrait être utilisée qu'en dernière intention, lorsque les autres alternatives ne sont pas indiquées. Dans la pratique, de tels cas sont en principe rares (intolérance aux opiacés, inefficacité du paracétamol, contre-indication aux AINS). (Cf. Bulletin PIJ-medic.info N°14)

Phenprocoumone (Marcoumar) et temps de demi-vie long :

L'efficacité thérapeutique de la phenprocoumone peut durer jusqu'à 14 jours (demi-vie d'élimination plasmatique 160h). Lors de traitement concomitant avec un médicament interférant avec le métabolisme du Marcoumar et nécessitant une adaptation posologique de celui-ci ou une administration de vitamine K, il faut veiller à surveiller l'INR durant plusieurs semaines. L'effet anticoagulant du Marcoumar est long et, en cas de surdosage, l'INR peut remonter si la vitamine K n'est pas administrée pour une durée adéquate. Ce type de situation n'est pas anodin, puisqu'un patient a dû être récemment hospitalisé suite à une hémorragie, dans un des établissements partenaires de la Pharmacie interjurassienne, suite à un surdosage de Marcoumar dû à une interaction et un traitement de vitamine K trop court.

L'efficacité thérapeutique de l'acénocoumarol (Sintrom) est d'environ 2 jours. Il permet par conséquent de corriger plus facilement un INR en cas de surdosage ou d'interaction.

MB

Estimation de la fonction rénale à l'aide des formules de Cockroft & Gault et MDRD

Détermination du DFG

La détermination précise du débit de filtration glomérulaire (DFG) nécessite sa mesure directe et l'administration intraveineuse d'un traceur exogène. Ce traceur doit être éliminé uniquement par voie rénale et ne subir qu'une filtration glomérulaire. Il ne doit ni être sécrété, ni réabsorbé, ni métabolisé. Ces méthodes de mesure du DFG nécessitent de nombreux prélèvements de sang et/ou d'urine et un grand nombre de dosages. En raison de sa lourdeur, la mesure directe du DFG est réservée à des indications particulières (par ex. : avant don d'un rein, myopathie, dénutrition grave) et le clinicien doit se contenter dans la routine d'une estimation du DFG, qui est suffisante dans la plupart des cas.

Classification de la maladie rénale chronique

L'estimation du DFG permet de classer la maladie rénale en divers stades de gravité.

Stade	DFG (ml/min/1.73m ²)
1	>90
2	60 - 89
3	30 - 59
4	15 - 29
5	< 15 (ou dialyse)

Estimation du DFG

La créatinine sérique est le marqueur endogène le plus utilisé pour estimer le DFG, bien qu'elle dépende de son taux de production par l'organisme, en rapport avec le volume de masse musculaire et les apports alimentaires en viande. Pour palier à cet inconvénient, l'estimation du DFG en considérant les valeurs de créatinine sérique, utilise le plus souvent soit la formule de Cockroft & Gault, soit la formule MDRD.

Cockroft & Gault

Estimation de la clearance de la créatinine (ClCr) en prenant en compte le taux de créatinine sérique (SCr [$\mu\text{mol/l}$]), l'âge, le sexe et le poids du patient :

Homme	Femme
$\text{ClCr [ml/min]} = 1.23 \left(\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{SCr}} \right)$	$\text{ClCr [ml/min]} = 1.04 \left(\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{SCr}} \right)$

Cette formule est facile à utiliser.

Le résultat peut varier selon la manière dont est dosée la créatinine sérique (la plupart des méthodes de mesure surestime le taux de créatinine sérique).

MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease à 4 variables)

Estimation du DFG en prenant en compte le taux de créatinine sérique (SCr [$\mu\text{mol/l}$]), l'âge, le sexe, (un facteur ethnique est utilisé aux USA dans la population des afro-américains).

La formule MDRD-4 (IDMS) ci-dessous nécessite un dosage de la créatinine sérique calibré sur des standards de référence dosés par spectrométrie de masse. La valeur de la créatinine sérique ainsi déterminée est plus basse (environ 15%) qu'avec une méthode non calibrée.

	Homme	Femme
Créatinine sérique déterminée par une méthode calibrée IDMS	$\text{DFG [ml/min/1.73m}^2] = 175 \times (\text{SCr}/88.4)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203}$	$\text{DFG [ml/min/1.73m}^2] = 175 \times (\text{SCr}/88.4)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times 0.742$

Cette formule est compliquée et doit être calculée à l'aide d'un outil informatique.

Facteurs influençant le résultat de l'estimation de la fonction rénale selon la formule utilisée :

	Formule utilisée pour l'estimation	
	Cockcroft & Gault	MDRD-4
Surestimation de la fonction rénale	Sujets présentant un surpoids <u>Lors de l'utilisation de cette formule, il y a lieu d'évaluer et d'utiliser la valeur du poids idéal du patient</u> Sujets jeunes avec insuffisance rénale	Sujet avec un BMI inférieur à 18.5
Sous-estimation de la fonction rénale	Sujet de plus de 65 ans Variable selon la méthode de mesure utilisée	Sujet jeune sans insuffisance rénale

De manière générale, la formule MDRD est plus précise que la formule de Cockcroft & Gault. Cependant, les deux formules ont une précision du même ordre chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale moyenne à sévère (DFG réel entre 15 et 60 ml/min).

C'est chez ces patients à risque, que l'insuffisance rénale, souvent encore inconnue, doit être détectée, notamment dans le but d'adapter la posologie de leurs médicaments éliminés par voie rénale.

Utilisation des formules selon la méthode d'analyse du laboratoire :

Lorsqu'une valeur de laboratoire de la créatinine sérique a été déterminée par une méthode calibrée IDMS, l'estimation du DFG selon la formule MDRD-4 est en principe automatiquement calculée et cette valeur peut être prise en compte pour l'évaluation de la fonction rénale du patient (ce qui est désormais le cas au laboratoire de l'Hôpital du Jura).

La formule de Cockcroft & Gault, facile à calculer, sera surtout utilisée lorsque la valeur de créatinine sérique a été déterminée avec une méthode non calibrée IDMS.

Cet article a été préparé avec la collaboration du Dr Charly Nusbaumer, chef du laboratoire de l'H-JU.

MB

Références :

- [1] Froissart M. et coll. Quelles sont les bonnes méthodes de détermination du débit de filtration glomérulaire ? 2008-Elsevier Masson SAS, site internet www.jbcneckerpasteur.org
- [2] Froissart M. et coll Evaluation de la fonction rénale : une actualisation, Ann Biol Clin, mai-juin 2008 ; 66(3) :269-75
- [3] Levey AS, et al., A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : A new prediction equation, Annals of Internal medicine, 16 March 1999, Volume 130, Number 6, p.461-470
- [4] Levey AS, et al., Using Standardized serum creatinine values in the MDRD study equation for estimating glomerular filtration rate, Annals of Internal medicine, 2006, N°145, p. 247-254
- [5] Lesley A et al., Assessing Kidney Function-Measured and estimate glomerular filtration rate, New England Journal of Medicine, June 11, 2006, p. 2473-2483

Informations de la pharmacie

Compatibilité en Y de l'héparine avec d'autres médicaments

L'héparine sodique (Liquemine) est une substance basique, qui peut réagir avec beaucoup de substances médicamenteuses (par exemple : formation de précipité avec un produit acide).

Pour éviter un mélange présentant une incompatibilité, il est en principe conseillé de ne pas mélanger l'héparine à d'autres médicaments ni de la perfuser en Y simultanément à une autre substance. De ce fait, il est généralement proposé de stopper la perfusion de Liquémine durant l'administration d'un autre médicament (15 à 30 min) sans que cela ne pose de problème thérapeutique (l'efficacité de la liquémine se maintient plusieurs heures après administration).

Dans le cadre des soins intensifs en particulier, il peut être souhaité de ne pas interrompre la perfusion de Liquémine, celle-ci peut, dans des cas particuliers, être perfusée en Y avec un autre médicament à caractère basique (par exemple furosemide, imipenen/cilastine, ceftriaxone). Cependant, les conditions de stabilité dépendent de la concentration des 2 médicaments. De ce fait, il est recommandé de s'adresser à la pharmacie pour toute question liée à l'administration en Y de deux médicaments ou mélangés dans une même perfusion.

MB

Le point sur :

Les médicaments de la démence : anticholinestérasiques et mémantine

Introduction :

Les différentes controverses apparues ces dernières années aux sujets des médicaments utilisées chez les patients déments (anticholinestérasiques, neuroleptiques, mémantine), ainsi que les nombreuses questions et demandes adressées à la pharmacie et à la Commission des médicaments représentent une opportunité pour cette dernière de faire le point sur ces médicaments et le choix des molécules figurant dans la liste.

L'évaluation de cette famille thérapeutique est effectuée au travers des 8 questions posées ci-dessous.

1. Quelle est la place des anticholinestérasiques dans le traitement des 3 principales formes de démences (maladie d'Alzheimer, démence vasculaire et démence à corps de Lewy) ?
2. Quelle est la place de la mémantine dans le traitement des 3 principales formes de démences ?
3. Quelles sont les indications reconnues et remboursées en Suisse ?
4. Quelle est la durée optimale du traitement médicamenteux ?
5. Quel est le traitement de référence des troubles non cognitifs associés à la démence (agitation, agressivité, hallucination, anxiété, etc.) ?
6. Les anticholinestérasiques sont-ils efficaces dans le traitement de la démence liée à la maladie de Parkinson ?
7. Quelle est la place des autres médicaments dans le traitement de la démence ?
8. Les patients souffrant d'un déficit cognitif léger (mild cognitive impairment = MCI) peuvent-ils bénéficier d'un traitement anticholinestérasique ?

Littérature utilisée :

Ces médicaments faisant l'objet de nombreuses études de qualité très variable (près de 300 études cliniques contrôlées et randomisées, répertoriées dans Medline au cours de ces 10 dernières années), l'analyse de ce dossier et la recherche des études de référence se sont principalement appuyées sur les données d'évaluation clinique de revues indépendantes de l'industrie pharmaceutique et de bulletins d'agences du médicament (ou autres organes publics) (11-18). Ont également été inclus dans cette évaluation les études cliniques de références fournies par les firmes Pfizer, Janssen, Lundbeck et Novartis.

Définitions et classification des démences (1) :

Le terme de démence regroupe différentes maladies dont le point commun est une grave déficience cognitive, mnésique, émotionnelle, intellectuelle et motrice. Il existe de nombreuses formes de démences dont les plus fréquentes sont :

- Démence de type Alzheimer (60-70% des cas).
- Démence vasculaire (10-20% des cas).
- Démence à corps de Lewy (10-20% des cas).
- Démence frontotemporale (10-20% des cas).
- Autres démences plus rares, secondaires à une maladie de Parkinson ou une lésion du SNC telle que Creutzfeld-Jacob, tumeur, traumatisme, etc.

De manière schématique, on classe également les démences par leur degré de sévérité :

- Légère : travail et activités sociales compromis, mais vie indépendante possible (correspond plus ou moins à un MMS compris entre 20 et 26).
- Modérée : vie indépendante possible, mais avec difficulté ($10 < \text{MMS} < 20$).
- Sévère : activités de la vie quotidienne compromises, surveillance constante nécessaire ($\text{MMS} < 10$).

Buts visés dans le traitement de la démence :

- Eviter ou retarder une institutionnalisation du patient.
- Préserver les activités quotidiennes et les fonctions cognitives.
- Améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Critères d'évaluation et échelles psychométriques utilisés dans les essais cliniques (2.3.4) :

Pour mesurer l'efficacité des traitements médicamenteux, la grande majorité des essais cliniques utilisent des critères d'évaluation intermédiaires tels que des échelles psychométriques, évaluant de manière quantitative, les fonctions cognitives, l'amélioration clinique globale et le comportement des patients dans la vie quotidienne. Ces échelles ne permettent malheureusement d'évaluer que très partiellement le profil de la maladie et son évolution ; elles ne s'appuient pas sur des éléments objectifs de morbidité (mise en institution, perte d'autonomie, etc.).

En cas de démence légère à modéré, les spécialistes de la FDA (US) et de l'EMA (EU) estiment qu'un patient est « cliniquement répondeur » à un traitement s'il répond à un ensemble de 3 critères :

- Amélioration des fonctions cognitives (mesurée le plus souvent par la sous-échelle ADAS-cog, le MMS, ou l'échelle SIB)
- Amélioration ou stabilisation de l'état selon une échelle d'impression clinique globale remplie par les soignants (mesurée par les échelles CIBIC ou CGIC)
- Amélioration ou stabilisation du comportement dans la vie quotidienne (mesurée par l'échelle ADL PDS, DAD, etc.).

En cas de démence sévère, les spécialistes de l'EMA (EU) considèrent surtout les 2 derniers critères.

ADAS-cog (Alzheimer's disease assessment scale) : Cette échelle évalue les différents aspects du langage, des fonctions mnésiques, des praxies et de l'orientation. Le score va de 0 à 70, ce dernier correspondant aux altérations les plus profondes. Dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer, on observe en moyenne une augmentation de 8 points par an.

MMS : Echelle simple et très utilisée. Elle évalue l'orientation, l'apprentissage, l'attention, le calcul, la mémoire immédiate et le langage. Le score va de 0 à 30.

SIB (Severe Impairment Battery) : Echelle de 100 points permettant d'évaluer les fonctions cognitives, en particulier chez les patients présentant une démence sévère.

CIBI, CIBIC-plus, CGIC : Il s'agit d'échelles d'appréciations globales subjectives du changement (impression clinique globale), fondées sur un entretien avec le patient seul, respectivement avec le patient et son entourage. Le score va de 1 (très amélioré) à 7 (très aggravé).

ADL (Activities of Daily Living), **PDS** (Progressive Deterioration Scale) **et DAD** (Disability Assessment for Dementia) : Ces 3 échelles évaluent de manière subjective les activités de la vie quotidienne (utilisation du téléphone, préparation des repas, habillage, activités ménagères, etc.). Elles sont remplies par l'entourage du patient et sont en principe validées dans les études, par comparaison à des échelles mesurant les fonctions cognitives (MMS, etc.). Elles proposent donc une appréciation de l'évolution de la maladie du même ordre que ces dernières.

L'échelle ADL comprend 45 items évalués chacun soit par les termes « indépendant », « sous supervision », « avec aide physique », soit par des termes spécifiques à l'activité évaluée ; l'échelle PDS comprend 29 items évalués chacun à l'aide d'une échelle allant de 0 à 10 ; l'échelle DAD comprend 10 domaines et 40 items.

NPI (Neuropsychiatric Inventory) : Echelle évaluant 10 troubles du comportement courants chez le patient dément : hallucinations, agitation/agressivité, desinhibition, etc. Chaque item est évalué de manière subjective par l'entourage du patient et la sévérité du trouble, ainsi que la durée sont notées de 1 à 3 ou 4.

Bien que les échelles psychométriques utilisées dans les études cliniques représentent des outils pratiques et intéressants, elles se limitent à mesurer des critères d'évaluation intermédiaires et ne permettent de ce fait pas à elles seules, à apprécier objectivement la pertinence clinique des résultats des études. Seuls des critères de morbidité objectifs (par exemple : mise en institution, perte d'autonomie, etc.) permettraient d'évaluer de manière claire et objective le profil d'efficacité des médicaments de la démence.

Etude évaluant des critères de morbidité objectifs : l'étude AD 2000 (5).

Dans le cadre de notre recherche de littérature, l'étude AD 2000 est le seul essai clinique comparatif (donepezil versus placebo), randomisé et en double aveugle que nous avons trouvé, évaluant des critères de jugement objectifs et peu labiles, tels que le taux de placement en institution et de progression de la dépendance. Cette étude effectuée sur une période de 2 à 3 ans a inclus 565 patients avec une maladie d'Alzheimer légère à modérée.

Si les résultats de ce travail montraient un bénéfice statistiquement significatif du donepezil sur l'échelle mesurant les fonctions cognitives (différence de 0.8 points sur l'échelle du MMS), les critères de jugements principaux qu'étaient le placement en institution et le taux de progression vers l'incapacité fonctionnelle ne montraient aucun bénéfice en faveur du traitement pharmacologique.

Cette étude a soulevé une vive controverse sur les médicaments anticholinestérasiques et un débat nourri au sein de la communauté scientifique (6-11), entre les défenseurs de cet essai qui reste à ce jour le seul à avoir évalué en double aveugle des critères de morbidité objectifs et ses détracteurs qui relèvent les faiblesses de l'étude : groupe hétérogène de patients, difficulté à recruter les patients et nombreux « drop out » en cours d'étude réduisant la puissance statistique du travail.

1. Quelle est la place des anticholinestérasiques dans le traitement des 3 principales formes de démences ?

Les revues indépendantes et bulletins d'agences du médicament consultés pour cette question étaient les suivants : Cochrane Database of Systematic Reviews, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN), La Revue Prescrire, Clinical Evidence, Therapeutics Initiative, Australian Prescriber. Ces 7 références (11-17) largement reconnues au niveau international retenaient globalement les mêmes études contrôlées et randomisées pour leur évaluation (dont les principales sont référencées ci-dessous : 19-31) et présentaient une analyse des résultats comparable. Les études d'enregistrement et de référence obtenues auprès de l'industrie pharmaceutique figuraient également parmi les données évaluées.

Les anticholinestérasiques évalués étaient le donepezil (Aricept), la rivastigmine (Exelon) et la galantamine (Reminyl).

Maladie d'Alzheimer :

- Etudes cliniques :

Au vue des études évaluées, on peut considérer (à l'instar de la plupart des revues indépendantes consultées (10-17)) que les anticholinestérasiques présentent une certaine efficacité pour ralentir le déclin cognitif dans les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer. Les preuves sont statistiquement solides (plusieurs milliers de patients traités dans le cadre d'études randomisées et contrôlées), mais la signification clinique est limitée et difficile à interpréter. En effet, l'efficacité des anticholinestérasiques est limitée dans le temps (ralentissement du déclin cognitif correspondant à 3-9 mois) et très modeste, que l'on considère les fonctions cognitives (en moyenne 2-3 points sur les 70 que compte l'échelle ADAS-cog et 1-1.5 points sur les 30 que compte l'échelle MMS) ou l'impact du traitement sur les activités quotidiennes (en moyenne 2-3 points sur l'échelle PDS et 2-6 points sur les 400 que compte l'échelle DAD).

Dans le cadre des études publiées, une focalisation des graphiques sur la partie de l'échelle où se trouvent les résultats donne souvent l'impression d'une efficacité clinique nettement significative, alors que mise en perspective elle apparaît très modeste. Pour exemple, les Figures 1 et 2 ci-dessous montrent les résultats sur le MMS d'un traitement de 24 semaines de donepezil versus placebo avec dans la Figure 1, l'échelle tronquée autour des résultats (tels que présentés par exemple dans une des études référencées (20)) et sur la Figure 2, l'échelle MMS complète (30 points).

Figure 1 : Echelle tronquée du MMS

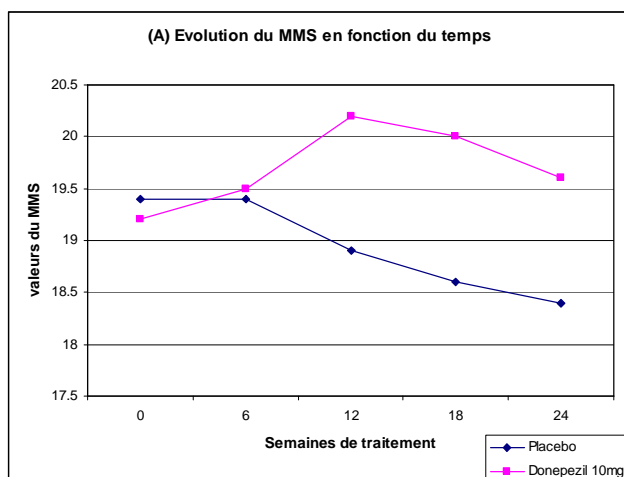
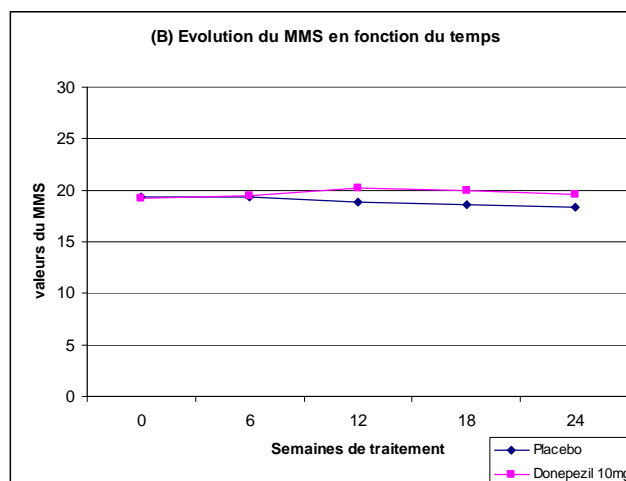


Figure 2 : Echelle du MMS complète



Les Figures 3 et 4 montrent les résultats sur l'échelle ADAS-cog avec le même effet visuel tendant à exagérer l'importance des résultats.

Figure 3 : Echelle ADAS-cog tronquée

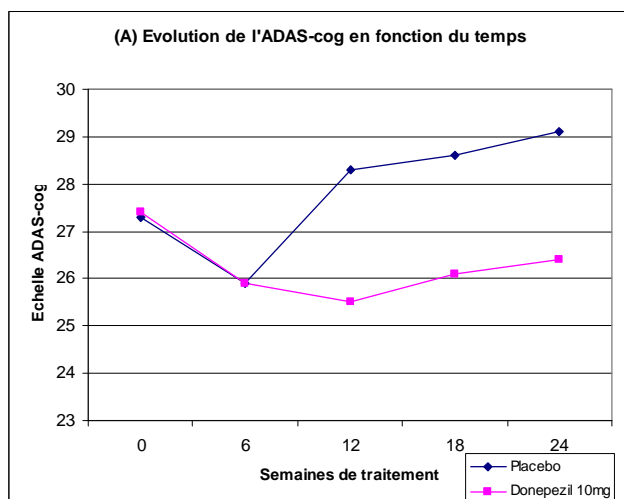
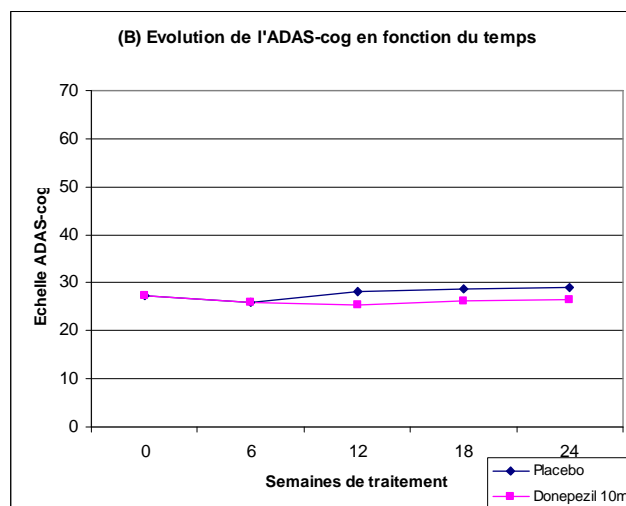


Figure 4 : Echelle ADAS-cog complète



Cette manière de tronquer les échelles de valeurs autour des résultats est également utilisée dans la plupart des études cliniques, pour la présentation des autres échelles psychométriques (CIBIC, etc.), avec le même effet visuel donnant d'avantage d'importance aux résultats.

• Points faibles des études cliniques :

Parmi les principales faiblesses des études évaluant l'efficacité et l'intérêt des anticholinestérasiques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer on peut citer :

- 1) Une très faible différence d'efficacité entre le placebo et le principe actif, associée à une évaluation sur des marqueurs intermédiaires (échelles psychométriques) et non cliniques. Ces éléments ne permettent pas une appréciation objective et mesurée de l'efficacité des anticholinestérasiques dans la pratique courante (en dehors des études).
- 2) Un financement par l'industrie pharmaceutique de la quasi-totalité des études.
- 3) Un nombre relativement restreint d'auteurs publiant les articles, souvent très enthousiastes et optimistes dans l'interprétation des résultats.

Ces points rendent très difficile l'interprétation des résultats des études, ce qui est corroboré par une revue systématique récente publiée dans le BMJ qui relève les nombreuses imperfections et faiblesses des études cliniques randomisées évaluant l'efficacité des anticholinestérasiques. Les auteurs de ce travail concluent à une interprétation des résultats difficile voire discutable (18).

- Divergence dans l'interprétation des résultats des études cliniques :

Il est étonnant de constater qu'à partir des mêmes essais, différentes sociétés savantes (37,38,60) recommandent largement l'utilisation des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer, considérant les résultats statistiquement significatifs des études, alors que la très grande majorité des revues indépendantes et spécialistes de l'analyse critiques des études cliniques (10,11,13,61) estiment que cette famille thérapeutique présente un intérêt très limité, compte tenu de l'absence de résultats cliniques démontrés.

Il peut être utile de noter que les auteurs de guidelines élaborés par les sociétés savantes présentent fréquemment des conflits d'intérêts directs ou indirects avec l'industrie pharmaceutique, ce qui rend d'autant plus difficile l'appréciation objective des recommandations.

- Comparaison entre les médicaments anticholinestérasiques :

Il existe très peu d'études solides comparant les différents anticholinestérasiques entre eux dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. La Cochrane Database of Systematic Reviews n'en a retenu qu'une, comparant le donepezil et la rivastigmine sans différence significative d'efficacité entre les 2 molécules (19). Cette étude montrait cependant un taux d'arrêt de traitement plus important sous rivastigmine, en raison d'effets indésirables.

En comparant les études disponibles (comparaison indirecte), on peut considérer que l'efficacité des 3 anticholinestérasique est comparable. A noter cependant que le donepezil est la molécule la mieux évaluée dans les études cliniques et qu'il bénéficie du recul le plus important. Il représente par conséquent la molécule de référence.

- Patch de rivastigmine :

Un patch de rivastigmine a récemment été introduit sur le marché suisse et international. En comparaison aux comprimés de rivastigmine, cette forme galénique semble présenter moins d'effets indésirables (-12%), en particulier en ce qui concerne les nausées et vomissements (7% versus 23%, respectivement 6% versus 17%), pour une efficacité comparable à la forme *per os* (43). Cependant, les données de la littérature sont encore trop maigres (une seule étude comparative) pour pouvoir tirer des conclusions solides quant à cette forme galénique et les résultats du traitement pharmacologique sur les fonctions cognitives étaient étonnamment bas dans cette étude, en comparaison aux autres travaux effectués sur les anticholinestérasiques (-1.6 points sur l'ADAS-cog et + 0.8 à 1.1 points sur l'échelle du MMS). D'autre part, la forme galénique « patch » présente de nombreux inconvénients tels que décrit dans le bulletin PIJ-medic.info N°13 (absorption variable, oublis fréquents, banalisation, prix élevé, etc.). La rivastigmine représentant une molécule de 2^{ème} intention derrière le donepezil, l'intérêt de la forme patch paraît encore plus limitée.

- Efficacité du traitement après 12 mois :

Si l'on considère les études cliniques disponibles, l'efficacité et l'intérêt des anticholinestérasiques au-delà de 12 mois de traitement sont loin d'être démontrés. A l'exception de l'étude AD2000 (5) indiquant des résultats négatifs (cf. ci-dessus), les autres essais à 2 ou 3 ans que nous avons trouvés (32, 33, 36) étaient des études ouvertes non contrôlées, dont l'interprétation des données étaient souvent discutables et semblaient même parfois en décalage avec les résultats réels.

- Efficacité dans le cadre des démences sévères :

L'efficacité des anticholinestérasiques est avant tout documentée pour les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer. En ce qui concerne les formes sévères, les études sont peu nombreuses, les collectifs de patients étudiés faibles et certains essais sont de qualité discutable. Même si des données récentes (34, 35) semblent indiquer une certaine efficacité des anticholinestérasiques également dans cette population, leur signification clinique paraît encore plus modeste que dans les formes légères à modérées et leur évaluation dans le temps plus limitée. On peut donc considérer que les données cliniques actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation des anticholinestérasiques dans cette indication (niveau de preuve trop faible).

- Risques et effets indésirables des anticholinestérasiques (12-14) :

Dans les études cliniques versus placebo, l'apparition d'effets indésirables est de 10-20% supérieure chez les patients traités. Il s'agit essentiellement de troubles digestifs (nausées, vomissements,

diarrhées) et neurologiques (vertiges, tremblements). Dans les études répertoriées par la Cochrane Database of Systematic Reviews (12), le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables était de 29% sous anticholinestérasique versus 18% sous placebo. Les interactions médicamenteuses fréquentes dans la population traitée tendent à aggraver le risque d'effets indésirables.

Parmi les effets indésirables graves, on peut citer les troubles de la conduction cardiaque (bradycardie, torsades de pointe) dont plusieurs à issue fatale sont décrits dans la littérature, ainsi que les troubles neurologiques tels que parkinsonisme et dystonie. Ces effets indésirables doivent être pris en considération dans la balance « bénéfique(modeste)/risque » du traitement, lors de son instauration, ainsi que dans l'évaluation de la poursuite d'un traitement déjà instauré.

Les effets indésirables sont « dose-dépendants », ce qui conduit certains auteurs de revues indépendantes (13) à recommander la dose d'entretien de 5mg de donepezil, dans la mesure où une dose à 10mg conduit à plus d'effets indésirables pour un gain d'efficacité marginale. Différentes sociétés savantes recommandent en revanche de viser la dose maximale, lorsque celle-ci est tolérée. En considérant ces 2 points de vue, ainsi que les risques d'effets indésirables graves qui peuvent apparaître sur le moyen et long terme, il paraît raisonnable de ne conserver la dose maximale d'anticholinergique que dans les situations où un bénéfice a été constaté, lors de l'augmentation de la dose (de 5 à 10mg pour le donepezil).

En résumé, la Commission des médicaments retient que :

Maladie d'Alzheimer :

- L'efficacité des anticholinestérasiques dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer est statistiquement significative, mais cliniquement très modeste (voire discutable selon certains auteurs) et limitée dans le temps.
- Les résultats des études cliniques ne permettent pas de préciser l'impact réel de ces médicaments sur la qualité de vie des patients et leur entourage. En effet, les essais cliniques disponibles présentent de nombreuses faiblesses, ils évaluent pour la plupart des critères de jugement intermédiaires (échelles psychométriques) et la seule étude randomisée évaluant des critères de morbidité objectifs que nous avons trouvée, présentait des résultats négatifs et était elle-même non dépourvue de faiblesses méthodologiques. D'avantage d'études seraient bienvenues pour évaluer le réel intérêt de ces médicaments pour le patient et son entourage.
- Dans la pratique courante, aucun test fiable et reproductible ne permet d'évaluer facilement l'efficacité du traitement. Par conséquent, l'intérêt d'instaurer et de poursuivre un traitement anticholinestérasique se base le plus souvent des tests simples peu sensibles (MMS) et surtout sur l'impression clinique du médecin, de l'équipe soignante et de l'entourage, en sachant que ces mesures sont en général très subjectives. Cette situation rend d'autant plus pertinente une remise en question régulière du traitement pharmacologique, ainsi que la tentative de fenêtres thérapeutiques.
- Il n'y a pas de différence d'efficacité démontrée entre les 3 anticholinestérasiques commercialisés en Suisse. Le donepezil représente la molécule la mieux évaluée (=> 1^{er} choix thérapeutique).
- En Suisse et dans la plupart des pays d'Europe, seuls les formes légères à modérées sont reconnues comme une indication au traitement anticholinestérasique.
- Les effets indésirables sont doses-dépendants et fréquents. Ils amènent dans environ 30% des situations à un arrêt de traitement. Penser aux effets indésirables graves cardiologiques et neurologiques.
- La posologie de 10mg de donepezil par jour ne devrait être utilisée que dans les situations où un bénéfice supplémentaire a été observé lors du passage de 5 à 10mg.
- Compte tenu du manque de données scientifiques fiables sur le moyen et long terme, ainsi que des effets indésirables et du prix, une réévaluation régulière du traitement devrait être effectuée (tous les 6 à 12 mois) et une fenêtre thérapeutique tentée selon l'évolution clinique. En effet, les études disponibles (5,32) tendent à indiquer que l'arrêt momentané du traitement n'est pas associé à un risque de péjoration irréversible de la cognition (cf. point 4 ci-dessous). Par mesure de sécurité, l'arrêt de traitement devrait être effectué en diminuant progressivement le dosage.
- Les anticholinestérasiques représentent le traitement pharmacologique de référence de la maladie d'Alzheimer, faute de mieux et en attendant le développement de molécules qui démontreront leur efficacité sur des critères de morbidité dans le cadre d'études cliniques solides.

Démence vasculaire :

- Quelques études (39-41) indiquent une efficacité statistiquement significative mais cliniquement très modeste des anticholinestérasiques dans le traitement de la démence vasculaire (amélioration des scores de l'ADAS-cog et du MMS d'environ 3% à 6 mois, résultats contradictoires et discutables sur les échelles d'évaluation globale et celles mesurant les activités de la vie quotidienne).
- Ces résultats sont beaucoup plus modestes et discutables que ceux des études évaluant les anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer (très peu d'études et durée d'évaluation limitée). Cette situation explique l'absence de reconnaissance de cette classe médicamenteuse dans les démences vasculaires, par les autorités d'enregistrement de nombreux pays européens dont la Suisse.
- Il n'existe pas d'études solides comparant les différents anticholinestérasiques entre eux. Selon les données de la Cochrane Database of Systematic Reviews (12), le donepezil représente la molécule la mieux évaluée et la rivastigmine la moins bien étudiée dans cette indication.

Démence à corps de Lewy :

- Les études évaluant les anticholinestérasiques dans la démence à corps de Lewy sont très peu nombreuses. Dans le cadre d'une revue de la Cochrane Database of Systematic Reviews (12) une seule étude de qualité suffisante (42) a été retenue. Cet essai était effectué sur un petit collectif (120 patients) sur une courte durée (20 semaines). Si l'on considère l'analyse des résultats en intention de traiter (ITT), aucun des paramètres évalués (NPI, MMS et CGC-plus) ne montrait de différence significative entre le placebo et le traitement pharmacologique. Ces résultats expliquent l'absence de reconnaissance des anticholinestérasiques dans cette indication, par les autorités d'enregistrement de nombreux pays européens dont la Suisse.
- Bien que certaines similitudes physiopathologiques caractérisent la démence à corps de Lewy et la maladie de Parkinson (corpuscules sphériques éosinophiles dans le cytoplasme cellulaire), la distribution différente des corps de Lewy (tronc cérébral, noyaux gris sous-corticaux, cortex limbique et néocortex pour la première, versus substance noire pour la seconde) ne permet actuellement pas d'extrapoler les résultats des études pharmacologiques effectuées chez les parkinsoniens, aux patients présentant ce type de démence. A noter que ces derniers présentent une sensibilité particulière aux neuroleptiques et que ces derniers doivent être évités.

En résumé, la Commission des médicaments retient que :

Démences vasculaire et à corps de Lewy :

- Les données actuelles de la littérature ne sont pas suffisamment claires et solides pour permettre de recommander l'utilisation des anticholinestérasiques dans les démences vasculaires pures et les démences à corps de Lewy.

2. Quelle est la place de la mémantine dans le traitement des 3 principales formes de démences ?

Les revues indépendantes et bulletins d'agences du médicament consultés pour cette question étaient les suivants : Cochrane Database of Systematic Reviews, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN), La Revue Prescrire, Clinical Evidence, Therapeutics Initiative, Australian Prescriber. Ces 7 références (11-17) largement reconnues au niveau international retenaient globalement les mêmes études contrôlées et randomisées pour leur évaluation (dont les principales sont référencées ci-dessous : 51-56) et présentaient une analyse des résultats comparable. Les études d'enregistrement et de référence obtenues auprès de l'industrie pharmaceutique étaient comprises dans les travaux évalués.

A noter que la littérature semble à première vue très fournie en ce qui concerne la mémantine, mais que la très grande majorité de ces publications ne font que reprendre et réinterpréter les données des quelques études contrôlées et randomisées disponibles.

- Efficacité dans les démences d'Alzheimer modérées à sévères :

Fonctions cognitives : La mémantine semble contribuer à un ralentissement du déclin cognitif de très faible intensité : 3 points de différence entre le placebo et le traitement pharmacologique sur les 100 que compte l'échelle SIB et pas de différence significative sur l'échelle MMS.

Echelle mesurant l'impression clinique globale (CIBIC) : Les résultats sont également en faveur du traitement pharmacologique, mais de manière très modeste (4%) et difficile à apprécier de manière objective.

L'efficacité de la molécule sur les échelles psychométriques mesurant les activités quotidiennes (ADL) et les troubles du comportement (NIP) est encore plus modeste (2%).

Les essais sont peu nombreux et de courte durée (6 mois), ce qui rend encore plus difficile la transposition de ces résultats à la pratique clinique.

Il n'a été trouvé aucune étude solide évaluant l'efficacité de la mémantine sur des critères objectifs de morbidité.

A noter que la revue Cochrane a identifié une étude négative de la mémantine (absence d'effet sur les fonctions cognitives) dont les résultats n'ont jamais été publiés et annoncés par le fabricant que des années plus tard. Plusieurs autres études dont les résultats n'ont jamais été annoncés ont également été identifiées. Le risque est grand qu'il s'agisse d'études négatives.

De manière générale, on constate que les évidences concernant l'utilisation de la mémantine sont beaucoup plus faibles que celles des anticholinestérasiques. Il est par conséquent encore plus difficile d'apprécier de manière objective et mesurée leur utilité dans la pratique clinique.

Au vu des données de la littérature actuellement disponibles, la majorité des consultants des revues consultées (11,13,14,15,16) considèrent l'efficacité de la mémantine comme marginale et d'un intérêt clinique controversé pour le patient et son entourage, hormis dans le cadre d'études cliniques.

- Efficacité dans les démences d'Alzheimer légères à modérées et démences vasculaires :

Dans les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer et dans la démence vasculaire, les études publiées indiquent une efficacité de la mémantine encore plus modeste, voire non statistiquement significative sur certains critères d'évaluation (comportement, activités quotidiennes).

Pour exemple, une analyse de la Cochrane Library relevait 1 point de différence entre le placebo et la mémantine sur les 70 que compte l'échelle ADAS-cog (1.4%) et 0.13 points sur les 7 que compte l'échelle CIBIC-plus dans cette population (forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer).

- Association Donepezil-mémantine :

Une seule étude solide a évalué l'association donepezil + mémantine versus donepezil + placebo dans la démence d'Alzheimer modérée à sévère pendant 6 mois (53). La différence entre les 2 bras était du même ordre que celle observée dans les études versus placebo soit très modeste et difficile à transposer à la pratique clinique : 1.4 points de différence sur les 100 que compte l'échelle SIB, 0.15 points sur les 7 que compte l'échelle CIBIC-plus et 1.4 points sur les 54 que comptait l'échelle ADL.

Ces données cliniques sont par conséquent insuffisantes pour recommander une généralisation de l'utilisation d'un traitement combiné dans la maladie d'Alzheimer (niveau de preuve trop faible).

- Points faibles des études cliniques :

Les faiblesses du dossier d'évaluation de la mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer sont encore plus marquées à celles identifiées dans le cadre des études évaluant les anticholinestérasiques :

- 1) Différence d'efficacité entre le placebo et le principe actif très faible, associée à une évaluation sur des marqueurs intermédiaires (échelles psychométriques) et non cliniques.
- 2) Courte durée des études contrôlées et randomisées (6 mois) et petite taille des collectifs évalués.
- 3) Financement par l'industrie pharmaceutique de la quasi-totalité des études.
- 4) Etude négative non publiée.
- 5) Nombre relativement restreint d'auteurs publiant les articles.
- 6) Aucune étude n'évalue la mémantine en comparaison aux anticholinestérasiques, qui représentent malgré leur efficacité très modeste, le traitement de référence.

Comme c'est le cas pour les anticholinestérasiques, ces points rendent très difficile l'interprétation des résultats des études et l'appréciation objective de l'efficacité de la mémantine dans la pratique courante.

- Divergence dans l'interprétation des résultats des études cliniques :

En ce qui concerne l'intérêt de la mémantine dans la pratique courante, les avis des spécialistes sont encore plus contrastés qu'en ce qui concerne les anticholinestérasiques. Les « partisans » de son utilisation s'appuient sur les résultats statistiquement significatifs des quelques études disponibles, alors que les « sceptiques » estiment que cette molécule présente un intérêt controversé, compte tenu du nombre limité d'études, de l'absence de résultats démontrés sur des critères de morbidité objectifs, d'une efficacité difficilement appréciable et très modeste sur les échelles psychométriques, ainsi que de doutes quant au biais lié à une sélection des études positives par l'industrie pharmaceutique (non publication des études négatives).

- Risques et effets indésirables :

Les effets indésirables sous mémantine sont peu fréquents : sensations vertigineuses (7% versus 2% sous placebo), céphalées (5% versus 2%), fatigue (4% versus 1%) et hallucinations (2% versus 0.7%). Les interactions sont également peu fréquentes et concernent avant tout une association avec d'autres antagonistes du NMDA (amantadine, kétamine, dextrométhorphan).

- La mémantine n'a pas été étudiée dans la démence à corps de Lewy.

En résumé, la Commission des médicaments retient que :

- L'efficacité de la mémantine dans le traitement des formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer est controversée. Elle présente une amélioration statistiquement significative sur certaines échelles psychométriques, mais de manière inconstante et très modeste (2-4%), dans le cadre d'études de courte durée et présentant de nombreuses faiblesses.
- Les résultats des études cliniques ne donnent pas d'indications sur l'impact réel de ce médicament sur la qualité de vie des patients et leur entourage.
- En Suisse et dans la plupart des pays d'Europe, seuls les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer sont reconnues comme une indication de la mémantine.
- Les effets indésirables sont peu fréquents, mais la mémantine étant éliminée par les reins, une adaptation de la posologie est le plus souvent nécessaire chez le patient âgé.
- Dans la pratique courante, aucun test fiable et reproductible ne permet d'évaluer l'efficacité du traitement. Par conséquent, l'intérêt de poursuivre un traitement de mémantine se base le plus souvent sur l'impression clinique du médecin, de l'équipe soignante et/ou de l'entourage du patient, en sachant que ces mesures sont en général très subjectives. Cette situation rend d'autant plus important une remise en question régulière du traitement pharmacologique (tous les 6 mois), ainsi que la tentative de fenêtres thérapeutiques. Par mesure de sécurité, l'arrêt de traitement devrait être effectué en diminuant progressivement le dosage.
- Des études contrôlées et randomisées évaluant des critères de morbidité seraient nécessaires pour pouvoir apprécier objectivement l'intérêt de cette molécule dans le traitement de la démence.

3. Quelles sont les indications reconnues (Swissmedic) et remboursées (OFSP) en Suisse ?

- Les anticholinestérasiques (donepezil, galantamine et rivastigmine) ne sont autorisés en Suisse que dans l'indication « traitement symptomatique de la démence de type Alzheimer dans ses formes légères à modérées » (à l'exception de la rivastigmine qui bénéficie d'une indication dans la maladie de Parkinson : voir ci-dessous). Leur prise en charge par l'assurance de base ou le forfait hospitalier fait l'objet de limitations : le bénéfice du traitement doit être régulièrement évalué (3 mois après le début du traitement, puis tous les 6 mois) et stoppé si l'efficacité est jugée insuffisante ou si les valeurs de MMS sont inférieures à 10.
- La mémantine n'est autorisée que dans l'indication « traitement symptomatique des patients atteints de la maladie d'Alzheimer de forme modérée à sévère ($2 < \text{MMSE} < 20$) ». Sa prise en charge par l'assurance de base ou le forfait hospitalier fait également l'objet de limitations : le bénéfice du traitement doit être régulièrement évalué (3 mois après le début du traitement, puis tous les 6 mois) et stoppé si l'efficacité est jugée insuffisante ou si les valeurs de MMS sont inférieures à 3.
- La rivastigmine est actuellement le seul anticholinestérasique autorisé dans le traitement des démences légères à modérées associées à une maladie de Parkinson (voir également le point 6).
- Ni les anticholinestérasiques, ni la mémantine ne sont autorisés (Swissmedic) dans le traitement des démences vasculaires et à corps de Lewy.

4. Quelle est la durée optimale du traitement médicamenteux ?

Anticholinestérasiques :

Les études cliniques disponibles indiquent une efficacité des anticholinestérasiques très modeste, sur une période d'évaluation limitée (1 année). Par conséquent, les nombreux effets indésirables inhérents à ces traitements et leur coût justifient une réévaluation régulière du traitement, comme le recommandent Swissmedic et l'OFSP. Malheureusement, dans la pratique il n'existe pas de test objectif permettant d'évaluer l'efficacité des anticholinestérasiques et son évolution au cours du temps. Dans ce cadre, une fenêtre thérapeutique représente un moyen simple et relativement fiable de mesurer l'intérêt de poursuivre le traitement médicamenteux. Les quelques études disponibles permettant d'estimer les effets d'un arrêt temporaire des anticholinestérasiques n'indiquent pas une accélération de la détérioration des fonctions cognitives ou des autres symptômes de la maladie (5,32,62).

Mémantine :

Les études cliniques disponibles sont de trop petite taille et de durée trop courte pour permettre de déterminer l'effet du médicament sur le moyen et long terme (au-delà de 6 mois). Comme pour les anticholinestérasiques, les recommandations de Swissmedic et de l'OFSP semblent donc raisonnables, à savoir une réévaluation tous les 6 mois de la balance bénéfique/risque/coût. A noter qu'aucune étude solide ne justifie la poursuite d'un traitement de mémantine au-delà de 12 mois.

Compte tenu de ces éléments, la Commission des médicaments recommande de

- Réévaluer le traitement pharmacologique tous les 6-12 mois et tenter une fenêtre thérapeutique, en arrêtant progressivement le traitement (5mg de donepezil ou mémantine pendant 1-2 semaines puis stop) et en évaluant les effets du changement sur une période de 2-6 semaines.
- Si l'état du patient se péjore rapidement, en considérant le seul moyen de mesure que représente une évaluation subjective des symptômes de la maladie (voire un test MMS), le traitement médicamenteux peut être réintroduit pour une durée de 6-12 mois.

5. Quel est le traitement de référence des troubles non cognitifs associés à la démence (agitation, agressivité, hallucination, anxiété, etc.) ?

Les revues indépendantes consultés pour cette question étaient la Cochrane Database of Systematic Reviews et la revue Australian Prescriber (12,14), qui retenaient globalement les mêmes données de la littérature et présentaient une analyse des résultats comparable. Une étude publiée très récemment dans le New England Journal of Medicine a également été prise en considération (44). A noter que la littérature médicale est très pauvre sur ce sujet.

- Approche non pharmacologique :

- En 1^{ère} intention, le traitement des troubles du comportement chez les patients démentifiés fait appel à une approche non pharmacologique telle que « structuration de l'environnement psychosocial », « formation de l'entourage et des soignants », « alimentation adéquate », etc.
- Dans le cadre de troubles non cognitifs associés à la démence, la recherche de pathologies sous-jacentes (infections), de certains médicaments à risque (en particulier les substances anticholinergiques : antidépresseurs tricycliques, spasmolytiques urinaires, certains antiparkinsonniens, etc.) et de syndromes douloureux non diagnostiqués doit également être considérée.
- Des approches non pharmacologiques (programmes d'activités, musicothérapie, luminothérapie, etc.) ont également été tentées avec un certain succès, mais leur évaluation reste encore peu documentée. Elles présentent cependant l'avantage de n'avoir en principe pas d'effets indésirables.

- Neuroleptiques :

- Les neuroleptiques atypiques (risperdone, olanzapine, etc.) et typiques (haloperidol, levopromazine, etc.) représentent les médicaments les mieux documentés dans le traitement des troubles du comportement (de type agitation, agressivité, hallucination) associés à la maladie d'Alzheimer.
- Parmi les neuroleptiques atypiques, la risperdone (Risperdal) à faible dose (de 0.25mg à 1-2mg/j) est la molécule la mieux évaluée dans cette indication et la seule autorisée par Swissmedic. Une étude récente, intéressante par son design (évaluation des arrêts de traitement plutôt que des seules échelles psychométriques), indique un taux d'arrêt de traitement comparable entre les 4 bras étudiés (risperdone, olanzapine (Zyprexa), quetapine (Seroquel) et placebo) : 80% d'arrêt de traitement après 5-8 semaines en raison d'une efficacité insuffisante ou d'effets indésirables. Dans le groupe placebo, le taux d'arrêt lié à une efficacité insuffisante du traitement était logiquement plus important que dans les 3 groupes avec neuroleptique, dans lesquels l'arrêt de traitement était plus fréquemment lié à des effets indésirables (45). Dans cette étude, la risperdone et l'olanzapine semblaient un peu plus efficaces que la quetapine.
- Cependant, différents cas reports et études observationnelles indiquent que les neuroleptiques exposent à un risque augmenté d'AVC dans cette population. Par conséquent, une utilisation prudente des neuroleptiques chez les patients déments est recommandée, ainsi qu'une réévaluation régulière de la poursuite du traitement : réévaluation tout les 1-2 mois et, si possible, tentative d'arrêt de traitement. Celui-ci n'est le plus souvent pas accompagné d'une péjoration des symptômes (61).
- Le traitement pharmacologique le mieux évalué des états aigus d'agitation reste l'haloperidol à dose de 1-2mg en i.m.
- Chez les patients présentant une démence à corps de Lewy, les neuroleptiques devraient être évités dans la mesure où ils sont le plus souvent mal tolérés (sensibilité accrue aux effets indésirables extrapyramidaux).

- Anticholinestérasiques :

L'efficacité des anticholinestérasiques dans le traitement des troubles non cognitifs associés à la démence est controversée. Si certaines données de la littérature, issues le plus souvent d'analyses secondaires d'études cliniques, indiquent une modeste efficacité des anticholinestérasiques dans les troubles du comportement des patients démentifiés (46), une étude très récente dont le « design » est beaucoup plus solide n'indique pas de différence statistiquement significative entre le donepezil et le placebo dans le traitement des agitations et autres troubles du comportement (mesurées à l'aide des échelles psychométriques NIP et CMAI) (44).

- Mémantine :

L'efficacité de la mémantine dans le traitement des troubles non cognitifs associés à la démence est également controversée. Certaines données de la littérature, issues elles aussi d'analyses secondaires

d'études cliniques, indiquent une efficacité très modeste sur les échelles psychométriques concernées (env. 2% sur échelle NIP), mais la signification clinique de cette différence est loin d'être démontrée. Des études cliniques solides seraient nécessaires pour apprécier objectivement l'efficacité de la mémantine dans cette indication.

- **Benzodiazépines :**

Les benzodiazépines et autres sédatifs analogues (Zolpidem, Distraneurin, etc.) devraient être évités autant que possible chez les patients démentifiés dans la mesure où ils accroissent le risque de confusion et péjore les fonctions cognitives (surtout la mémoire). Si une benzodiazépine est néanmoins nécessaire dans une situation bien particulière (par exemple anxiété sévère), la durée du traitement devrait être limitée (2 semaines).

Compte tenu de ces éléments, la Commission des médicaments recommande dans la prise en charge des troubles non cognitifs associés à la démence :

- 1^{ère} intention : approche non pharmacologique
- 2^{ème} intention : un traitement neuroleptique (sauf dans le cadre des démences à corps de Lewy), à la dose la plus faible possible et le plus court possible. Un traitement de risperidone initié avec 0,25mg/j représente une des options les mieux étudiées.
- Eviter les benzodiazépines et autres sédatifs analogues (Zolpidem, Distraneurin, etc.)

6. Les anticholinestérasiques sont-ils efficaces dans le traitement de la démence liée à la maladie de Parkinson ?

- Si l'on considère les données de la littérature, une seule étude solide peut être retenue pour évaluer cette question (47). Il s'agit d'un essai randomisé et contrôlé, effectué sur un collectif de 541 patients et financé par le fabricant de la rivastigmine (Exelon). Les résultats montrent qu'en comparaison au placebo, cette molécule, utilisée pendant 24 semaines chez des patients parkinsoniens présentant une démence légère à modérée, diminuait de 2.8 points (4%) le score mesuré à l'aide de l'échelle ADAS-cog et de 1 point (3%) l'échelle MMS (fonctions cognitives). En ce qui concerne l'échelle CGIC mesurant l'impression clinique globale, la différence était de 0.5 points (7%) entre le traitement pharmacologique et le placebo. Les effets indésirables étaient logiquement plus fréquents dans le groupe traité avec 18% de nausées, 15% de vomissements et 6% de tremblements supplémentaires par rapport au groupe placebo. D'autre part, le taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables était également plus important sous rivastigmine que sous placebo (17% des patients versus 8%).
- L'efficacité de la rivastigmine dans cette population correspond globalement à celle observée dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. Comme pour celle-ci, les résultats d'étude sont très modestes, difficiles à interpréter et limités dans le temps. Il est en effet difficile d'apprécier de manière objective et mesurée, l'efficacité clinique dans la pratique courante, d'une molécule évaluée dans une seule étude de courte durée, indiquant une amélioration minime sur les seules échelles psychométriques (absence d'évaluation de critères de morbidités objectifs).
- Chez les parkinsoniens, les anticholinergiques présentent en général un effet favorable sur les symptômes de la maladie (bien que surtout limité aux troubles moteurs). Utiliser chez ces patients un cholinergique qui augmente les quantités d'acétylcholine cérébrale est donc délicat et discutable sur le plan théorique. En effet, les anticholinestérasiques sont connus pour aggraver les syndromes parkinsoniens (50) comme en témoigne les données de l'étude décrite ci-dessus (47), où une augmentation de 12% des symptômes parkinsoniens était constatée.
- Comme c'est également le cas en ce qui concerne le traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer, les avis des experts sont très contrastés, illustrant la difficulté à interpréter les résultats de la seule étude clinique solide disponible. Si certains considèrent que la rivastigmine entraîne d'avantage d'effets indésirables que d'amélioration clinique tangible (48), d'autres estiment en revanche que les résultats de l'étude clinique sont prometteurs et recommandent son utilisation (49).
- Actuellement en Suisse, la rivastigmine sous forme de comprimés est le seul anticholinestérasique autorisé dans l'indication « démence liée à la maladie de Parkinson ».

- Dans le cadre de symptômes évoquant une démence chez un patient atteint de maladie de Parkinson, il est important d'évaluer la piste médicamenteuse comme facteur déclenchant (49). En effet, il existe de nombreuses molécules pharmacologiques pouvant occasionner ou potentialiser un état confusionnel, un délirium ou des symptômes neuropsychiatriques (agonistes dopaminergiques et levodopa, anticholinergiques, neuroleptiques, benzodiazépines, opiacées, antidépresseurs, antibiotiques, etc.).

En résumé, la Commission des médicaments retient que :

- Le seul anticholinestérasique évalué dans le cadre d'une étude de « design » solide dans la démence liée à la maladie de Parkinson est la rivastigmine.
- Il est important de mettre en perspective l'efficacité modeste de la rivastigmine chez le patient parkinsonien (3-4% d'amélioration sur les fonctions cognitives et 7% sur l'impression clinique globale) et les effets indésirables auxquels elle expose (18% de nausées, 15% de vomissements et 12% symptômes parkinsoniens dont 6% de tremblements).
- Par conséquent, son utilisation n'est recommandée que dans des situations bien pesées où l'intérêt du traitement pourrait dépasser ses effets indésirables, en contrôlant l'efficacité sur les symptômes cognitifs et la péjoration des symptômes parkinsoniens. L'intérêt de poursuivre le traitement devrait être réévalué au minimum tous les 6 mois.

7. Quelle est la place des autres médicaments dans le traitement de la démence ?

Ginkgo biloba (Symfona, etc.) (12,13,16) :

Les données de la littérature concernant le Ginkgo biloba dans la prévention ou le traitement des démences et déficits cognitifs légers sont contradictoires et de faible niveau de preuve. Les échelles psychométriques utilisées sont nombreuses et hétérogènes. Elles ne correspondent souvent pas aux échelles reconnues utilisées pour l'évaluation des anticholinestérasiques et les résultats des études sont le plus souvent négatifs (absence d'efficacité en comparaison au placebo). Pour exemple, les études retenues par la Cochrane Library et évaluant les fonctions cognitives au moyen de l'échelle ADAS-cog ne trouvaient pas de différences significatives avec le placebo.

Des cas d'hémorragies graves décrits sous Ginkgo biloba incitent à la prudence dans l'utilisation de ce médicament.

A noter que le Ginkgo biloba n'a pas non plus fait la preuve de son efficacité dans le déficit cognitif léger (cf point 8). Deux grandes études sont actuellement en cours en France et aux USA, mais rien n'indique pour l'instant que les résultats seront positifs.

En considérant les éléments ci-dessus, la Commission des médicaments recommande de renoncer à l'utilisation du Ginkgo biloba (voir également le bulletin PIJ-medic.info N°5).

Anti-inflammatoires/corticostéroïdes (16) :

Bien que certaines données de physiopathologie indiquent une composante inflammatoire dans la maladie d'Alzheimer, les études cliniques ne montrent aucune efficacité des AINS et corticostéroïdes dans le traitement de la démence.

Œstrogènes (16) :

Malgré le constat des études épidémiologiques indiquant que la maladie d'Alzheimer est plus fréquente chez les femmes post-ménopausées que dans tout autre sous-groupe de la population, les études cliniques ne montrent aucune efficacité des œstrogènes dans la prévention du déclin cognitif.

Antioxydants (vitamine E, etc.) :

L'efficacité des antioxydants et en particulier de la vitamine E dans la prévention ou le traitement des démences n'a jamais pu être démontrée. Une étude négative de bonne qualité concernant le déficit cognitif léger a été publiée dans le NEJM en 2005 (57).

8. Les patients souffrant d'un déficit cognitif léger (mild cognitive impairment = MCI) peuvent-ils espérer tirer un bénéfice d'un traitement anticholinestérasique ?

Les études cliniques contrôlées et randomisées ayant évalué l'efficacité des anticholinestérasiques dans le déficit cognitif léger (troubles légers dans un ou plusieurs domaines cognitifs, encore mal défini cliniquement et ne remplissant pas les critères diagnostiques d'un syndrome démentiel) n'ont pas permis de montrer une efficacité probantes de ces molécules sur les fonctions cognitives, ainsi que dans le ralentissement de la progression de la maladie (57,58).

En revanche, les risques liés aux anticholinestérasiques dans le déficit cognitif léger semblent bien réels. En effet, dans 2 essais cliniques non publiés, effectués chez plus de 2000 patients sur 2 ans et évaluant l'efficacité de la galantamine (Reminyl) dans cette indication, la mortalité (en particulier cardiovasculaire) était statistiquement augmentée (15 décès dans le groupe traité versus 5 décès dans le groupe placebo) (59).

Conclusion :

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des médicaments recommande de :

1. Bien peser les risques et les bénéfices attendus (efficacité limitée) avant d'instaurer un traitement anticholinestérasique chez un patient présentant une maladie d'Alzheimer légère à modérée. Faute de mieux, les anticholinestérasiques représentent actuellement le traitement de référence dans cette indication.
2. Utiliser le donepezil en 1^{ère} intention, augmenter progressivement la dose et maintenir un dosage à 10mg que si l'efficacité semble supérieure à ce qui prévalait avec 5mg/j ; réévaluer l'utilité du traitement à intervalle régulier (tous les 6 à 12 mois).
3. Surveiller les effets indésirables.
4. Renoncer à un traitement anticholinestérasique chez les patients présentant soit un déficit cognitif léger, soit une démence sévère (MMS<10).
5. Renoncer à un traitement anticholinestérasique chez les patients souffrant une démence vasculaire. Chez les personnes présentant une démence mixte, bien peser la balance risque/bénéfice et utiliser le donepezil si un traitement pharmacologique est envisagé.
6. Renoncer à un traitement anticholinestérasique chez les patients souffrant une démence à corps de Lewy.
7. Bien peser les risques et les bénéfices attendus (efficacité controversée) avant d'instaurer un traitement de mémantine chez un patient présentant une maladie d'Alzheimer modérée à sévère ; réévaluer l'intérêt et l'efficacité du traitement tous les 6 mois.
8. Considérer les neuroleptiques comme un traitement d'efficacité limitée de 2^{ème} intention, après échec de mesure non pharmacologique et éviter les benzodiazépines et autres sédatifs analogues (Zolpidem, Distaneurin, etc.)
9. Chez le parkinsonnien présentant une démence, n'utiliser la rivastigmine que dans des situations bien pesées où l'intérêt du traitement pourrait dépasser ses effets indésirables (contrôle de l'efficacité sur les symptômes cognitifs et d'une potentielle péjoration des symptômes parkinsoniens) ; revoir l'intérêt et l'efficacité du traitement tous les 6 mois.
10. Renoncer à l'utilisation des médicaments à base de Ginkgo biloba (Symfona, etc.).

En considérant les éléments ci-dessus, **la Commission des médicaments ne souhaite pas introduire dans la liste des médicaments la mémantine** (efficacité controversée et utilisation en principe exceptionnelle). Elle ne **souhaite pas non plus introduire un autre anticholinestérasique**, compte tenu de l'efficacité comparable des différentes molécules et du recul plus important dont nous disposons avec le donepezil.

Pour conclure et paraphraser un auteur de la Revue Médicale Suisse, il est bon de se souvenir que la prescription à large échelle des médicaments de la démence, face à des résultats aussi maigres est probablement en partie motivée par le désespoir du corps médical, des soignants, des proches et des patients devant le caractère inéluctable de cette maladie.

Références :

- [1] Liniger S. Démences. *Pharmactuel* 2006 ; (5) : 5-6.
- [2] Méthodologie des essais cliniques dans les démences. *Rev Prescr* 1995 ; 15 : 97
- [3] Les échelles psychométriques dans les démences. *Rev Prescr* 2003 ; 23 : 487
- [4] Rosen WG et al. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356.
- [5] AD2000 collaborative group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease. Randomized double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105.
- [6] Donepezil au long cours: pas d'intérêt dans la maladie d'Alzheimer. *La Revue Prescrire* 2004; 24: 856.
- [7] Arzneimittel zur Behandlung des Alzheimer-Krankheit sind gerechtfertigt. Stähelin HB. *Schweiz Med Forum* 2005; 5: 805.
- [8] Traitement de la maladie d'Alzheimer: une autre lecture. Wasserfallen JB. *Rev Med Suisse* 2005 ; 1 :1993.
- [9] Traitement de la maladie d'Alzheimer: la lecture des cliniciens. Joray S et al. *Rev Med Suisse* 2006 ; 2 :307.
- [10] What now for Alzheimer's disease ? An epidemiological evaluation of the AD2000 trial. Attia J. *Aust Prescr* 2005 ; 28 :134.
- [11] Therapeutics initiative – Evidence Based Drug Therapy. Drugs for Alzheimer's disease. *Therapeutics letter* 2005. www.ti.ubc.ca.
- [12] *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3.
- [13] *La Revue Prescrire* 1998: 403, 780 / 1999: 15 / 2001: 574, 695 / 2003: 485, 534 / 2004: 857, 856 / 2005: 197 / 2006: 668, 809, 824 / 2007: 268, 293, 592, 655, 828.
- [14] *Australian Prescriber* 2001: 100 / 2003: 118 / 2005: 11, 67, 134. www.australianprescriber.com.
- [15] Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care – Clinical guideline 2006. National Institute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk.
- [16] Management of patients with dementia. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006. Edinburgh. www.sign.ac.uk.
- [17] Dementia. Clinical evidence. Ed. BMJ 2006. London UK.
- [18] Kadoszkiewicz H et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331: 321.
- [19] Bullock R et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Current Medical Research and Opinions* 2005 ; 21: 1317.
- [20] Rogers SL et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998 ; 50 : 136.
- [21] Rogers SL et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 1021.
- [22] Burns A et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999 ; 10 : 237.
- [23] Tariot P et al. Age is not a barrier to donepezil treatment of Alzheimer's disease in the long-term care setting. *International Psychogeriatrics* 1999; 11 (suppl 1) : 134.
- [24] Seltzer B et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 2004 ; 61 : 1852.
- [25] Feldman H et al. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden. *Journal of the American Geriatrics Society* 2003 ; 51 : 737.
- [26] Winblad B et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57 : 489.
- [27] Wilcock GK et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000 ; 321 : 1.
- [28] Raskind MA et al. Galantamine in AD: A 6-month randomized placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000 ; 54 : 2261.
- [29] Tariot PN et al. Galantamine USA-10 Study Group. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000 ; 54 : 2269.
- [30] Rösler M et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999 ; 318 : 633.
- [31] Corey-Bloom J et al. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Ger Psychopharmacology* 1998 ; 1 : 55.
- [32] Doody RS et al. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58 : 427.
- [33] Winblad B et al. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21 : 353.
- [34] Winblad B et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006 ; 367 : 1057.
- [35] Black SE et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007 ; 69 : 459.
- [36] Geldmacher DS et al. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 937.
- [37] Alzheimer Forum Suisse. Consensus sur le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de démence en Suisse. *Forum Med Suisse* 2008 ; 8 : 144.
- [38] Doody RS et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154.
- [39] Black S et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia. Positive results of a 24-week multicenter international randomized placebo controlled trial. *Stroke* 2003; 34: 2323.
- [40] Wilkinson D et al. Donepezil in vascular dementia. A randomized placebo controlled study. *Neurology* 2003; 61: 479.
- [41] Small G et al. Galantamine in the treatment of cognitive decline in patients with vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *CNS drugs* 2003; 17:905.
- [42] McKeith I et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031.
- [43] Winbald et al. A 6-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease – rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22; 456.
- [44] Howard RJ et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1382.
- [45] Schneider LS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 1525.

- [46] Trinh NH et al. Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms and Functional Impairment in Alzheimer Disease: a Meta-analysis. JAMA. 2003;289:210.
- [47] Emre M et al. Rivastigmine for the dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 2004; 351: 2509.
- [48] Rivastigmine: démence et maladie de Parkinson: non merci. La Revue Prescrire 2006 ; 26 : 809.
- [49] Bassetti CL et al. Définition, diagnostic et prise en charge de la démence de la maladie de Parkinson: recommandations du groupe Suisse d'étude de la démence de la maladie de Parkinson. Archives suisses de neurologie et de psychiatrie 2007 ; 158 : 166 (www.asnp.ch).
- [50] Anticholinestérasiques : tremblements et aggravation de symptômes parkinsonniens. La Revue Prescrire 2006 ; 26 : 824.
- [51] Reisberg B et al. Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2003; 348: 1333.
- [52] Doody R et al. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;18 :227.
- [53] Tariot P et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer Disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. JAMA 2004;291:317.
- [54] Gortelmeyer R et al. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study. Arzneimittelforschung 1992; 42: 904.
- [55] Peskind ER et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease : a 24-week randomized controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14: 704.
- [56] Orgogozo JM et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomised, placebo-controlled trial (MMM300 Trial Group). Stroke 2002;33:1834.
- [57] Peterson RC et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med 2005; 352: 2379.
- [58] Salloway S et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. Neurology 2004; 63: 651.
- [59] Galantamine : mortalité accrue. La Revue Prescrire 2005; 25: 197.
- [60] Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Haute Autorité de Santé, France, 2008 (www.has-sante.fr).
- [61] Drugs used in dementia in the elderly. NPS News 2008: N°59 (www.nps.org.au).
- [62] Lee J et al. The use of a cholinesterase inhibitor review committee in long-term care. J Am Med Dir Assoc 2007; 8: 243.

JW et GG

Informations concernant le projet « Sécurité du traitement médicamenteux en milieu institutionnel »

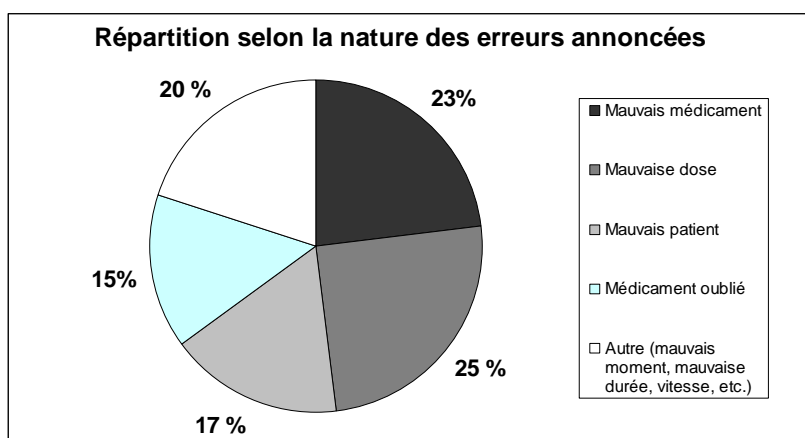
Incidents médicamenteux

- **Incidents annoncés de mai 2006 à fin octobre 2008**

228 annonces d'incidents sont parvenues à la PIJ au 30 octobre 2008. En les classant selon les étapes du circuit du médicament à l'origine de l'erreur ou du risque d'erreur, on constate la répartition suivantes :

Etapes	Pourcentage des annonces
Prescription	16%
Retranscription	9%
Livraison et préparation	34%
Administration	41%

Si l'on considère l'ensemble des incidents annoncés, la majorité avait pour sujet soit un mauvais médicament (23%), une mauvaise dose (25%), un mauvais patient (17%) ou un médicament oublié (15%).



- **Décisions de la ComMed pour diminuer les erreurs liées à l'étape de retranscription suite aux problématiques soulevées par le groupe de travail « Risque médicamenteux ».**

Le groupe de travail « risque médicamenteux » a analysé dans le cadre de sa dernière réunion les incidents liés à l'étape de retranscription. Les pistes d'amélioration sont les suivantes :

- 1) Sensibilisation des soignants au risque médicamenteux (mise en place d'un cours sur les incidents médicamenteux et encouragement des ICUS à y envoyer leur collègues)
- 2) Souhait du groupe de travail « risque médicamenteux » d'être consulté (voire intégré) par les groupes de travail actifs dans l'élaboration des documents du dossier de soins et les projets de dossier informatisé, dans le but d'y intégrer la problématique des erreurs médicamenteuses.

MB