

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

La place des inhibiteurs de cholinestérases dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Auteur : Oumelbanine Ouarrad

Promoteur : Pr. Emmanuel Hermans

Année académique 2019-2020

Master en sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée

Remerciements

Je tiens à remercier mon promoteur, le Pr. Emmanuel Hermans, pour ses conseils et pour l'expertise qu'il a apporté à ce travail.

J'adresse également ma reconnaissance à l'ensemble du corps professoral de l'Université Catholique de Louvain pour m'avoir permis de disposer des outils nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

Enfin, je remercie les membres de ma famille et mes amis pour leur disponibilité, leur soutien et leurs encouragements.

Attestation de non plagiat

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Tables des matières

Abréviations	7
1. Objectifs.....	8
2. Méthodologie	9
3. Introduction.....	10
3.1 Notions d'épidémiologie	10
3.2 La maladie d'Alzheimer : physiopathologie	10
3.2.1 Dépôt de plaque β -amyloïde.....	11
3.2.2 Protéine Tau	13
3.2.3 Inflammation	14
3.2.4 L'hypothèse cholinergique	15
3.3 Critères de diagnostic de la MA.....	17
3.3.1. Symptômes.....	17
3.3.2. Les différentes phases de la MA.....	18
3.3.3. Facteurs de risques.....	20
3.4. Traitements	20
3.4.1. Mécanisme d'action de la mémantine	21
3.4.2. Mécanisme d'action des inhibiteurs de cholinestérases	22
3.4.3. Caractéristiques des inhibiteurs de cholinestérases	23
3.4.3.1. <i>Donépézil</i>	23
3.4.3.2. <i>Galantamine</i>	23
3.4.3.3. <i>Rivastigmine</i>	24
3.4.4. Effets indésirables des IChEs	24
3.4.5. Contre-indications	25
3.4.6. Interactions médicamenteuses	25
4. Efficacité des Inhibiteurs de cholinestérases	26
4.1 Définition	26
4.2 Folia pharmacotherapeutica	26
4.3 Revue systématique Cochrane	26
4.4 Etude DOMNO-AD	28
4.5 Minerva	28
4.6 Méta-analyse de l'International Journal of Geriatric Psychiatry.....	29
4.7 Recommandations concernant les IChEs en Belgique, en France et au Royaume -Uni.....	31
4.7.1 Recommandations belges	31

4.7.2	Recommandations françaises.....	32
4.7.3	Recommandations anglaises	32
5.	Relation coût –efficacité des IChEs	33
5.1	Statut de remboursement.....	33
5.1.1	Remboursement en Belgique	33
5.1.2	Remboursement en France	34
5.1.3	Remboursement au Royaume-Uni	34
5.2	Evaluation pharmacoéconomique	34
5.2.1	Impact économique pour les aidants	34
5.2.2	Comorbidités des patients	35
5.2.3	Revue systématique et modèle économique de la NIHR	36
5.2.4	Revue systématique évaluant les options thérapeutiques de la MA.....	38
5.2.5	Avis du centre fédéral d’expertise des soins de santé (KCE).....	40
6.	Stratification des patients	41
6.1	Le sexe des patients	41
6.2	L’âge	42
7.	Discussion et conclusion.....	44
8.	Bibliographie.....	46

Abréviations

Ach: Acétylcholine

AChE: Acétylcholinestérase

ADAS-Cog: The cognitive scale of the Alzheimer's Disease and Associated Disorders Scale

BuChE: Butyrylcholinestérase

BPCO: Bronchopneumopathie chronique obstructive

CIBIC Plus: Clinician's Interview-Based Impression of Change scale

DICP: domaine intracellulaire de la PPA

DSM-IV: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 4^{ème} édition

HAS: Haute Autorité de Santé

IChEs: Inhibiteurs de cholinestérases

KCE: centre fédéral d'expertise des soins de santé

MA: Maladie d'Alzheimer

MMSE : Mini-Mental State Examination

NBM: noyau basal de Meynert

NHS: National Health Service

NPI : Neuropsychiatric Inventory

OMS : organisation mondiale de la santé

PPA : Protéine précurseur de la protéine β -amyloïde

RCEI : Ratio coût-efficacité incrémentiel

RCT : Etude randomisée contrôlée

SNC : Système nerveux central

1. Objectifs

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie qui touche majoritairement les personnes âgées de plus de 65 ans. L'espérance de vie ne cessant d'augmenter de nombreux nouveaux cas sont prédits dans les années à venir. L'OMS estime que d'ici 2050, 131,5 millions de patients seront touchés par une forme de démence et 60 à 70% de ces cas seront dus à la MA.(M. Prince, 2015)

Cependant, il n'existe qu'un panel limité de molécules pour le traitement de la MA. Les inhibiteurs de cholinestérases représentent le traitement disponible actuellement. Cependant l'efficacité de ces molécules est régulièrement remise en question. Il serait alors intéressant de se pencher sur la question de l'efficacité des inhibiteurs de cholinestérases.

De plus cette question relève également d'un enjeu économique. En effet, la relation coût-efficacité a été remise en question à de nombreuses reprises par les différentes guidances européennes au vu des résultats d'études mettant en évidence une action peu convaincante de ces traitements. Dès lors, le statut de remboursement de ces molécules est affecté.

Dans un premier temps, ce mémoire va aborder le débat sur l'efficacité des traitements de la MA ainsi que l'enjeu économique qui en découle. Est-ce que les inhibiteurs de cholinestérases doivent encore être utilisés dans ce contexte ?

Dans un second temps, il convient de s'interroger sur une possible stratification des patients en fonction de la réponse attendue au traitement.

Ainsi, en fonction des sous-groupes pouvant être établis, les inhibiteurs de cholinestérases joueraient un rôle bénéfique dans la prise en charge de la MA.

➔ *La place des inhibiteurs de cholinestérases dans le traitement de la MA.*

2. Méthodologie

La recherche a débuté sur la base de données Pubmed, en utilisant les mots-clés (termes Mesh) suivant: *Alzheimer disease, Cholinesterase inhibitors, adverse events, donépézil, galantamine, rivastigmine, Alzheimer disease, cholinesterase inhibitors/ economics, cholinesterase inhibitors/ therapeutic use, Cost-Benefit Analysis*.

Les articles sont retenus sur base de leur titre et de leur résumé. Dans la mesure du possible, les articles les plus récents sont privilégiés.

Ensuite, les filtres *Review* et *Meta-Analysis* sont sélectionnés. En effet, en ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité ainsi que la relation coût-efficacité, les revues systématiques ainsi que les méta-analyses ont été préférées. Cela afin de me baser sur des travaux reprenant tous les résultats disponibles et donc d'éviter les biais. De plus il s'agit de sources se retrouvant au sommet de la hiérarchie des preuves appuyant à nouveau leur fiabilité.

La recherche a été poursuivie dans la base de données Cochrane avec comme mots-clés : *Alzheimer*. La revue Prescrire ainsi que la base de données Minerva ont été consultées afin d'obtenir des avis critiques. Les différentes recommandations ont été retrouvées via le moteur Trip Database et via l'accès aux plateformes NICE, HAS, INAMI.

3. Introduction

3.1 Notions d'épidémiologie

En 2015, le rapport de l'OMS fait état des estimations quant à l'incidence et la prévalence de la MA. Il en ressort qu'au vu du vieillissement progressif de la population mondiale, le nombre de cas de personnes atteintes de la MA ne cesse d'augmenter.(M. Prince, 2015) La prise en charge des patients atteints représente donc un réel défi de santé public.(Livingston et al., 2017)

Actuellement, 50 millions de personnes sont touchées par une forme de démence au niveau mondiale et la MA est responsable de 60 à 70 % de ces cas, ce qui en fait la cause principale. (OMS)

En ce qui concerne la Belgique, en 2015 la ligue Alzheimer dénombre 100.000 personnes atteintes de la MA. Ce qui équivaut à une personne sur vingt âgée de plus de 65 ans qui est atteinte de la MA et pour les personnes âgées de plus de 85 ans c'est une personne sur trois qui est atteinte.(Alzheimer, 2015)

3.2 La maladie d'Alzheimer : physiopathologie

La démence est un syndrome clinique résultant d'une altération des cellules cérébrales, elle est caractérisée par la perte ou le déclin de la mémoire et des autres aptitudes cognitives (aphasie, apraxie, agnosie). La MA représente la première pathologie responsable de l'apparition de démence chez les patients. Parmi les autres causes, on retrouve les maladies cérébrovasculaires, la démence à corps de Lewy ou encore la démence secondaire à la maladie de Parkinson. (Alzheimer'sAssociation, 2019)

Le cerveau d'un adulte en bonne santé est constitué de 100 milliards de neurones capables de former des connexions appelées synapses. Les signaux sont transmis entre les neurones au niveau des synapses via la libération de neurotransmetteurs. Dans la MA, l'accumulation de protéines Tau dans les neurones empêche l'acheminement de nutriment et molécules

essentielles dans le milieu intra-neuronal contribuant à la mort de ces neurones. S'ajoute à cela l'accumulation de plaques amyloïdes dans le milieu extra-neuronal qui interfère avec le transfert d'informations au niveau des synapses. (Alzheimer's, 2008; Alzheimer's Association, 2019)

La physiopathologie de la MA suscite le débat depuis 1907, l'époque où Alois Alzheimer a mis en évidence les caractéristiques neuropathologiques de la maladie qui sont les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire. Dans le but d'expliquer ces troubles multifactoriels, plusieurs hypothèses ont été avancées : l'hypothèse cholinergique, l'hypothèse β -amyloïde, l'hypothèse Tau et l'hypothèse de l'inflammation. (Kumar, Singh, & Ekavali, 2015)

3.2.1 Dépôt de plaque β -amyloïde

La protéine précurseur de la protéine β -amyloïde (PPA) est une glycoprotéine transmembranaire et elle fait partie des protéines les plus abondantes dans le système nerveux central (SNC). La PPA est clivée par des enzymes appelées sécrétases via deux voies distinctes : la voie non-amyloïdogène et la voie amyloïdogène. (De-Paula, Radanovic, Diniz, & Forlenza, 2012) (*Figure I*)

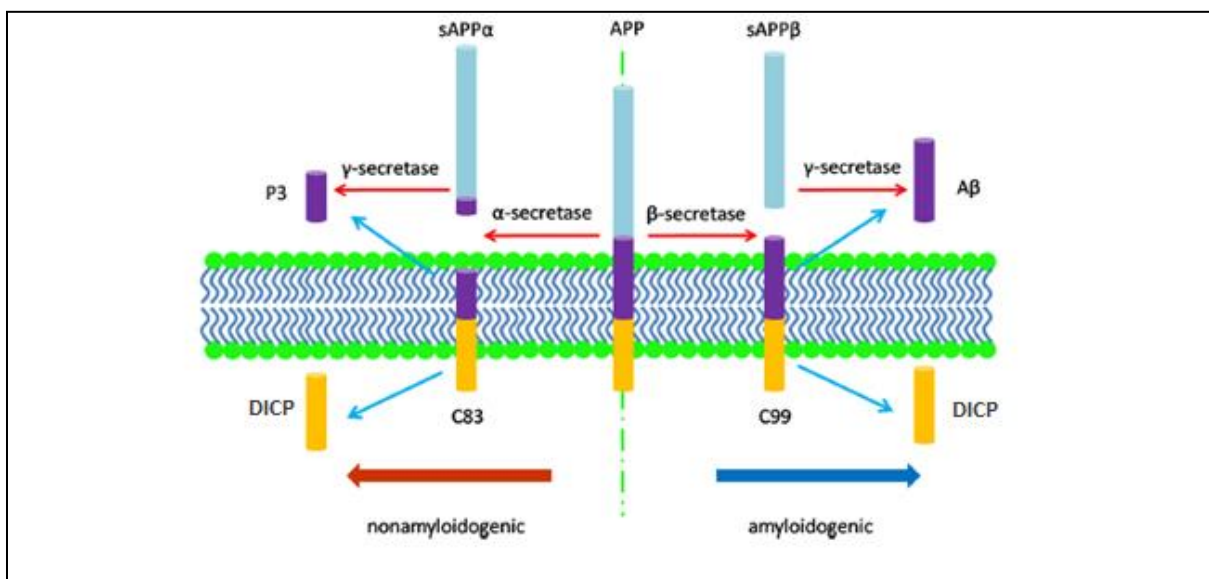


Figure I: la voie amyloïdogène et non-amyloïdogène du clivage de la PPA par les sécrétases. Adapté de (Chen & Mobley, 2019)

Dans la voie non amyloïdogène, c'est l' α -sécrétase qui est chargée de cliver la PPA générant ainsi deux fragments : le fragment N-terminal sAPP α qui est soluble et un fragment C-terminal (C83). Lors de la seconde étape, une γ -sécrétase clive le fragment C83 permettant de produire le domaine intracellulaire de la PPA (DICP) et le peptide P3.

En ce qui concerne la voie amyloïdogène, la PPA est clivée par une β -sécrétase produisant également un fragment N-terminal soluble (sAPP β), plus court que le sAPP α , et un fragment C-terminal (C99). Le second clivage est assuré par la même enzyme que pour la voie non amyloïdogène : la γ -sécrétase. En effet, celle-ci coupe le fragment C99 et libère le DICP et des peptides amyloïdes- β (A β) de différentes tailles.(Chen & Mobley, 2019)

Les peptides A β libérés sous formes de monomères s'agrègent progressivement formant différentes entités : les dimères, les trimères, les oligomères, les protofibrilles et les fibrilles pour finalement aboutir à la formation des plaques amyloïdes. L'hypothèse principale dicte que la formation de cette plaque résulte de l'accumulation extracellulaire de peptides A β .(De-Paula et al., 2012) Cependant, une autre approche suggère que les peptides A β s'agrègeraient dans le milieu intracellulaire causant ainsi la mort neuronale et la formation de la plaque.(Pensalfini et al., 2014)

Les oligomères A β interagissent avec les neurones et les cellules gliales menant à divers processus pathologiques dont : l'activation de cascades pro-inflammatoires, l'augmentation du stress oxydatif, l'augmentation de la phosphorylation de la protéine Tau et l'apoptose des neurones. (De-Paula et al., 2012)

Les peptides A β diffèrent par leur taille et leur séquence en acides aminés, les peptides A β 40 et A β 42 sont les plus abondants au niveau cérébral. Il est rapporté que le peptide A β 42 est le plus susceptible de s'agréger et donc le plus susceptible de mener à des processus pathologiques ce qui en fait le peptide le plus neurotoxique. Par conséquent le peptide A β 42 occupe une place majeure dans la formation des plaques amyloïdes et donc dans la pathogenèse de la MA. (De-Paula et al., 2012)

Les dépôts de plaques amyloïdes se font régionalement et progressivement suivant différentes phases (A, B, C). La phase A désigne des plaques amyloïdes de faible densité qui se déposent majoritairement dans la partie basale du lobe temporal, frontal et occipital. La

phase B correspond à des plaques avec une densité plus importante (moyenne) ; celles-ci sont plutôt localisées dans le cortex (excepté les aires motrices et sensorielles) et touchent également l'hippocampe. La phase C représente les plaques amyloïdes les plus denses ; elles sont retrouvées dans l'ensemble du cortex et de l'hippocampe et touchent également des régions sous-corticales.

Cependant il n'y a pas de corrélation observée entre la phase du dépôt amyloïde et la gravité ou la durée de la démence. (Chen & Mobley, 2019)

3.2.2 Protéine Tau

Dans les neurones, le maintien de la structure neuronale, le transport axonal d'organites ou de vésicules contenant des neurotransmetteurs ainsi que la plasticité neuronale dépendent des microtubules. Ce qui fait de la protéine Tau une composante importante du cytosquelette des neurones. En effet, la stabilité des polymères de tubuline dépend de l'état de phosphorylation de la protéine Tau qui interagit avec l' α et la β tubuline. Rappelons que la protéine Tau permet l'orientation optimale des microtubules dans l'axone. Lors d'une phosphorylation anormale ou une hyperphosphorylation de la protéine Tau, celle-ci ne peut plus se lier correctement à la tubuline ce qui altère la stabilité de la structure des microtubules. Cela va donc affecter le transport axonal et le métabolisme synaptique. Ces altérations sont alors à l'origine de l'effondrement du cytosquelette microtubulaire menant à la mort neuronale. (De-Paula et al., 2012)

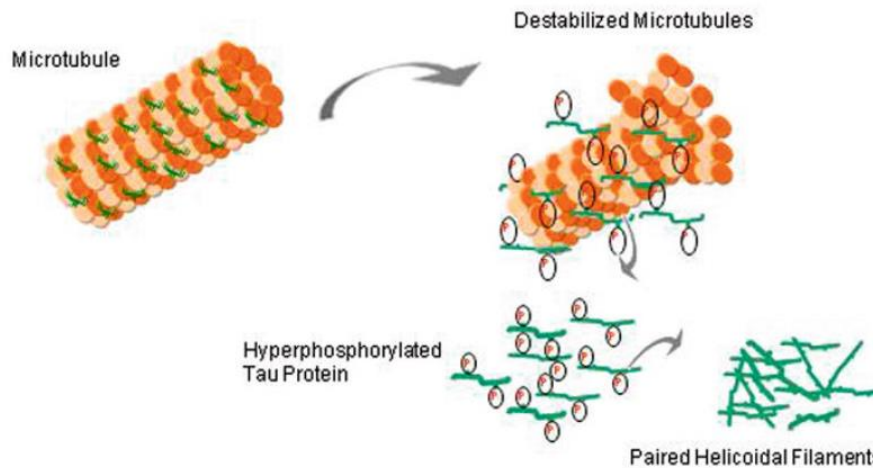


Figure II impact de l'état de phosphorylation de la protéine Tau sur l'assemblage des microtubules (De-Paula et al., 2012)

Dans la MA, on observe une hyperphosphorylation de la protéine Tau qui réduit sa capacité à se lier à la tubuline modifiant alors l'assemblage optimal des microtubules aboutissant à la formation de microtubules non stabilisés et entraînant la production d'enchevêtrements neurofibrillaires résultant en une mort neuronale. (Figure II) (De-Paula et al., 2012)

Il existe une corrélation entre la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires et la progression de la MA. Ainsi, la distribution et la quantité d'enchevêtrements neurofibrillaires sont liées à la durée et la sévérité de l'atteinte de la MA. (Giannakopoulos et al., 2003)

Il en ressort donc que la MA est caractérisée par deux processus : une accumulation extracellulaire de peptides β -amyloïde et une agrégation intracellulaire de protéines Tau hyperphosphorylées.

3.2.3 Inflammation

Ces dernières années il est apparu que l'inflammation jouerait un rôle dans la MA, cependant il n'est pas encore clairement établi si cette inflammation est une cause ou une conséquence de la MA.

Les cellules de la microglie jouent un rôle dans l'homéostasie cérébrale. Ces macrophages du SNC participent aux réactions inflammatoires via la libération de facteurs immuno-modulateurs et assurent l'élimination par phagocytose d'éventuels pathogènes.

Durant la phase pré-symptomatique de la MA, la présence de facteurs pro-inflammatoires active les cellules microgliales qui sécrètent des enzymes protéolytiques, comme la cathepsine B, causant une altération de la fonction synaptique et la mort neuronale. (Ozben & Ozben, 2019)

Il a été démontré que le peptide A β entraîne une activation de la microglie causant la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines induisent à leur tour une phosphorylation de la protéine Tau ainsi qu'une production plus importante de PPA ce qui mène à une augmentation de la production de peptides A β qui sont les premiers maillons de cette chaîne inflammatoire. De plus, l'inflammation est renforcée par la présence de débris cellulaires et de tissus endommagés. (Ozben & Ozben, 2019) (Zhu, Wang, Sun, Schultzberg, & Hjorth, 2018)

Une activation élevée de la microglie aux alentours des plaques amyloïdes ainsi que des taux plus importants des marqueurs de l'inflammation ont été observés dans le cadre de la MA ce qui appuie l'hypothèse de l'implication de l'inflammation dans cette pathologie. (Ozben & Ozben, 2019)

3.2.4 L'hypothèse cholinergique

L'acétylcholine (ACh) est un neurotransmetteur majeur au niveau cérébral. Il est impliqué dans la mémoire, l'apprentissage, la réponse face au stress et les moments d'éveil et de sommeil.

L'acétylcholine transférase catalyse la réaction qui mène à la production de l'acétylcholine à partir de la choline et de l'acétyl Coenzyme A. Une fois l'ACh libérée dans la synapse, elle se lie au récepteur post-synaptique afin de permettre la transmission du signal. L'excès d'ACh dans la fente synaptique est ensuite pris en charge par les cholinestérases qui produisent la choline (recapturée au niveau pré-synaptique) et l'acide acétique. (*Figure III*)

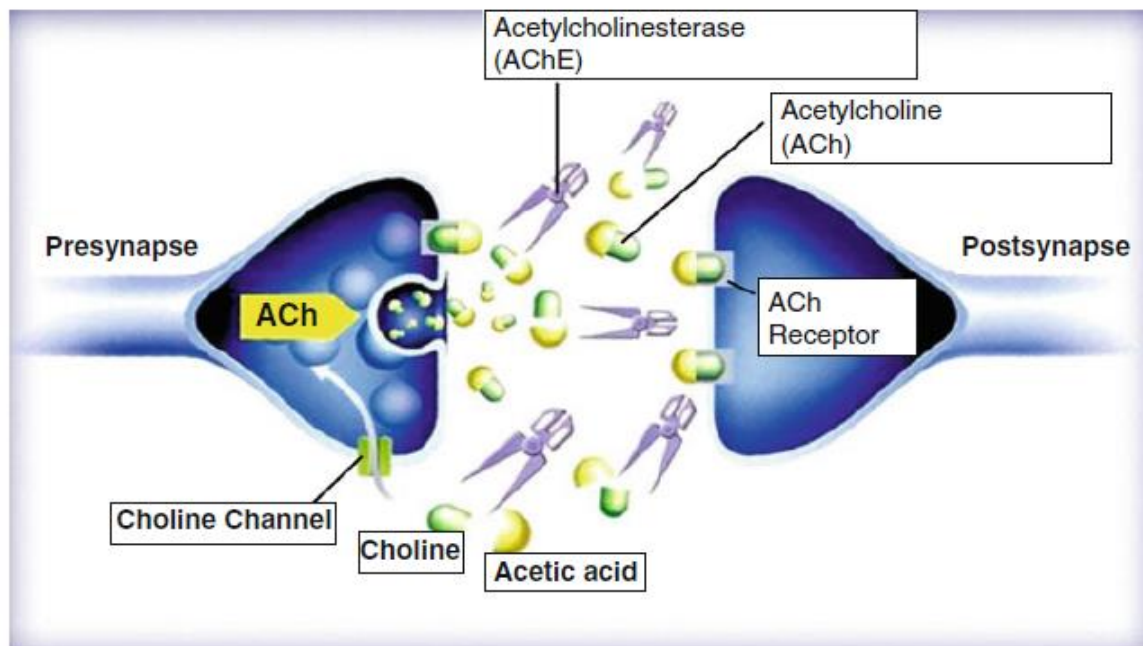


Figure III: Trajet de l'Ach dans la fente synaptique et sa dégradation par l'AChE (Davis, 2016)

L'hypothèse cholinergique a été émise suite à la mise en évidence des structures anatomiques impliquées dans le déficit d'ACh dans la MA. Le noyau basal de Meynert (NBM) est considéré comme la source principale de l'innervation cholinergique du cortex. Le NBM est le site de dégénérescence sévère des neurones cholinergiques. S'ajoute à cela la démonstration que les antagonistes cholinergiques comme l'atropine provoquent de la confusion et de la perte de mémoire mimant ainsi les symptômes retrouvés chez les personnes souffrant de la MA.

Les choline estérases sont divisées en deux types, l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BuChE). Ces enzymes catalysent la réaction de dégradation de l'ACh et représentent des cibles de choix pour l'amélioration des symptômes dans la MA. (Hampel et al., 2018; Stanciu et al., 2019)

Cependant, comme énoncé précédemment, différentes hypothèses participent à la physiopathologie de la MA. Il s'agit d'un trouble multifactoriel qui nécessiterait peut-être une approche visant plusieurs cibles et adaptée au stade de la maladie et au patient.

3.3 Critères de diagnostic de la MA

Les guidelines recommandent une approche systématique qui inclut l'anamnèse recueillie auprès du patient et de la personne qui l'accompagne, une révision de la médication, des tests sanguins, une évaluation cognitive ainsi qu'une imagerie cérébrale. Certains traitements en cours chez le patient, principalement ceux qui ont des propriétés anticholinergiques, pourraient être à l'origine des symptômes cognitifs.(Dubois et al., 2010) C'est le cas notamment des traitements à base d'anticholinergiques utilisés lors de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), de la maladie de Parkinson ou de l'instabilité vésicale (CBIP). Il convient de déterminer, dans ces cas, si les symptômes sont dus à l'apparition d'effets secondaires centraux de ces traitements ou s'il s'agit réellement de la MA. Les tests sanguins permettent de mettre en évidence les cas de démences réversibles telles que celles causées par l'hypothyroïdisme ou les infections.

Le test cognitif le plus répandu est le MMSE « Mini-Mental State Examination ». (Dubois et al., 2010) Il permet suite à une série de questions d'attribuer un score à chaque patient, ce score sera ensuite interprété en prenant en compte des paramètres tels que l'âge et le niveau socio-culturel du patient. (Kalafat, Hugonot-Diener, & Poitrenaud, 2003)

3.3.1. Symptômes

Les premiers symptômes relevés chez les patients lors de la MA sont des difficultés à se souvenir de nouvelles informations. En effet, les altérations cérébrales commencent généralement par toucher les zones du cerveau responsables de la formation des nouveaux souvenirs. Au fur et à mesure de la propagation des altérations cérébrales il apparaît également une confusion, un jugement altéré, une pensée désorganisée, une difficulté à s'exprimer, une désorientation dans le temps et l'espace. Ce qui mène à un comportement inadéquat en société. Lors d'une atteinte plus avancée de la MA, les patients nécessitent une aide pour accomplir les activités quotidiennes telles que se laver, s'habiller ou manger. Dans le stade le plus avancé de la MA, les patients ne reconnaissent plus leurs proches et perdent leur capacité de communication. Ils deviennent alors entièrement dépendants des soins d'une tierce personne ce qui entraîne le plus souvent le placement du patient dans un centre de soins. (Alzheimer's, 2008)

3.3.2. Les différentes phases de la MA

a. La Maladie d'Alzheimer

D'un point de vue diagnostique, on parle de MA dès l'apparition des premiers symptômes cliniques spécifiques et cela englobe les phases de pré-démence et de démence. Le diagnostic confirmé ne peut être posé que suite à l'analyse histopathologique de la biopsie cérébrale et cela ne peut se faire qu'après la mort du patient. Cependant, il est possible de poser un diagnostic (non formel) in-vivo. Celui-ci nécessite la mise en évidence de deux critères : des altérations spécifiques de la mémoire et la présence in vivo de marqueurs de la MA.

Parmi les marqueurs in vivo on retrouve dans le LCR : le peptide β -amyloïde, le taux de protéines Tau total et le taux de protéines Tau phosphorylée. L'imagerie par PET-Scan est utilisée pour détecter la liaison corticale de radioligands et l'IRM permet de visualiser l'atrophie du lobe temporal médian.(Dubois et al., 2010)

b. Le stade prodromique ou de pré-démence

Il s'agit de la phase précoce présentant les premiers symptômes cliniques tels que la perte de mémoire épisodique. Ces symptômes, bien que présents, ne sont pas suffisamment sévères et n'interfèrent donc pas avec les activités quotidiennes du patient. Cette phase précoce est également caractérisée par le fait que les biomarqueurs retrouvés dans le LCR ou la visualisation cérébrale par imagerie confirment la présence de modifications pathologiques spécifiques à la MA.(Dubois et al., 2010)

c. La démence associée à la MA

Il s'agit de la phase où les symptômes cognitifs ont atteints un degré de sévérité plus important de telle sorte qu'ils interfèrent avec les activités quotidiennes et la vie sociale des patients. On parle de démence lorsqu'il y a une altération dans la capacité de mémorisation accompagnée d'au moins une autre atteinte cognitive comme la désorientation spatio-temporelle ou des troubles du rythme circadien.(Dubois et al., 2010)

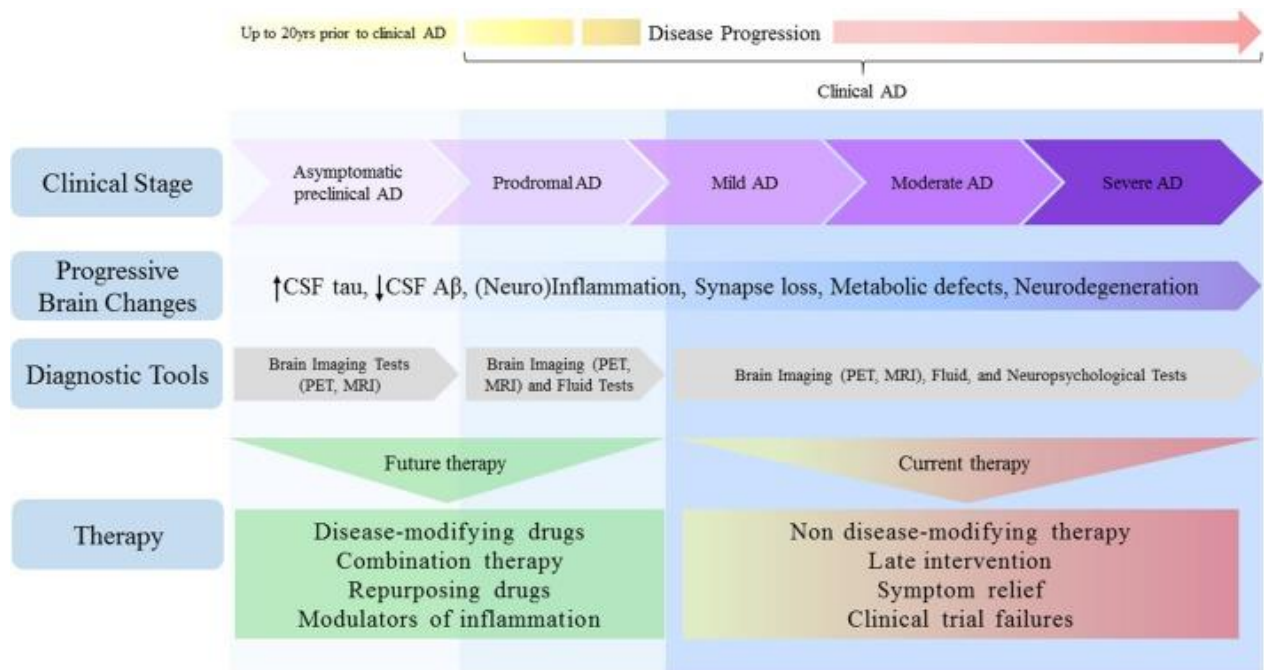


Figure IV visualisation de la progression de la MA .(Frozza, Lourenco, & De Felice, 2018)

La figure ci-dessus (*Figure IV*) reprend l'évolution de la MA au cours du temps et permet de voir la progression entre les différents stades et l'impact que cela aura au niveau du traitement. On observe que la maladie commence déjà à prendre place 20 ans avant l'apparition du stade prodromal. Des études tendent à montrer qu'un diagnostic à un stade aussi précoce permettrait d'envisager d'autres possibilités thérapeutiques qui agiraient sur le développement de la maladie. Ces traitements sont appelés « les médicaments modificateurs de la pathologie ». Ils viseraient à diminuer la production de peptides Aβ ou à augmenter son élimination ceci dans le but d'éviter la formation de plaques amyloïdes. Une autre stratégie propose de viser la modulation de l'inflammation.

Actuellement, le diagnostic a généralement lieu lors de l'apparition des symptômes et donc à un stade plus avancé ce qui implique la mise en place d'un traitement permettant d'améliorer les signes cliniques.(Frozza et al., 2018)

Un outil permettant un diagnostic précoce semble donc essentiel pour une prise en charge optimale de la MA.

3.3.3. Facteurs de risques

L'âge représente le facteur de risque le plus important pour la survenue de la MA. Il a été observé que l'incidence de la MA tend à doubler tous les 5 ans dans la population des patients âgés de plus de 65 ans.(Cummings, Doody, & Clark, 2007)

Des prédispositions génétiques ont également été mises en évidence et impliquent notamment l'apolipoprotéine E (Apo E) décrite comme ayant un rôle dans le transport du cholestérol et le métabolisme lipidique dans le plasma. Il existe un polymorphisme pour cette protéine avec 3 allèles ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) codant chacun pour un isoforme. La présence de l'allèle $\epsilon 4$ codant pour l'isoforme E4 est considérée comme un facteur de risque de la MA. L'Apo E4 est associée à une manifestation précoce ainsi qu'à une progression rapide de la pathologie. En ce qui concerne l'isoforme Apo E2, il est associé à une manifestation de la MA plus tardive.(Hardy, 2006; Hersi et al., 2017)

Certaines pathologies semblent également être associées à la MA c'est le cas notamment du syndrome de Down(Chen & Mobley, 2019), du diabète de type 2 et des pathologies cardiovasculaires.

Enfin le style de vie prend également une part au risque, il a été mis en évidence que la cigarette et la diminution des interactions sociales augmentent le risque de la MA. Alors que l'activité physique et la stimulation cognitive régulière permettraient de réduire ce risque. (Hersi et al., 2017)

3.4. Traitements

Les oligomères A β solubles caractéristiques de la MA seraient principalement impliqués dans la neurodégénérescence ainsi que dans l'altération des fonctions synaptiques, touchant les voies de signalisation glutamatergiques. D'autre part, les peptides A β ont également un rôle dans la diminution de la libération et de la synthèse de l'acétylcholine. Les transmissions glutamatergiques et cholinergiques sont liées au processus physiologique de mémorisation, les modifications pathologiques de ces voies de signalisations peuvent donc être associées aux symptômes cliniques observés lors de la MA. (Parsons, Danysz, Dekundy, & Pulte, 2013)

Ainsi les traitements disponibles actuellement sur le marché comptent quatre molécules : le donépézil, la galantamine et la rivastigmine qui sont des inhibiteurs de cholinestérases (ICHes) et la mémantine qui est un antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergiques. Actuellement, il n'existe pas de traitement permettant de guérir, stopper ou retarder la progression de la MA.(Scheltens et al., 2016)

La recherche et le développement dans le domaine ont amené au moins une vingtaine de molécules jusqu'au stade des études cliniques de phase III réalisées sur des patients atteints de différents stade la MA. Cependant aucune de ces molécules ne s'est avérée efficace en termes de ralentissement de la perte des aptitudes cognitives ou de l'amélioration du comportement général. Ceci explique le faible éventail thérapeutique disponible pour la MA. (Long & Holtzman, 2019)

3.4.1. Mécanisme d'action de la mémantine

La mémantine est indiquée dans le traitement des formes modérées à sévères de la MA. La stimulation faible mais constante du glutamate et des peptides amyloïdes entraîne une diminution du potentiel membranaire ce qui empêche le blocage des récepteurs NMDA par les ions Mg^{2+} menant à une augmentation du flux d'ions Ca^{2+} au niveau post-synaptique. Ainsi, un « bruit de fond » de stimulation au repos est créé.

La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant du récepteur NMDA. Donc, lors de niveaux modérés de stimulation continue, la mémantine exerce son rôle de blocage du récepteur NMDA. Mais lorsqu'une concentration élevée de glutamate est présente transitoirement, la mémantine se dissocie du récepteur permettant une transmission du signal. (*Figure V*)

La mémantine permet donc de réduire le « bruit de fond » pathologique afin de permettre de mieux distinguer les signaux physiologiques.(Parsons et al., 2013)

3.4.2. Mécanisme d'action des inhibiteurs de cholinestérases

Les IChEs sont indiqués dans le traitement de la MA à partir des premiers stades. Les IChEs sont des molécules qui permettent de renforcer la transmission cholinergique. En effet, ils inhibent de manière réversible l'action de l'AChE et de la BuChE qui sont les enzymes chargées d'hydrolyser l'acétylcholine. (Figure V)

L'augmentation des taux d'acétylcholine contribue à soulager les symptômes.(Parsons et al., 2013)

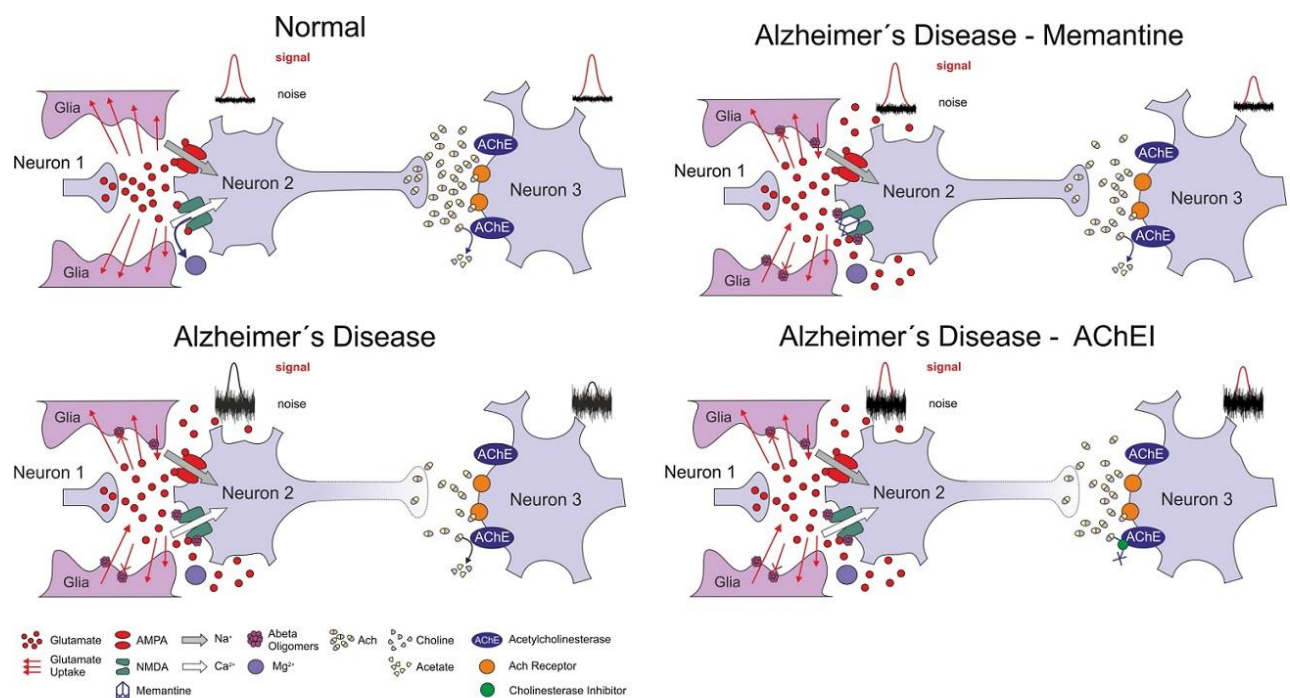


Figure V : mécanisme d'action des IChEs et de la mémantine. Adapté de (Parsons et al., 2013))

L'AChE possède une activité plus importante au niveau du SNC tandis qu'en périphérie c'est la BuChE qui est prédominante. Il existe également une différence en termes de sélectivité : l'AChE est hautement sélective de l'Ach alors que la BuChE est capable d'hydrolyser d'autres molécules endogènes telles que des neuropeptides ou des substances exogènes comme la butyrylcholine et la succinylcholine. (Noetzli & Eap, 2013)

3.4.3. Caractéristiques des inhibiteurs de cholinestérases

<u>Molécules</u>	<u>Isoenzyme inhibée</u>	<u>Posologie</u>	<u>Forme galénique disponible</u>
Chlorhydrate de Donépézil	Acétylcholinestérase	5-10 mg/j en 1 prise	Comprimé pelliculé
Galantamine	Acétylcholinestérase	8-24mg/j en 2 prises 1 prise si comp. à lib. Prolongée	Comprimé à libération prolongée
Hydrogénotartrate de Rivastigmine	Acétylcholinestérase et Butyrylcholinestérase	3-12mg/j en 2 prises 1 dispositif transderm. par jour	Gélules dispositif transdermique

Tableau I : caractéristiques des inhibiteurs de cholinestérases (CBIP)

3.4.3.1. *Donépézil*

Le donépézil (Aricept®) (*Figure VI*) est un inhibiteur non compétitif et réversible de l'AChE. Il présente une biodisponibilité orale atteignant les 100% et un temps de demi-vie ($t_{1/2}$) relativement long de 70h permettant l'administration d'une dose journalière. Au niveau hépatique, le donépézil est métabolisé par les CYP3A4 et les CYP2D6 et est ensuite éliminé par voie rénale.(Noetzli & Eap, 2013)

3.4.3.2. *Galantamine*

La galantamine (Reminyl®) (*Figure VI*) est un inhibiteur réversible compétitif de l'AChE et va également exercer un rôle de modulateur allostérique des récepteurs nicotiniques de l'Ach entraînant une augmentation de l'activité du récepteur en réponse à l'Ach. La biodisponibilité orale atteint également les 100% mais le $t_{1/2}$ aux alentours des 7h est plus court que pour le donépézil. Cela implique une administration deux fois par jour de la dose de galantamine mais une forme à libération prolongée a également été développée permettant une seule administration par jour. Le métabolisme est assuré par les cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 et environ 30% de la galantamine sont retrouvés sous forme inchangés dans les urines. Ce métabolisme est diminué de 60% chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, il est donc nécessaire d'adapter les doses chez ces patients et l'usage de galantamine n'est pas recommandé lors d'une atteinte hépatique sévère. (Noetzli & Eap, 2013)

3.4.3.3. Rivastigmine

La rivastigmine (Exelon®) (*Figure VI*) est décrite comme un inhibiteur pseudoréversible car elle est capable d'induire une inhibition centrale des deux enzymes pendant plusieurs heures. En effet, la rivastigmine forme un lien covalent avec l'enzyme entraînant une inactivation de l'AChE pendant 8,5h et de la BuChE durant 3,5h. Ceci explique le fait que malgré le temps de demi-vie court (1-2h) de la molécule, son action inhibitrice persiste plus longtemps. La rivastigmine est rapidement et totalement absorbée mais celle-ci ne peut être éliminée que de manière limitée par l'organisme. Ainsi, elle présente une pharmacocinétique non linéaire. Une formulation à libération continue (patch) a été développée afin d'améliorer la compliance et de réduire les fluctuations de concentrations. (Noetzli & Eap, 2013)

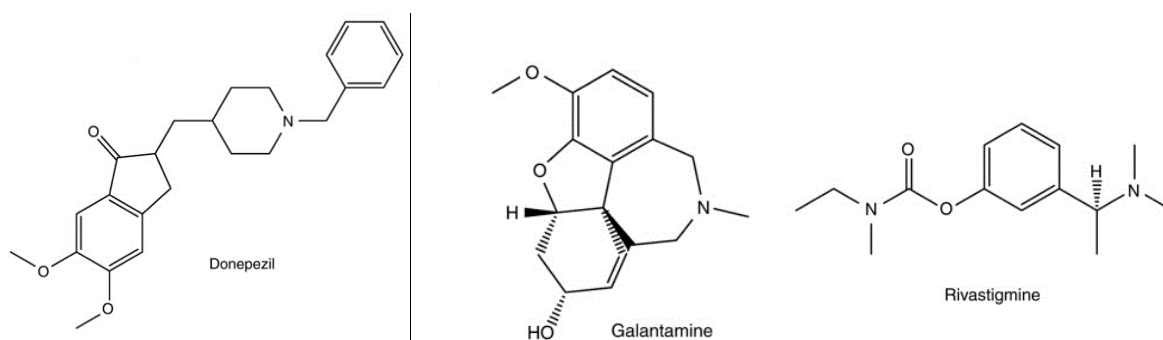


Figure VI: structure des IChEs : donépézil, galantamine et rivastigmine(Sharma, 2019)

3.4.4. Effets indésirables des IChEs

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les effets de type gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées. L'hypersalivation, la sudation profuse, l'incontinence urinaire, les convulsions et les symptômes extrapyramidaux ont également été rapportés (Hersi et al., 2017). Selon le folia de juin 2006 il y a également un risque d'effets indésirables cardiaques. En effet, des cas de bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire ont été observés. ("Folia pharmacothepeutica 33," juin 2006) Le donépézil est à l'origine de l'allongement de l'intervalle QT créant un risque de torsades de pointes.(Hersi et al., 2017)

Les effets indésirables observés s'expliquent par une activation du système parasympathique par l'Ach. En effet, l'Ach présente de manière plus importante grâce aux IChEs va se fixer sur les récepteurs nicotiniques et muscariniques entraînant une réponse au niveau des organes cibles et se traduit par l'apparition d'effets secondaires.

3.4.5. Contre-indications

Il a été rapporté que la prise d'IChEs est contre-indiquée chez les patients présentant soit de l'asthme ou une pathologie caractérisée par un blocage au niveau des voies urinaires (CBIP), soit des facteurs génétiques ou médicamenteux associés à une augmentation de l'intervalle QT (Hersi et al., 2017).

3.4.6. Interactions médicamenteuses

Il existe un risque important d'effets indésirables cardiaques tels que la bradycardie et les troubles du rythme si les IChEs sont associés à des molécules ayant une action sur le cœur (vérapamil, diltiazem, β -bloquant) ainsi que les molécules provoquant un allongement de l'intervalle QT. Une association IChEs et antipsychotiques, augmente considérablement le risque d'observer des symptômes extrapyramidaux. Les IChEs sont responsables d'une augmentation de la durée de l'effet des curarisants dépolarisants (suxamethonium) et d'une diminution de l'action des curarisants non dépolarisants (atracurium, rocuronium (Hersi et al., 2017). D'autre part, l'association des IChEs avec un traitement anticholinergique entraîne une diminution voire un antagonisme de l'effet anticholinergique ce qui implique que les IChEs sont à éviter chez les patients traités pour de l'asthme (ipratropium), une BPCO (Aclidinium) ou de l'incontinence urinaire (oxybutynine) (CBIP). Il est à noter que le donépézil et la rivastigmine présentent un risque d'interactions pharmacocinétiques car ce sont des substrats du CYP3A4. (Hersi et al., 2017)

4. Efficacité des Inhibiteurs de cholinestérases

4.1 Définition

L'efficacité expérimentale (*efficacy*) traduit la capacité du médicament à produire un effet dans une population étudiée. Cette efficacité doit être évaluée dans le cadre d'études respectant certaines conditions, idéalement dans études cliniques randomisées contrôlées.(Lynch, 2019)

L'efficacité réelle (*effectiveness*) établit le fonctionnement du médicament dans des conditions réelles. Cet aspect est à prendre en compte car un traitement peut résulter être efficace dans les études cliniques mais pas dans la vie réelle.(Lynch, 2019)

Dans le cadre de ce mémoire, c'est l'efficacité dans des conditions expérimentales qui sera principalement documentée.

A noter que les patients souffrant de la MA présentent souvent un état dépressif ce qui fait qu'ils prennent un traitement antidépresseur qui peut interférer avec la MA via une action anticholinergique. Cela doit donc entrer en compte lors des analyses cliniques.(Cummings et al., 2007)

4.2 Folia pharmacotherapeutica

Selon le folia pharmacotherapeutica de mai 2016, les IChEs utilisés dans le traitement de la MA auraient « *un effet positif incertain et limité* ». D'autre part, les effets indésirables liés à la prise de ce traitement sont fréquemment observés et ce malgré la possibilité que le patient ne réponde pas favorablement au traitement.("Folia pharmacotherapeutica 43 ", mai 2016)

4.3 Revue systématique Cochrane

Une revue Cochrane s'est penchée sur la question de l'efficacité des IChEs et elle rassemble les résultats de 23 études pour le donépézil, 9 études pour la rivastigmine et 9 études pour la galantamine. A chaque fois, il s'agit d'études pour lesquelles les patients ont été randomisés. L'ensemble de ces études avait pour objectif de déterminer l'efficacité et la

tolérance des IChEs via la comparaison des taux d'altérations des fonctions cognitives entre le groupe traitement et le groupe placebo sur une période de 3 ou 6 mois. Les taux d'altérations ont été déterminés via la réalisation de tests cognitifs permettant la mesure du score MMSE ou ADAS-Cog des patients.(Birks, 2006)

L'âge moyen des patients intégrés dans l'étude est aux alentours de 72 à 78 ans et ils présentent la MA à un stade léger ou modéré ce qui correspond à un score MMSE de 10 à 11 ou 24 à 26. Deux études ont inclus des patients atteints d'un stade plus sévère de la MA.

Le traitement a été administré aux doses recommandées c'est-à-dire 10 mg de donépézil une fois par jour, 24mg par jour de galantamine en deux prises et 6 mg de rivastigmine par jour en deux prises.

Les principaux critères d'évaluation primaires mesurés dans les différentes études sont au nombre de treize et comprennent entre autres : l'état de la fonction cognitive, une modification de la sévérité de la maladie, la qualité de vie, la survenue d'effets secondaires (permettant de mesurer la sécurité du traitement) et le coût.

Treize de ces études ont été finalement incluses pour déterminer l'efficacité et la sécurité des IChEs. Il s'agit d'études multicentriques, randomisées en double aveugle et comprenant un total de 7298 patients. Durant l'étude 75 % à 97% des patients prenaient au moins un médicament en plus du traitement pour la MA. Il s'agissait généralement d'analgésiques, d'anti-inflammatoires ou d'antibactérien à action systémique. Les traitements interférant avec la médication étudiée tels que les antipsychotiques, les anticonvulsivants ou les antidépresseurs n'ont pas été autorisés.

Parmi les échelles utilisées pour évaluer les outcomes, citons la « *Clinician's Interview-Based Impression of Change scale* » (CIBIC-Plus) qui a été employée dans huit études. Une évaluation globale, cognitive, comportementale et des activités de la vie quotidienne sont permises par la CIBIC-Plus. Un score allant de 1 (amélioration observée) à 7 (détérioration observée) est ensuite attribué.

Ensuite l'ensemble des résultats ont été analysés sur base d'une population ITT (intention-to-treat) et il va dans le même sens pour les trois molécules. Il en ressort qu'à certaines doses, les IChEs présentent un effet bénéfique au niveau des fonctions cognitives, des

activités quotidiennes, du comportement et de l'état clinique général, cependant ces effets restent minimes. A ces mêmes doses, un nombre significativement plus important de patients du groupe traitement (30%) ont quitté l'étude avant la fin par rapport au groupe placebo (18%). A noter que les effets indésirables de types nausées, vomissements, diarrhées, céphalées étaient plus souvent rapportés dans le groupe traitement par IChEs que dans celui du placebo.(Birks, 2006)

4.4 Etude DOMNO-AD

L'étude DOMINO-AD a quant à elle tenté de mettre en évidence l'impact du traitement par donépézil sur le délai de placement en maison de soins. L'arrêt du donépézil chez les patients atteints d'une forme modérée à sévère de la MA a été associé à une multiplication par deux du risque instantané de placement en maison de soins. Cependant, il s'agissait de l'objectif secondaire de l'étude, on ne peut donc pas en tirer de conclusion significative. En effet, les critères d'évaluation primaires fixés pour l'étude étaient la détermination du score MMSE ainsi que l'évaluation via l'échelle de Bristol de l'aptitude à réaliser les activités quotidiennes de la vie chez des patients sous donépézil en comparaison avec des patients ayant arrêté le traitement par donépézil. Les résultats, sur une période de douze mois, ont mis en évidence une diminution d'en moyenne trois points dans l'échelle de Bristol pour les patients qui ont cessé la prise de donépézil. C'est sur base de ces résultats que la conclusion d'un risque plus important de placement en maison de soins lors de l'arrêt du traitement a été tirée (Howard et al., 2015).

4.5 Minerva

La revue d'evidence-based medicine, Minerva s'est également penchée sur la question via la réalisation de l'analyse critique d'une revue systématique. La revue a retenu 22 (12 pour le donépézil, 5 la rivastigmine et 5 la galantamine) études randomisées contrôlées, double aveugle. Le traitement a été administré pendant une période allant de six semaines à trois ans à des patients souffrant de formes légères à modérées de la MA et ce groupe a été suivi face à un groupe placebo. Les résultats, suite à la mesure du critère d'évaluation primaire via l'échelle ADAS-Cog pour quatorze études, révèlent une différence statistiquement significative entre les deux groupes indiquant une efficacité des IChEs pour douze de ces

études. D'autres échelles de mesures sont utilisées pour les autres études notamment la CIBIC-PLUS et les résultats concordent avec ceux obtenus avec l'échelle ADAS-Cog. Le comportement a été évalué dans trois études (donépézil versus placebo) et aucune différence statistiquement significative n'a été observée.

Sur base de ces résultats l'analyse critique a estimé que la recommandation des IChEs dans la MA reste discutable cela étant dû à la présence d'un nombre restreint de résultats favorables et au fait que les études à disposition présentent des faiblesses méthodologiques. (Michiels, 2006)

4.6 Méta-analyse de l'International Journal of Geriatric Psychiatry

Des études randomisées contrôlées (RCT) en double aveugle ont été incluses dans la méta-analyse. (Kobayashi, Ohnishi, Nakagawa, & Yoshizawa, 2016) Les échelles habituellement employées dans le cadre de la MA ont été utilisées pour évaluer l'efficacité des IChEs chez des patients atteints des formes légères à modérées.

L'évaluation des capacités cognitives est réalisée avec l'échelle ADAS-Cog et le « *Neuropsychiatric Inventory* » (NPI) a permis d'évaluer les symptômes neuropsychiatriques. La CIBIC Plus et la « *Clinical Global Impression of Change* » (CGIC) ont, quant à elles, été utilisées pour estimer l'efficacité clinique globale.

Vingt et une études réalisées sur une période de 12 à 104 semaines en Europe et en Amérique du nord comprenant un total de 9509 participants ont été retenues.

Le funnel plot a montré une répartition symétrique des points autour de la valeur centrale excluant le biais de publication. Le test I^2 de Higgins met en évidence une hétérogénéité statistique relativement importante. Pour comprendre la source de cela une régression linéaire a été réalisée et a mis en évidence qu'il y a eu un intervalle de temps significatif entre l'évaluation de l'efficacité (au niveau cognitif et global) et l'année de publication des résultats pour le groupe placebo. Cette hétérogénéité représente une limite à l'interprétation des résultats. (Kobayashi et al., 2016)

En effet, cela implique qu'il existe une hétérogénéité entre les études incluses dans la méta-analyse et cela pourrait être une source de biais des résultats obtenus.

Les résultats montrent une amélioration cognitive statistiquement significative pour le groupe IChEs par rapport au placebo. Concernant les symptômes neuropsychiatriques, aucun des trois IChEs n'a montré d'évolution positive significative comparé au placebo. Enfin, pour l'efficacité clinique globale seuls le donépézil (5 mg et 10mg) et la rivastigmine (12mg) ont montrés une amélioration cliniquement significative vis-à-vis du groupe contrôle.

Le nombre de patients quittant l'étude suite à la survenue d'effets secondaires est significativement plus important pour le groupe sous traitement avec la rivastigmine (IC : 2.0, 4.6) ou la galantamine (IC : 1.2, 3.2) par rapport au placebo. (Figure VII)

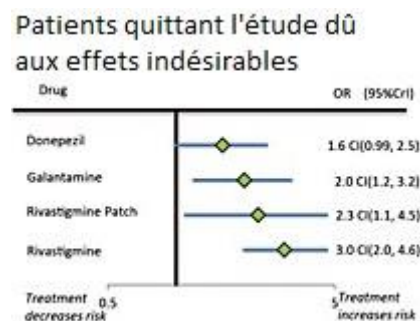


Figure VII: survenue des effets indésirables et nausées. Adaptée de (Kobayashi et al., 2016)

Le risque de survenue de nausées et vomissements est statistiquement plus élevé pour le groupe traitement. Cependant le risque associé au donépézil est plus faible que pour la rivastigmine et la galantamine. Le donépézil et la rivastigmine présentent un risque de diarrhée significativement plus important que le placebo. Les vertiges sont également statistiquement plus à risque d'être présents dans le groupe traitement (sauf le patch de rivastigmine car IC : 0.33, 2.34) comparé au groupe contrôle.(Kobayashi et al., 2016) (Figure VIII)

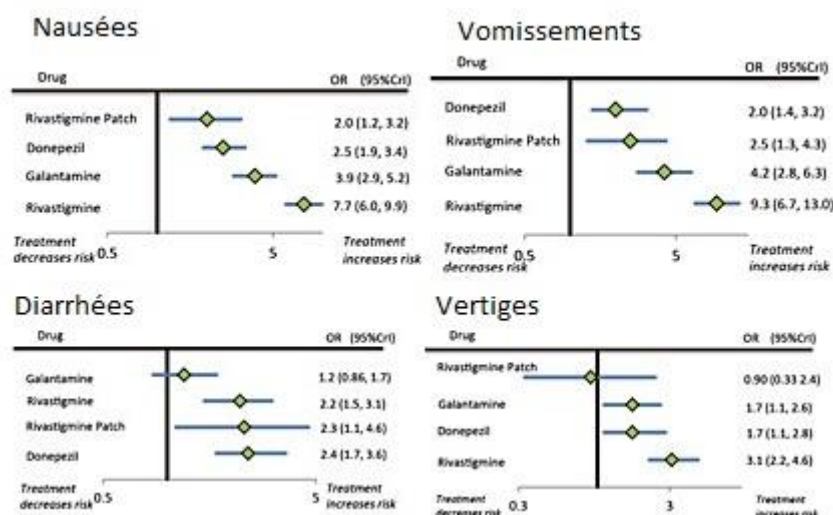


Figure VIII: résultats de la méta-analyse concernant les effets indésirables. Adaptée de (Kobayashi et al., 2016)

En conclusion la méta-analyse met en évidence une efficacité cognitive modeste des IChEs. Il est à noter que les études prises en comptes sont des RCTs démontrant une efficacité (sur la cognition) à court terme. Or la MA est une pathologie progressive il est donc cliniquement nécessaire d'évaluer l'efficacité à long terme. De plus, l'hétérogénéité statistique représente une limitation à l'interprétation des résultats (Kobayashi et al., 2016)

- ❖ Suite à ces observations, il en ressort que l'ensemble des sources consultées convergent vers un résultat relativement similaire : l'efficacité des IChEs sur les formes légères à modérées de la MA reste modeste.

4.7 Recommandations concernant les IChEs en Belgique, en France et au Royaume -Uni.

4.7.1 Recommandations belges

Selon le positionnement du CBIP, les IChEs ont une place limitée dans la MA car les effets indésirables de ces molécules sont bien présents alors que leur effet est restreint. Un effet bénéfique limité et momentané des IChEs est observé dans les stades légers à modérément sévères de la MA, mais cet effet n'est pas présent chez tous les patients et il n'existe pas de

moyen permettant de déterminer quels sont les patients qui seront répondant au traitement. Par conséquent, il y a lieu de peser les avantages et les risques d'effets indésirables potentiellement sévères pour ces traitements. (CBIP)

4.7.2 Recommandations françaises

En 2011, la Haute Autorité de Santé (HAS) confie la charge au médecin prescripteur d'évaluer si la mise en place d'un traitement par IChEs est utile pour le patient. Le médecin doit intégrer dans sa décision la balance bénéfice-risque du traitement. (HAS, 2011)

En 2016, la HAS estime que l'efficacité des IChEs n'est pas suffisante pour que ceux-ci soient pris en charge par la solidarité nationale. (HAS, 2016)

Actuellement, on retrouve sur Vidal les recommandations de la HAS de mai 2018 : les IChEs présentent une efficacité relative ce qui fait qu'ils ne sont plus recommandés et si toutefois il devait y avoir une prescription celle-ci doit provenir d'un médecin spécialiste. (HAS, 2018)

4.7.3 Recommandations anglaises

Les IChEs peuvent être prescrits uniquement par des médecins spécialistes pour des patients présentant une forme précoce à modérée de la MA. Selon les dernières recommandations, le traitement devrait être poursuivi dans les formes plus sévères de la MA. En effet, l'évolution vers un stade sévère de la MA ne devrait pas être la seule raison prise en compte pour arrêter le traitement. (NHS, 2019)

5. Relation coût –efficacité des IChEs

5.1 Statut de remboursement

5.1.1 Remboursement en Belgique

L'INAMI a placé les IChEs dans la catégorie **b !** en ce qui concerne le remboursement. Il est donc nécessaire de remplir une série de critères relatifs à la condition clinique du patient, ainsi que des critères relatifs à la prise en charge intégrée du patient afin de bénéficier du remboursement. (CBIP)

Les conditions nécessaires pour bénéficier du remboursement sont les suivantes :

- ✓ Critères se rapportant à la condition clinique du patient :
 - Diagnostic confirmé par un spécialiste sur base des critères du DSM-IV
 - Score MMSE ≥ 10 (si > 24 évaluation neuropsychologique nécessaire)
 - Pas d'autres causes de démence présentes (vérifié par imagerie médicale)
- ✓ Critères se rapportant à la prise en charge intégrée du patient : (à remplir avant le début du traitement)
 - Evaluation de l'aptitude du patient à réaliser les activités de la vie journalière de base (échelle de Katz) et les activités de la vie journalière instrumentale (échelle de Lawton) et utilisation de l'échelle NPI pour évaluer le comportement dans sa globalité.
 - Réalisation, en concertation avec le médecin généraliste d'un projet, de prise en charge multidisciplinaire intégrant les soins du patient, le soutien des proches, le support dont a besoin le patient en fonction de ces aptitudes.
- ✓ Doses maximales pour lesquelles un remboursement est octroyé :
 - 10 mg de donépézil
 - 12 mg de rivastigmine
 - 24 mg de galantamine

Lors de la première mise en place d'un traitement par IChEs, il est nécessaire de fournir au médecin conseil « le formulaire de première demande » complété par le médecin prescripteur. Ce formulaire reprend les différentes conditions citées précédemment.

Le médecin conseil qui estime que les conditions d'octroi d'un remboursement sont réunies, fournit une attestation qui sera valable six mois.

Par la suite, « le formulaire de prolongation » permet l'octroi d'un remboursement pour une période de 12 mois renouvelable. Il permet entre autres d'évaluer à nouveau le score MMSE afin de s'assurer que l'évolution de la maladie n'a pas atteint un stade sévère (MMSE <10).(CBIP)

5.1.2 Remboursement en France

Sur base du manque d'efficacité clair ainsi que le risque d'interactions médicamenteuses et le profil de tolérance, la HAS se positionne en faveur du non remboursement des IChEs. Suite à cela, la ministre de la santé a pris la décision de ne plus rembourser les IChEs en France à partir du 1^{er} août 2018. (Prescrire, 2018)

5.1.3 Remboursement au Royaume-Uni

En Angleterre, c'est le service national de santé (NHS) qui a autorité en matière de soins de santé. Selon les guidances, le traitement devrait débuter par la prescription de la molécule la moins onéreuse. Cependant il n'y a pas lieu de passer à une médication moins chère chez un patient qui est déjà sous traitement si ce n'est pas cliniquement justifié. (NHS, 2019)

5.2 Evaluation pharmacoéconomique

5.2.1 Impact économique pour les aidants

C'est généralement une personne issue de l'entourage du patient qui se charge de l'accompagner tout au long de la maladie. Cette personne aide le malade en fonction de ses besoins reflétant donc son degré d'atteinte de la pathologie. Cela représente à la fois une charge physique, émotionnelle et financière pour l'aidant. Comparé à un groupe contrôle

(non-aidant) présentant les mêmes caractéristiques, les personnes assistant un proche avec la MA consultent 41% de plus leur médecin et ont plus de prescriptions à raison de 71% par rapport au groupe non-aidant. Il a également été rapporté que le stress causé par le rôle qu'ils assument entraîne dans certains cas une augmentation de la pression artérielle et un taux d'adrénaline plus important dans le plasma.

La prise en charge des personnes atteintes de la MA hors institutionnalisation est 4,5 fois moins coûteuse que dans un institut spécialisé. Selon des chercheurs américains une économie de 2029\$ est réalisée pour chaque mois en dehors d'un institut de soins.(Stefanacci, 2011)

La présence d'aidant permettrait d'éviter ou de retarder une institutionnalisation des patients mais elle engendre des coûts (temps, santé) pour l'aidant. Cette charge économique est abordée dans certaines études consultées et une comparaison est réalisée entre le groupe de patients traité par les IChEs et celui non traité. Ces résultats seront exposés par la suite.

5.2.2 Comorbidités des patients

La plupart des patients atteints de la MA souffrent également d'autres pathologies. Cependant, la MA peut interférer avec ces comorbidités ce qui impact la prise en charge économique du patient. En effet, les troubles causés par la MA seraient à l'origine de manque de compliance dans le traitement de ces pathologies aboutissant à des complications.(Geldmacher, 2005)

Selon(Stefanacci, 2011), les comorbidités les plus fréquemment retrouvées chez les patients touchés par la MA de 65 ans et plus sont entre autres : l'hypertension, la maladie coronarienne, le diabète de type 2, l'ostéoporose et l'insuffisance cardiaque congestive.

Ainsi, il a été observé que les patients atteints de la MA et d'autres comorbidités ont tendance à être hospitalisés plus fréquemment. De plus, la MA va entraîner un allongement du temps de l'hospitalisation et donc engendre plus de coûts.(Stefanacci, 2011)

Malgré le fait que la thérapie par IChEs soit controversée, certains patients présentant des comorbidités sont traités non pas pour observer une amélioration clinique directe mais

plutôt afin de diminuer le risque de complications engendrés par la MA (hospitalisation, chutes, dépression).(Stefanacci, 2011)

Les résultats d'une méta-analyse reprenant des études en double aveugle et contrôlées par placebo relèvent que le traitement d'un patient par donépézil pendant un an a permis d'économiser 1097\$ par rapport au groupe placebo. Cette économie provient essentiellement de la diminution d'hospitalisation et de consultation chez le médecin des aidants mais également du temps que ceux-ci ont gagné. (Geldmacher, 2005)

Or, il est à noter que, précédemment, les résultats de la méta-analyse ont relevé que le traitement par IChEs est source d'effets indésirables (Kobayashi et al., 2016) ce qui entre en contradiction avec ces observations sur les comorbidités.

5.2.3 Revue systématique et modèle économique de la NIHR

Vingt-trois études ont été incluses dans cette analyse et elles comprennent des études cliniques randomisées contrôlées mais également des études non randomisées. Il s'agit d'analyses coût-efficacité, coût-utilité, coût-bénéfices et coût-conséquences. (Bond et al., 2012)

Résultats pour le Donépézil :

Concernant l'étude économique primaire, une RCT adoptant une stratégie ascendante au niveau économique considérée comme robuste a été analysée. Le groupe placebo compte 146 patients et le groupe traitement est composé de 144 patients touchés par un stade modéré à sévère de la MA et traités par donépézil pendant 24 semaines. Le coût sociétal par patient reprend divers aspects des soins de santé concernant le patient et son aidant comme : le traitement par donépézil, les autres traitements liés à la MA, l'hospitalisation et les consultations médicales.

Il a été estimé qu'un patient sous donépézil entraîne une charge de 9904 \$CAD pour la société ce qui implique une économie de 332 \$CAD par rapport au patient placebo pour qui l'estimation est de 10 236 \$CAD. Bien que les coûts des soins de santé de l'aidant soient plus élevés dans le groupe traitement, il a été relevé que le coût du temps accordé par l'aidant pour les soins du patient avec la MA est moins important dans le groupe traitement.

Cela représente une économie de 397\$ par rapport à l'aidant du groupe placebo.(Bond et al., 2012; Feldman et al., 2004)

D'autre part, une étude observationnelle de type cas-contrôle incluant des cas atteints de forme légère à modérée de la MA a également conclu que le traitement par donépézil engendre moins de coût pour la société.(Bond et al., 2012; Lu, Hill, & Fillit, 2005)

Il est à souligner que ces études ont été financées par des firmes commercialisant le donépézil.

Résultats pour la rivastigmine

Une étude a eu recours à un modèle économique afin de comparer le patch de rivastigmine aux meilleurs soins de support de la MA (repris par la NHS). Il a été calculé que le patch de rivastigmine coûte 634£ par QALY (quality-adjusted life year) gagné. Selon les auteurs, Ce résultat suggère que le patch de rivastigmine est un traitement coût-efficace comparé aux soins de soutien. Cependant, un manque d'informations précises se rapportant à la méthodologie adoptée par l'étude diminue la fiabilité de ce résultat. De plus, l'étude a été subsidiée par l'entreprise commercialisant la rivastigmine. (Bond et al., 2012; Brennan et al., 2007)

Résultats pour la galantamine

Les coûts de la galantamine administrée dans le cadre d'une RCT ont été comparés aux coûts d'un groupe contrôle non traité dans le cadre d'une étude durant un an. Considérant les coûts totaux (direct et indirect) une économie de 5372\$ a été observée en faveur de la galantamine. Il est à noter que cette étude a bénéficié d'un soutien économique de la part de la firme commercialisant la galantamine. (Bond et al., 2012) (Suh, Jung, Lee, Choi, & Korean Galantamine Study, 2008)

Par la suite, sur base de l'étude mentionnée ci-dessus une nouvelle approche mettant en œuvre le modèle économique de Markov a été réalisé afin de prédire les coûts engendrés par la MA sur une période de cinq ans, en considérant un traitement par galantamine ou pas de traitement recommandé pour la MA (uniquement des soins dits classiques).(Suh, 2009)Les traitements dits classiques, aussi appelés non-pharmacologiques, représentent les

interventions réalisées auprès du patient dans le but d'améliorer ses fonctions cognitives, comportementales et émotionnelles.(Hulstaert, Thiry, Eyssen, & Vrijens, 2009)

Le modèle de Markov a été utilisé car il permet d'intégrer l'évolution entre différents états cliniques. Ici trois états de santé ont été retenus : l'état précédant le besoin de soins à plein temps (SPT), l'état nécessitant des SPT et la mort. (Figure IX)

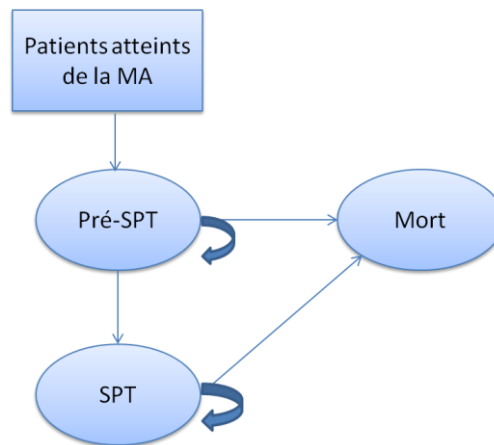


Figure IX: modèle de Markov représentant la transition entre les différents états adapté de (Suh, 2009)

Le modèle a permis une estimation du ratio coût-efficacité incrémentiel (RCEI) qui est de l'ordre de 4939\$ par QALY pour le traitement par galantamine. Il a été relevé qu'après cinq ans l'état pré-SPT comptait encore :

- ✓ 22,7% des patients traités avec la galantamine
- ✓ 18,8% des patients non traités

Ainsi, les auteurs suggèrent que la galantamine peut être considérée comme coût-efficace dans le traitement des formes légères à modérées de la MA. (Bond et al., 2012; Suh, 2009)

5.2.4 Revue systématique évaluant les options thérapeutiques de la MA

L'analyse cout-efficacité réelle de la revue a été basée sur des revues antérieures ainsi que sur des articles complets traitant de l'analyse économique de la MA. Au total, sept articles dont les études ont été réalisées en Amérique, Asie et Europe ont été retenus. La mesure du QALY a été utilisée pour estimer le critère « santé » dans les sept études et la période considérée varie de un an à 10 ans entre les différentes études (avec une majorité ayant

opté pour cinq ans). Les patients concernés sont touchés par une forme légère ou modérée de la MA.(Pouryamout, Dams, Wasem, Dodel, & Neumann, 2012)

Résultats

En ce qui concerne la comparaison donépézil versus pas de traitement, une analyse de sensibilité probabiliste a permis de calculer les RCEIs en tenant compte des différents cas et risques possibles et ceux-ci s'étendent jusqu'à atteindre un montant de 281 416,13 € par QALY.(Lopez-Bastida, Hart, Garcia-Perez, & Linertova, 2009; Pouryamout et al., 2012) L'étendue des valeurs de RCEIs observée s'explique par le fait que les publications proviennent de différentes nations et elles suivent, donc, chacune leur système de soins de santé nationale. Sur base du plan coût-efficacité les résultats obtenus indiquent que le traitement par donépézil est considéré comme dominant c'est-à-dire qu'il est plus efficace et moins coûteux par rapport à la prise d'aucun traitement. Dans le système anglais, la NICE a estimé qu'un traitement est coût-efficace s'il entre dans la tranche de somme allant de 22 700 € à 34 100 € par QALY. Suivant cette recommandation, le RCEI maximal (cité précédemment) obtenu pour les études n'entre pas dans l'intervalle défini. Cependant lorsque l'on considère les résultats des scénarios de base et non ceux des pires scénarios (analyse de sensibilité probabiliste) à prévoir alors la stratégie de traitement semble coût-effective. En effet, pour cette même étude le RCEI calculé pour le scénario de base s'élève à 20 353 € par QALY pour les patients souffrant de formes légères de la MA et traité par donépézil. (Lopez-Bastida et al., 2009; Pouryamout et al., 2012)

Une étude allemande qui propose la comparaison du donépézil à un placebo, relève différents RCEIs allant jusque 20 866,77 € par QALY ce qui peut être interprété selon la NICE comme une médication coût-efficace.

Les résultats des études comparant la galantamine à des soins classiques rejoignent ceux du donépézil (versus pas de traitement).

Finalement la revue conclut que le traitement par IChEs s'avère être un traitement coût-efficace : avec une plus-value clinique associée à des dépenses supplémentaires dans certains cas ou dans d'autres cas un bénéfice pour la santé est associé à un moindre coût. Cependant, une certaine incertitude reste liée à ces résultats ce qui suggère que d'autres recherches devraient être réalisées dans le domaine.(Pouryamout et al., 2012)

Il est à noter qu'aucune des études incluses dans la revue ne fait état de la rivastigmine.

5.2.5 Avis du centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)

Le rapport du KCE mentionne que le donépézil est responsable d'une diminution des dépenses au cours du temps ou de dépenses semblables (au groupe non traitement) et cela avec des améliorations cognitives. La rivastigmine a été associée dans certaines études à une diminution des frais alors que dans d'autres études elle a été liée à une augmentation des frais, ces résultats contradictoires ne permettent pas de rendre un avis tranché. Il a été observé que la galantamine permet de retarder le placement dans un institut de soins mais elle est également associée des résultats contradictoires en ce qui concerne l'évaluation des coûts.

Le rapport conclut de manière générale que les IChEs permettent une économie ou engendrent des coûts supplémentaires mais présentent une plus-value clinique vis-à-vis des soins classiques. (Hulstaert et al., 2009)

6. Stratification des patients

Cette section vise à déterminer quels sont les critères susceptibles d'influencer la réponse au traitement par IChEs. Sur base de cela, l'hypothèse d'une stratification des patients pour la prise en charge par un IChE pourrait être émise.

6.1 Le sexe des patients

Il a été rapporté que la prévalence de la MA est plus importante chez les femmes. La chute du taux d'œstrogène observée après la ménopause est reliée à une diminution de l'action protectrice sur les neurones c'est ce qui expliquerait le nombre de cas de MA plus élevé pour le sexe féminin.(Scacchi, Gambina, Broggio, & Corbo, 2014)

Par ailleurs, une revue (Sundermann, Maki, & Bishop, 2010) a mis évidence la relation entre les différents variants du gène codant pour le récepteur aux œstrogènes 1 (ESR1) et l'apparition et la progression de la MA. Dans cette optique, des chercheurs (Scacchi et al., 2014) ont étudié l'impact des différences liées au sexe sur la réponse aux IChEs.

L'étude a porté sur 184 participants répartis en deux groupes (composition équivalente en termes de genre dans chacun des groupes), le groupe traitement par donépézil ou rivastigmine et le groupe des patients ne recevant pas de traitement. Les résultats font état d'une réponse (mesurée par le score MMSE) aux IChEs statistiquement significative chez les femmes traitées ($p = 0,018$) alors que pour les hommes la différence avec le groupe non traité n'est pas statistiquement significative ($p = 0,22$). (Figure X)

	All patients				Male patients				Female patients			
	Mean	SD	N	p	Mean	SD	N	p	Mean	SD	N	p
Untreated	-2.4	2.2	27		-2.1	3.0	11		-2.6	1.5	16	
Treated (all)	-2.0	2.1	157	0.27	-2.7	2.4	39	0.22	-1.7	1.9	118	0.018
Donepezil	-1.8	1.8	96	0.20	-2.2	1.8	26	0.46	-1.7	1.8	70	0.018
Rivastigmine	-2.3	2.5	61	0.64	-3.9	3.1	13	0.05	-1.9	2.2	48	0.033

Figure X: Réponse aux IChEs des patients totaux et subdivisés par sexe (N= nombre de patient, P= p-valaur, SD= déviation standard)(Scacchi et al., 2014)

Les auteurs ont conclu pour ce résultat qu'il semble bien y avoir une différence liée au sexe dans la réponse aux traitements par IChEs. (Scacchi et al., 2014)

6.2 L'âge

Une MA qui se déclare chez un patient âgé de moins de 65 ans à 70 ans serait associée à une forme plus agressive et une progression plus rapide de la pathologie. (Bullock et al., 2006)

Une analyse rétrospective (Bullock et al., 2006) a été menée afin de mettre en évidence si l'âge est une caractéristique qui joue un rôle dans la réponse aux IChEs. Les patients âgés de 50 à 85 ans avec un score MMSE de 10 à 20 (forme modérée à modérément sévère) ont été inclus. La comparaison a été réalisée chez les patients âgés de moins de 75 ans et ceux ayant atteint 75 ans ou plus.

Le traitement soit par donépézil soit par rivastigmine a été attribué de manière randomisée à chaque patient. Des critères permettant d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance du traitement ont été relevés sur une période de 2 ans. Un génotypage pour des gènes (APOE ϵ 4 et BuChE) considérés intéressants dans la MA a également été effectué.

Le génotypage a révélé que le profil homozygote APO ϵ 4 est plus fréquemment observé chez les participants âgés de moins de 75 ans alors que le gène de la BuChE ne semble pas être influencé par l'âge.

Une réponse différente a été observée selon le traitement administré chez les patients de moins de 75 ans. En effet, la rivastigmine semble présenter une efficacité significativement supérieure au donépézil suite à l'évaluation neuropsychiatrique par le NPI. Ainsi le traitement par rivastigmine apporte une plus-value dans la gestion de l'anxiété, la régulation des moments de sommeil et des changements d'appétit. Le score MMSE reste semblable pour les deux traitements. Il a également été rapporté qu'un profil homozygote pour l'allèle wilde-type de la BuChE est associé à des avantages supplémentaires avec la rivastigmine.

Les patients âgés de 75 ans et plus n'ont pas montré de différence de réponse statistiquement significative entre les deux traitements.

En raison de la forme plus agressive que prend la MA chez les patients plus jeunes, une efficacité du traitement est d'autant plus nécessaire. Les résultats de cette étude suggèrent que la rivastigmine serait plus efficace chez ces patients comparé au traitement par donépézil. (Bullock et al., 2006)

- ❖ La stratification des patients pour la prise en charge par IChEs semblent être une approche à envisager. En effet, les résultats récoltés encouragent l'hypothèse selon laquelle la réponse à la médication est liée à certaines caractéristiques. Ici, l'âge inférieur à 75 ans ainsi que le sexe féminin ont été des critères relevant.

7. Discussion et conclusion

Au cours de ce travail, les IChES ont été évalués du point de vue de leur efficacité et de leur aspect économique.

Dans un premier temps, les différentes sources consultées font état d'une efficacité à caractère modeste des IChEs avec des effets indésirables présents. Les études retenues sont de manière générale des RCTs en double aveugle ce qui limite le risque de biais et elles sont rassemblées de manière rigoureuse dans des revues. Cependant, la plupart des études donnent un résultat à court-terme alors qu'il serait intéressant de pouvoir estimer cette efficacité à plus long terme étant donné que la MA évolue au cours du temps.

Par la suite, les recommandations des autorités de santé de trois nations (Belgique, France, Royaume-Uni) ont été analysées. En mettant en relation celles-ci avec les résultats d'efficacité retrouvés, il apparaît que les guidances belges et anglaises semblent émettre quelques réserves quant à l'utilisation des IChEs ce qui traduit bien le caractère modeste de l'efficacité qui est souligné par les analyses documentées. Toutefois, la prescription reste admise pour les stades légers à modérés de la MA sous la condition que le médecin prenne en compte ce caractère dans sa décision.

Seul le Royaume-Uni intègre le stade sévère dans la prise en charge par les IChEs. En revanche, il ressort des recommandations françaises un avis plus tranché en ne considérant plus les IChEs dans les possibilités thérapeutiques de la MA.

Dans un second temps, l'efficacité en intégrant la composante économique du traitement a été étudiée. Il ressort des sources consultées que les IChEs (en particulier le donépézil et la galantamine) permettent une certaine économie via l'impact du gain de temps des aidants et la diminution de la survenue de complications liées à l'association de la MA à d'autres comorbidités. Cette stratégie de traitement est qualifiée de coût-efficace mais une certaine incertitude des résultats liée aux limitations des études est relevée dans les revues systématiques et méta-analyses. En effet, un manque de détails relatifs à la méthodologie a été souligné (Bond et al., 2012; Pouryamout et al., 2012). De plus, un certain nombre d'études prises en compte ont été financées par des firmes ce qui est une source de biais. Il est également à considérer que les études étant réalisées dans différents pays, elles se

rapportent à leur système de soins de santé nationale ce qui rend l'interprétation des résultats délicate. En ce qui concerne la rivastigmine, peu d'informations concluantes ont été récoltées.

Finalement, il a semblé intéressant d'envisager une stratification des patients afin d'observer la réponse du traitement dans différents groupes. Les patients âgés de moins de 75 ans ont exprimé une réponse plus importante à la rivastigmine comparé au donépézil. Etant donné que cette tranche d'âge est atteinte d'une forme plus agressive de la MA, il semble primordial de disposer d'une médication efficace. Le sexe féminin, lui, est associé à la présence d'une réponse aux IChEs par rapport au sexe masculin. . Ainsi, le sexe féminin et les personnes âgées de moins de 75 ans pourraient constituer des sous-groupes pour lesquels plus d'études devraient être réalisées. Cela afin de confirmer les résultats et d'envisager l'éventuelle mise en place de recommandations particulières pour les IChEs suivant cette stratification.

En conclusion, la MA représente un défi de santé publique. C'est pourquoi une stratégie thérapeutique à la fois bénéfique et rentable est nécessaire. Les IChEs restent présents dans l'arsenal thérapeutique pour les formes légères à modérées de la MA malgré une efficacité jugée limitée et un statut coût-efficacité incertain. Une subdivision des patients suivant l'âge ou le sexe viserait à considérer la prescription des IChEs aux sous-groupes répondant le mieux aux traitements.

8. Bibliographie

- Alzheimer's, A. (2008). 2008 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 4(2), 110-133. doi:10.1016/j.jalz.2008.02.005
- Alzheimer's Association. (2019). 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 15(3), 321-387. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.010>
- Alzheimer, L. (2015). la maladie d'Alzheimer. Retrieved from www.alzheimer.be
- Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD005593. doi:10.1002/14651858.CD005593
- Bond, M., Rogers, G., Peters, J., Anderson, R., Hoyle, M., Miners, A., . . . Hyde, C. (2012). The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*, 16(21), 1-470. doi:10.3310/hta16210
- Brennan, A., Nagy, B., Brandtmuller, A., Thomas, S. K., Sullivan, S. D., & Akehurst, R. (2007). PND15 THE COST-UTILITY OF EXELON PATCH IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH MODERATE ALZHEIMER'S DISEASE IN THE UNITED KINGDOM. *Value in Health*, 10(6), A384. doi:10.1016/S1098-3015(10)65353-3
- Bullock, R., Bergman, H., Touchon, J., Gambina, G., He, Y., Nagel, J., & Lane, R. (2006). Effect of age on response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin*, 22(3), 483-494. doi:10.1185/030079906X89685
- CBIP. Effets indésirables anticholinergiques Retrieved from www.cbip.be
- CBIP. Inhibiteurs de cholinestérases. Retrieved from <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=9365>
- Chen, X. Q., & Mobley, W. C. (2019). Alzheimer Disease Pathogenesis: Insights From Molecular and Cellular Biology Studies of Oligomeric Abeta and Tau Species. *Front Neurosci*, 13, 659. doi:10.3389/fnins.2019.00659
- Cummings, J. L., Doody, R., & Clark, C. (2007). Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: challenges to early intervention. *Neurology*, 69(16), 1622-1634. doi:10.1212/01.wnl.0000295996.54210.69
- Davis, K. L. K., Takashi ; Wilkinson, David George ; Blesa Gonzalez, Rafael. (2016). *Practical Pharmacology for Alzheimer's Disease*. In C. S. I. Publishing (Ed.), (pp. 36).
- De-Paula, V. J., Radanovic, M., Diniz, B. S., & Forlenza, O. V. (2012). Alzheimer's disease. *Subcell Biochem*, 65, 329-352. doi:10.1007/978-94-007-5416-4_14
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., . . . Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*, 9(11), 1118-1127. doi:10.1016/S1474-4422(10)70223-4
- Feldman, H., Gauthier, S., Hecker, J., Vellas, B., Hux, M., Xu, Y., . . . Donepezil, M. S. I. G. (2004). Economic evaluation of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology*, 63(4), 644-650. doi:10.1212/01.wnl.0000134663.79663.6e
- Folia pharmacothepeutica 33. (juin 2006). Retrieved from www.cbip.be.
- Folia pharmacotherapeutica 43 (mai 2016). Retrieved from www.cbip.be.
- Frozza, R. L., Lourenco, M. V., & De Felice, F. G. (2018). Challenges for Alzheimer's Disease Therapy: Insights from Novel Mechanisms Beyond Memory Defects. *Front Neurosci*, 12, 37. doi:10.3389/fnins.2018.00037
- Geldmacher, D. S. (2005). The cost benefit to health plans of pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Manag Care*, 14(12), 44-46, 49-52, 54-45.
- Giannakopoulos, P., Herrmann, F. R., Bussiere, T., Bouras, C., Kovari, E., Perl, D. P., . . . Hof, P. R. (2003). Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology*, 60(9), 1495-1500. doi:10.1212/01.wnl.0000063311.58879.01

- Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., . . . Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(7), 1917-1933. doi:10.1093/brain/awy132
- Hardy, J. (2006). A hundred years of Alzheimer's disease research. *Neuron*, 52(1), 3-13. doi:10.1016/j.neuron.2006.09.016
- HAS. (2011). Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées :diagnostic et prise en charge.
- HAS. (2016). Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale
- HAS. (2018). Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée,.
- Hersi, M., Irvine, B., Gupta, P., Gomes, J., Birkett, N., & Krewski, D. (2017). Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology*, 61, 143-187. doi:10.1016/j.neuro.2017.03.006
- Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., Ritchie, C., Baldwin, A., Barber, R., . . . Phillips, P. P. (2015). Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol*, 14(12), 1171-1181. doi:10.1016/S1474-4422(15)00258-6
- Hulstaert, F., Thiry, N., Eyssen, M., & Vrijens, F. (2009). *Interventions pharmaceutiques et non pharmaceutiques dans la maladie d'Alzheimer : une évaluation rapide* (111B). Retrieved from Bruxelles
- Kalafat, M., Hugonot-Diener, L., & Poitrenaud, J. (2003). The Mini Mental State (MMS): French standardization and normative data [Standardisation et étalonnage français du "Mini Mental State" (MMS) version GRÉCO]. *Revue de Neuropsychologie*, 13, 209-236.
- Kobayashi, H., Ohnishi, T., Nakagawa, R., & Yoshizawa, K. (2016). The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 31(8), 892-904. doi:10.1002/gps.4405
- Kumar, A., Singh, A., & Ekavali. (2015). A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep*, 67(2), 195-203. doi:10.1016/j.pharep.2014.09.004
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S., Huntley, J., Ames, D., . . . Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*, 390. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6
- Long, J. M., & Holtzman, D. M. (2019). Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, 179(2), 312-339. doi:10.1016/j.cell.2019.09.001
- Lopez-Bastida, J., Hart, W., Garcia-Perez, L., & Linertova, R. (2009). Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 16(2), 399-407. doi:10.3233/JAD-2009-0965
- Lu, S., Hill, J., & Fillit, H. (2005). Impact of donepezil use in routine clinical practice on health care costs in patients with Alzheimer's disease and related dementias enrolled in a large medicare managed care plan: a case-control study. *Am J Geriatr Pharmacother*, 3(2), 92-102. doi:10.1016/j.amjopharm.2005.07.001
- Lynch, S. S. (2019). Drug Efficacy and Safety. *MSD Manual professional version*.
- M. Prince, A. W., M. Guerchet, G.C. Ali, Y.-T. Wu, M. Prina. (2015). *World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, costs and trends*. Retrieved from London:
- Michiels, B. (2006). Inhibiteurs des cholinestérases: preuves scientifiques. *Minerva*, 5, 94-96.
- NHS. (2019). Cholinesterase inhibitors guideline. Version: 4.
- Noetzli, M., & Eap, C. B. (2013). Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Pharmacokinet*, 52(4), 225-241. doi:10.1007/s40262-013-0038-9
- OMS. La démence Retrieved from <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

- Ozben, T., & Ozben, S. (2019). Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. *Clin Biochem*, 72, 87-89. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.04.001
- Parsons, C. G., Danysz, W., Dekundy, A., & Pulte, I. (2013). Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox Res*, 24(3), 358-369. doi:10.1007/s12640-013-9398-z
- Pensalfini, A., Albay, R., 3rd, Rasool, S., Wu, J. W., Hatami, A., Arai, H., . . . Glabe, C. G. (2014). Intracellular amyloid and the neuronal origin of Alzheimer neuritic plaques. *Neurobiol Dis*, 71, 53-61. doi:10.1016/j.nbd.2014.07.011
- Pouryamout, L., Dams, J., Wasem, J., Dodel, R., & Neumann, A. (2012). Economic evaluation of treatment options in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of cost-effectiveness analyses. *Drugs*, 72(6), 789-802. doi:10.2165/11631830
- Prescrire, R. (2018). Médicaments de la maladie d'Alzheimer: enfin non remboursables en France ! *Rev Prescrire*(38), 416.
- Scacchi, R., Gambina, G., Broggio, E., & Corbo, R. M. (2014). Sex and ESR1 genotype may influence the response to treatment with donepezil and rivastigmine in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 29(6), 610-615. doi:10.1002/gps.4043
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 388(10043), 505-517. doi:10.1016/S0140-6736(15)01124-1
- Sharma, K. (2019). Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol Med Rep*, 20(2), 1479-1487. doi:10.3892/mmr.2019.10374
- Stanciu, G. D., Luca, A., Rusu, R. N., Bild, V., Beschea Chiriac, S. I., Solcan, C., . . . Ababei, D. C. (2019). Alzheimer's Disease Pharmacotherapy in Relation to Cholinergic System Involvement. *Biomolecules*, 10(1), 40.
- Stefanacci, R. G. (2011). The costs of Alzheimer's disease and the value of effective therapies. *Am J Manag Care*, 17 Suppl 13, S356-362.
- Suh, G. H. (2009). Modeling the cost-effectiveness of galantamine for mild to moderately severe Alzheimer's disease in Korea. *Value Health*, 12 Suppl 3, S49-54. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00627.x
- Suh, G. H., Jung, H. Y., Lee, C. U., Choi, S., & Korean Galantamine Study, G. (2008). Economic and clinical benefits of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in a Korean population: a 52-week prospective study. *J Korean Med Sci*, 23(1), 10-17. doi:10.3346/jkms.2008.23.1.10
- Sundermann, E. E., Maki, P. M., & Bishop, J. R. (2010). A review of estrogen receptor alpha gene (ESR1) polymorphisms, mood, and cognition. *Menopause*, 17(4), 874-886. doi:10.1097/gme.0b013e3181df4a19
- Zhu, M., Wang, X., Sun, L., Schultzberg, M., & Hjorth, E. (2018). Can inflammation be resolved in Alzheimer's disease? *Ther Adv Neurol Disord*, 11, 1756286418791107. doi:10.1177/1756286418791107

Résumé

La Maladie d'Alzheimer (MA) touche généralement les personnes âgées de plus de 65 ans. L'espérance de vie ne cessant d'augmenter, le nombre de nouveaux cas de la MA est également en constante augmentation. La prise en charge des patients atteints représente donc un réel défi de santé public. Toutefois, un nombre limité de molécules est approuvé pour le traitement de cette pathologie. Les inhibiteurs de cholinestérases (donépézil, rivastigmine et galantamine) sont les substances dont on dispose actuellement pour traiter de manière symptomatique la MA. Cependant, leur efficacité semble controversée.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité et la relation coût-efficacité des inhibiteurs de cholinestérases. Pour cela, des revues systématiques et des méta-analyses ont été consultées. Dans un second temps, une stratification des patients en fonction de critères liés à une différence dans la réponse au traitement a été envisagée.

Les résultats ont qualifié l'efficacité de modeste et suggèrent que le traitement est coût-efficace bien que ce résultat demeure incertain. Un âge inférieur à 75 ans et le sexe féminin se sont avérés être des critères relevant pour la stratification des patients.

En conclusion, les inhibiteurs de cholinestérases restent indiqués dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer. La réalisation d'études supplémentaires concernant les sous-groupes « âge » et « sexe » afin de confirmer que la réponse au traitement y est liée serait d'ordre à envisager de nouvelles recommandations dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) generally affects people over the age of 65. As life expectancy is increasing, the number of new cases of AD is also steadily rising. Therefore, caring for patients suffering from this disease represents a real public health challenge. Yet, only a few molecules are approved for the treatment of this pathology. Cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine and galantamine) are the drugs currently available for the symptomatic treatment of AD. However, their effectiveness appears to be controversial.

The aim of this work is to evaluate the efficacy and cost-effectiveness of cholinesterase inhibitors. For this purpose, systematic reviews and meta-analyses were consulted. The second objective is to research in the literature if a stratification of patients according to criteria related to a difference in treatment's response could be considered.

The results qualified the efficacy as modest and suggested that the treatment is cost-effective, although this result remains uncertain. Age less than 75 years and female gender were found to be relevant criteria for patient stratification.

In conclusion, cholinesterase inhibitors remain indicated for the treatment of mild to moderate forms of AD. Further studies are needed to confirm that « age » and « gender » subgroups are related to a difference in treatment's response in order to might consider these subgroups for further recommendations in the management of Alzheimer's disease.