



**HAL**  
open science

**Les effets indésirables des traitements médicamenteux  
spécifiques des troubles cognitifs de la démence de type  
Alzheimer: étude rétrospective d'une série de 391  
patients d'une consultation mémoire**

Alexandre Moreau

► **To cite this version:**

Alexandre Moreau. Les effets indésirables des traitements médicamenteux spécifiques des troubles cognitifs de la démence de type Alzheimer: étude rétrospective d'une série de 391 patients d'une consultation mémoire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2008. hal-01733193

**HAL Id: hal-01733193**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733193>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Alexandre MOREAU**

le

2 octobre 2008

**LES EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS  
MEDICAMENTEUX SPECIFIQUES DES TROUBLES COGNITIFS DE  
LA DEMENCE DE TYPE ALZHEIMER**

**ETUDE RETROSPECTIVE D'UNE SERIE DE 391 PATIENTS D'UNE  
CONSULTATION MEMOIRE**

Examineurs de la thèse :

<b>M. A. BENETOS</b>	Professeur		Président
<b>M. C. JEANDEL</b>	Professeur	}	
<b>M. G. BARROCHE</b>	Professeur	}	Juges
<b>Mme F. PERREIN</b>	Docteur en Médecine	}	



**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Alexandre MOREAU**

le

2 octobre 2008

**LES EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS  
MEDICAMENTEUX SPECIFIQUES DES TROUBLES COGNITIFS DE  
LA DEMENCE DE TYPE ALZHEIMER**

**ETUDE RETROSPECTIVE D'UNE SERIE DE 391 PATIENTS D'UNE  
CONSULTATION MEMOIRE**

Examineurs de la thèse :

<b>M. A. BENETOS</b>	Professeur		Président
<b>M. C. JEANDEL</b>	Professeur	}	
<b>M. G. BARROCHE</b>	Professeur	}	Juges
<b>Mme F. PERREIN</b>	Docteur en Médecine	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----  
Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Asseseurs :

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER – Paul SADOUL

Raoul SENAULT - Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN

Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON

Jacques ROBERT - Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE

Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard VAILLANT

Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER

Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS

Francis PENIN – Michel STRICKER Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE

Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

-----

43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIIEWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale)**

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)**

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne)**

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –  
Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS  
Monsieur Franck DALIGAULT

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS  
Madame Natalia DE ISLA

-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

-----

**68<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**

Madame Tao XU-JIANG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGE  
Docteur Francis RAPHAEL  
Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE  
Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT  
Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET  
Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET  
Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A NOTRE MAITRE ET JUGE

**Monsieur le Professeur C. JEANDEL**

Professeur de Gériatrie

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Vos compétences en gériatrie représentent pour nous une référence.

Nous vous savons gré de votre disponibilité.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

**Monsieur le Professeur G. BARROCHE**

Professeur de Neurologie,

Nous vous remercions d'honorer notre jury de votre présence.

Vous nous avez fait bénéficier de vos connaissances et de votre savoir tout au long de notre cursus médical.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre considération.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

**Madame le Docteur F. PERREIN**

Docteur,

Vous nous avez fait l'honneur de nous guider tout au long de la réalisation de ce travail.

Nous vous remercions de vos précieux conseils, de votre gentillesse et de votre disponibilité au cours de ces trois dernières années.

Puisse ce travail vous exprimer notre estime, notre profonde reconnaissance et notre amitié.

**A mes parents,**

Qu'ils soient honorés pour l'amour, l'éducation et les valeurs qu'ils m'ont donnés.

**A la mémoire de mes grands parents.**

**A ma sœur, Florence et à mon frère, Nicolas,**

En témoignage de toute mon affection.

**A Fawn,**

En témoignage de toute ma tendresse.

**Au Docteur Benoîte LASSALLE-KINIC,**

Avec toute mon amitié et mes remerciements pour son aide et sa gentillesse.

**A ma famille.**

**A mes amis.**

**A toute l'équipe du service U.S.S.R. de Saint Nicolas de Port.**

## SERMENT

*"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".*

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	16
<b>PREMIER PARTIE : RAPPELS THEORIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>I. LA MALADIE D'ALZHEIMER : .....</b>	<b>19</b>
<b>A) <i>Physiopathologie</i>.....</b>	<b>19</b>
1. Les dégénérescences neurofibrillaires.....	20
2. Les plaques amyloïdes.....	20
3. Maladie d'Alzheimer et pertes neuronales.....	20
4. Maladie d'Alzheimer et neuromédiateurs.....	21
a) Déficit cholinergique.....	21
b) Glutamate.....	22
c) Atteinte d'autres neuromédiateurs.....	22
<b>B) <i>Epidémiologie</i>.....</b>	<b>23</b>
1. Prévalence, incidence.....	23
2. Facteurs de risque.....	23
3. Formes cliniques.....	24
<b>C) <i>Manifestations cliniques et signes d'appel de la maladie</i>.....</b>	<b>24</b>
1. Les troubles cognitifs.....	27
2. Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence.....	29
3. Troubles neurologiques somatiques.....	31
<b>D) <i>Diagnostic</i>.....</b>	<b>32</b>
1. Critères de diagnostic clinique.....	32
2. Evaluation neuropsychologique.....	32
a) Echelles de repérage.....	33
b) Echelles de diagnostic.....	34
c) Echelles mesurant l'activité des médicaments.....	34
d) Echelles comportementales et de la vie quotidienne.....	34
3. Neuro-imagerie.....	36
4. Examen clinique et neurologique.....	37
5. Examens biologiques.....	37
6. Diagnostics différentiels.....	37
<b>E) <i>Prise en charge médicamenteuse</i>.....</b>	<b>39</b>
1. Prise en charge des troubles cognitifs.....	40
a) Les anticholinestérasiques.....	40
b) Les antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate.....	41
c) Les médicaments non spécifiques.....	42
2. Prise en charge des troubles non cognitifs.....	42

F) <u>Prise en charge non médicamenteuse</u> .....	43
--	----

<b>II. LES EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS SPECIFIQUES DES TROUBLES COGNITIFS DE LA DEMENCE DE TYPE ALZHEIMER</b> .....	44
A) <u>Classe des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACE)</u> .....	47
1. Effets de l'acétylcholine.....	47
2. Effets indésirables des anticholinestérasiques.....	49
a) Donépézil (Aricept®).....	52
b) Rivastigmine (Exelon®).....	54
c) Galantamine (Reminyl®).....	56
d) Données de comparaison entre les médicaments.....	59
e) Conclusion.....	60
B) <u>Mémantine (Ebixa®), classe des antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate</u> .....	62

<b>DEUXIEME PARTIE : LA CONSULTATION « MEMOIRE » DU CENTRE HOSPITALIER DE SAINT NICOLAS DE PORT</b> .....	65
A) <u>Organisation</u> .....	66
B) <u>Bilan d'activité</u> .....	67
1. Nombre de consultations.....	67
2. Nombre de nouveaux patients.....	68
3. Répartition en âge des nouveaux patients.....	68
4. Répartition géographique des nouveaux patients.....	70
5. Répartition des diagnostics au fil des ans.....	71
6. Nouveaux patients : répartition des MMS (Mini Mental State).....	72

<b>TROISIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE DES EFFETS INDESIRABLES SOUS TRAITEMENT</b> .....	73
A) <u>Objectifs de l'étude</u> .....	74
B) <u>Matériel et méthode</u> .....	74
C) <u>Résultats</u> .....	77
1. Population étudiée.....	77
2. Les effets indésirables recensés.....	82
3. Effets indésirables des patients sous donépézil.....	87
4. Effets indésirables des patients sous rivastigmine.....	92
5. Effets indésirables des patients sous galantamine.....	97
6. Effets indésirables des patients sous mémantine.....	101
7. Quelques exemples.....	105
8. Cas particuliers des diagnostics différentiels.....	108

<b>QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION</b> .....	110
<b>I. POPULATION ETUDIEE</b> .....	112
<b>II. LES MEDICAMENTS</b> .....	113
<b>III. LES EFFETS INDESIRABLES</b> .....	116
<b>A) <i>Description et fréquence</i></b> .....	116
1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	116
a) Concernant les patients sous Donépézil.....	117
b) Concernant les patients sous Rivastigmine.....	118
c) Concernant les patients sous Galantamine.....	119
d) Comparaison entre les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	120
e) Alternatives thérapeutiques.....	120
2. La Mémantine.....	121
3. Interactions médicamenteuses.....	121
<b>B) <i>Gravité</i></b> .....	123
1. Effets indésirables cardiovasculaires.....	124
a) Dans notre étude rétrospective.....	124
b) Comparaisons aux données de la littérature.....	126
2. Effets indésirables neurologiques.....	131
3. Autres effets indésirables graves.....	131
<b>C) <i>Imputabilité</i></b> .....	132
<b>D) <i>Facteurs de risque</i></b> .....	132
<b>IV. COMORBIDITE ET POLYMEDICATION</b> .....	134
<b>A) <i>Comorbidités</i></b> .....	134
<b>B) <i>Polymédication</i></b> .....	138
<b>C) <i>Une prise en charge globale et pluridisciplinaire</i></b> .....	143
<b>CONCLUSION</b> .....	145
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	147
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	164

## **INTRODUCTION**

---

L'allongement de l'espérance de vie s'accompagne d'une augmentation de l'incidence des pathologies liées au vieillissement notamment les démences, dont la première cause en France est la maladie d'Alzheimer (MA).

La maladie d'Alzheimer est une démence neurodégénérative du système nerveux central caractérisée par une détérioration durable et progressive des fonctions cognitives.

Il y a 101 ans (1908) qu'Aloïs Alzheimer, médecin psychiatre allemand, en a fait la première description (1).

Elle touche en premier lieu les fonctions cognitives puis le comportement et l'adaptation sociale des patients. Lors de l'évolution de la maladie, des troubles affectifs, comportementaux et une perte d'autonomie dans les actes de la vie quotidienne sont présents et peuvent conduire à l'institutionnalisation.

La prévalence de la MA, la charge économique et sociale qu'elle fait peser sur la société en font un problème majeur de santé publique en France.

Première cause de démence en France (80 % de toutes les démences), la maladie d'Alzheimer a des répercussions familiales et sociales considérables.

Des programmes d'action à grande échelle commencent à voir le jour, insistant sur l'optimisation de la prise en charge globale, mais également sur le diagnostic précoce. La sensibilisation des acteurs de la santé est un axe primordial de la stratégie visant à détecter, à des stades précoces, les premiers signes de cette pathologie.

Il n'existe pas encore de traitement curatif de ces maladies neurodégénératives, malgré l'investissement de nombreuses équipes de recherche dans ce domaine.

Nous disposons actuellement en France de traitements symptomatiques pour les patients atteints de MA qui sont trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACE) comprenant le donépézil et la rivastigmine depuis 1998, la galantamine depuis 2001, ainsi que la mémantine, antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-Aspartate (NMDA), commercialisée depuis 2003.

Leur indication officielle actuelle est la MA dans les formes légères à modérément sévères pour les IACE et modérées à sévères pour la mémantine. Le bénéfice

thérapeutique de ces médicaments est démontré dans ces indications, bien qu'il soit faible en intensité et seulement symptomatique car il n'influence pas la poursuite de la dégénérescence neuronale. Cela explique que leur efficacité soit discutée, même s'ils sont la seule possibilité thérapeutique de la MA à l'heure actuelle.

La prescription d'IACE s'accompagne d'un risque d'effets indésirables dose-dépendants liés aux propriétés cholinergiques, avec des conséquences potentiellement plus graves chez des patients très âgés et polypathologiques.

Dans l'attente d'alternatives thérapeutiques, il est important de bien connaître les propriétés pharmacologiques de ces médicaments afin de minimiser la survenue d'effets indésirables et d'optimiser le bénéfice pour le patient.

Dans un premier temps, nous rappellerons quelques éléments physiopathologiques et diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, ses traitements médicamenteux spécifiques et leurs effets indésirables.

Puis nous étudierons la tolérance de ces traitements à partir d'observations concrètes et de situations réelles issues de l'analyse rétrospective de la consultation « mémoire » du Centre Hospitalier de Saint Nicolas de Port de 2001 -à 2007.

Enfin, nous comparerons les résultats de cette étude aux données de la littérature et des essais cliniques, et discuterons des recommandations actuelles pour l'introduction et le suivi des traitements par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et mémantine.

**PREMIERE PARTIE :**  
**RAPPELS THEORIQUES**

## **I) LA MALADIE D'ALZHEIMER : (2)**

### **A) PHYSIOPATHOLOGIE .**

La présence de lésions neuropathologiques cérébrales (3) constitue le seul critère de certitude du diagnostic de la MA. Ces dégénérescences sont constituées essentiellement d'agrégats de protéines Tau (protéines constitutives des microtubules de la cyto-architecture neuronale) hyperphosphorylées et affectent en premier le cortex entorhinal (zone du cortex cérébral située dans le lobe temporal et qui joue un rôle essentiel dans les processus de mémoire, en envoyant des informations à l'hippocampe par l'intermédiaire d'axones), l'hippocampe, puis les cortex associatifs (zones du cerveau où sont centralisées, analysées et intégrées les informations provenant des autres régions cérébrales). Ces derniers sont responsables de fonctions complexes comme le langage, le raisonnement, la reconnaissance des personnes ou des objets, etc.

Il est également observé des plaques amyloïdes (dépôts d'une forme anormale de la protéine bêta-amyloïde), anciennement appelées plaques séniles, dans le noyau basal de Meynert.

Les lésions débutent par les neurones de l'hippocampe (structure de la région temporale interne où convergent les informations mémorisées). C'est le premier site de la localisation de la maladie, ce qui explique qu'elle débute par des troubles mnésiques. Cette atteinte évolue vers une atrophie de l'hippocampe et un élargissement des ventricules. Puis, les lésions s'étendent aux aires associatives du néocortex cérébral se traduisant par des troubles du langage, de la reconnaissance, du raisonnement. . .

La conjonction des deux types de lésions conduit à la mort neuronale qui se traduit par une atrophie cérébrale anormale pour l'âge.

La mort neuronale aboutit à une diminution du nombre de synapses fonctionnelles dans les régions spécifiquement touchées, expliquant une altération du fonctionnement de nombreux neurotransmetteurs, notamment un déficit cholinergique et une altération de la transmission glutamatergique.

Un déficit cholinergique précoce et une élévation persistante de la concentration du glutamate et/ou une augmentation de la sensibilité au glutamate sont observés.

Ces anomalies de la neurotransmission expliquent l'apparition progressive des symptômes.

Il est admis que les modifications morphologiques cérébrales sont responsables des manifestations cliniques de la maladie.

### **1) Les dégénérescences neurofibrillaires.**

Les dégénérescences neurofibrillaires (3) observées lors de la MA sont constituées d'une accumulation intra-neuronale de filaments pairs hélicoïdaux, appelés « paires de filaments appariées en hélice » ou PHF, présentes dans le péricaryon et les dendrites des neurones.

Ces filaments pathologiques sont d'excellents marqueurs ultra structuraux des processus dégénératifs de type Alzheimer (4). Ces dégénérescences sont constituées essentiellement d'agrégats de protéines Tau hyperphosphorylées.

Les protéines Tau sont des constituants normaux du système nerveux central et périphérique, dont les formes phosphorylées induisent une dépolymérisation des microtubules alors que les formes non phosphorylées induisent leur polymérisation.

A l'état physiologique, les protéines Tau stabilisent les microtubules de la cytoarchitecture neuronale.

Dans la MA, la phosphorylation anormale des protéines Tau provoque la dépolymérisation des microtubules. Il s'ensuit une perturbation du réseau microtubulaire et donc du transport axonal. Les modifications neurofibrillaires sont stéréotypées : elles affectent en premier le cortex entorhinal, puis l'hippocampe, avant d'atteindre les cortex associatifs selon des aires bien définies. La seule présence de dégénérescences neurofibrillaires est corrélée à la perte cognitive (5). Après détérioration de la cellule dans laquelle la dégénérescence neurofibrillaire se développe, celle-ci est convertie en structure extraneuronale, progressivement absorbée et dégradée par les astrocytes.

### **2) Les plaques amyloïdes.**

Les plaques amyloïdes (3), anciennement appelées plaques séniles sont présentes dans le noyau basal de Meynert et plus rarement dans le thalamus, l'hypothalamus et le cervelet.

Les plaques amyloïdes sont des lésions extracellulaires constituées de dépôts sphériques de substance amyloïde (dépôts d'une forme anormale de la protéine bêta-amyloïde résultante de la coupure d'une protéine transmembranaire plus grande, nommée « amyloid protein precursor » interagissant avec le système cholinergique). Sa fréquence est située entre 82 et 89 % dans la MA (6).

### **3) Maladie d'Alzheimer et pertes neuronales.**

La perte neuronale lors de la MA est diffuse mais prédomine dans les régions associatives du cortex (temporo-pariétaux et frontaux). Elle a été évaluée à 40-60 % dans les noyaux sous corticaux et dans certaines aires corticales (7).

La mort neuronale est responsable de l'atrophie cérébrale, avec une diminution de 10 à 20 % du poids du cerveau. Elle est tardive par rapport à l'apparition des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires et pourrait expliquer l'aggravation des symptômes dans les stades avancés de la maladie.

Toutes les lésions cérébrales, notamment les dégénérescences neurofibrillaires, vont diffuser de l'hippocampe à l'ensemble du néocortex lors de l'évolution de la MA.

La mort neuronale aboutit à une diminution du nombre de synapses fonctionnelles dans les régions spécifiquement touchées, expliquant une altération du fonctionnement de nombreux neurotransmetteurs, notamment un déficit cholinergique et une altération de la transmission glutamatergique.

#### **4) Maladie d'Alzheimer et neuromédiateurs.**

Les lésions cérébrales de la MA s'accompagnent de perturbations des concentrations des différents neuromédiateurs.

##### **a) Déficit cholinergique :**

Le premier système de neurotransmission dont l'implication au cours de la MA a été prouvée, est le système cholinergique. Dans cette pathologie, le déficit cholinergique est précoce.

L'acétylcholine est synthétisée dans les terminaisons axonales à partir de la choline et de l'acétylcoenzyme A. Cette réaction est catalysée par la choline acétyltransférase (CAT). Une fois libérée dans la fente synaptique, l'acétylcholine se fixe sur deux types de récepteurs, les récepteurs muscariniques et les récepteurs nicotiniques.

L'acétylcholine présente dans la fente synaptique est dégradée par des cholinestérases dont il existe deux types, les acétylcholinestérases et les butyrylcholinestérases. Chez le sujet normal, les acétylcholinestérases sont les plus représentées au niveau cérébral, à la différence des butyrylcholinestérases qui se trouvent surtout en périphérie.

Dans le cerveau Alzheimer, l'activité de la butyrylcholinestérase augmente, tandis que celle de l'acétylcholinestérase demeure inchangée ou diminue (8). L'augmentation de l'activité butyrylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer pourrait être plus étroitement liée aux anomalies histologiques que la diminution de l'acétylcholinestérase (9).

Au niveau cortical, les aires les plus touchées par ce déficit (plus de 75 %) sont situées dans le lobe temporal.

Selon la « théorie cholinergique » qui attribue les déficits d'apprentissage et de mémoire au déclin du système cholinergique du lobe frontal basal, il y aurait une corrélation entre le déficit cholinergique néocortical et l'atteinte cognitive (10). Ainsi, chez les patients atteints de MA, la progression de la détérioration cognitive est corrélée à une réduction diffuse et progressive de la choline acétyltransférase néocorticale et ne dépend pas du nombre de régions néocorticales atteintes au cours de l'évolution de la maladie (11).

La perte de l'innervation cholinergique sous-corticale est moins importante que celle observée au niveau cortical puisqu'elle varie entre 25 et 60 %.

La dégénérescence du noyau basal de Meynert conduit à la fois à une baisse des concentrations en acétylcholine, en choline acétyltransférase (CAT) et en acétylcholinestérase.

Ce déficit cholinergique est à l'origine d'une diminution de la densité des récepteurs muscariniques, notamment au niveau de la formation hippocampique et des récepteurs nicotiniques au niveau du cortex temporal.

### **b) Glutamate :**

Une autre approche thérapeutique porte sur le glutamate, un des principaux neuromédiateurs excitateurs du système nerveux central, notamment pour les neurones corticaux et hippocampiques (12, 13).

Dans la maladie d'Alzheimer, la mort cellulaire est consécutive à une concentration anormalement élevée de glutamate provoquant une activation chronique des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et un excès d'entrée de calcium intracellulaire. Cette mort cellulaire augmente le taux de protéines précurseur de dépôts amyloïdes. Le glutamate est retrouvé surtout dans les cellules gliales et les neurones, notamment au niveau des synapses. Il a une fonction de neurotransmetteur traditionnel d'action rapide mais possède aussi la propriété de produire des changements prolongés de l'excitabilité neuronale comme l'apparition de la potentialisation à long terme des neurones de l'hippocampe.

Le phénomène de potentialisation à long terme représente une forme élémentaire de mémoire au niveau neuronal (14, 15). Il est le support neuronal majeur des processus d'apprentissage et de mémorisation (16).

Si physiologiquement le glutamate favorise, par ses récepteurs ionotropiques NMDA, le phénomène de potentialisation à long terme, l'excès de glutamate observé dans la maladie d'Alzheimer vient quant à lui brouiller ce phénomène de potentialisation, en raison d'une stimulation continue, et non plus phasique, des récepteurs NMDA.

Ces anomalies aboutissent à une élévation anormale de la concentration synaptique du glutamate pendant de longues périodes, ce qui a pour conséquence une dépolarisation plus importante de la membrane post-synaptique et une hyperactivité des récepteurs NMDA. Il s'en suit une cascade inappropriée de signaux à l'origine d'un bruit de fond dont l'élévation contribue à empêcher la détection de signaux pertinents.

L'altération de cette détection, qui dans des conditions normales aboutirait à une potentialisation à long terme, va donc parasiter le fonctionnement cérébral normal et contribuer à l'altération des processus mnésiques (13, 17, 18, 19).

### **c) Atteinte d'autres neuromédiateurs :**

\* Adrénaline, noradrénaline

Les concentrations en noradrénaline et l'adrénaline diminuent lors de la MA dans plusieurs régions sous-corticales.

Cette diminution est corrélée à des pertes neuronales au niveau du *locus coeruleus* et a été associée à des états dépressifs

\* Dopamine, sérotonine (20)

Il a été montré une diminution des concentrations en dopamine et en sérotonine.

## **B) EPIDEMIOLOGIE.**

La MA est une des causes majeures de morbidité en gériatrie. Chaque année, d'après l'étude PAQUID (21), il y aurait 225 000 nouveaux cas de MA en France. Sa prévalence et son incidence augmentent avec l'âge. Il existe d'autres facteurs de risque : des antécédents familiaux, le sexe féminin, l'hypertension artérielle et des antécédents de traumatisme crânien. Il existe une forme familiale et une forme sporadique, observée surtout après 65 ans.

Près de 8 patients sur 10 vivent à domicile. On estime que 70 % des conjoints et 49 % des enfants passent plus de 6 heures par jour à prendre en charge le malade (rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, 2005). L'impact sur les proches est alors aussi bien d'ordre psychologique (troubles du sommeil, dépression) que physique (surmortalité chez les aidants) et financier.

### **1) Prévalence, incidence. (21)**

La MA représente environ 80 % des démences. Elle se situe au quatrième rang des causes de morbidité en gériatrie. En France, d'après l'étude PAQUID (21), on estime à 860 000 le nombre de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées dont 610 000 chez les plus de 75 ans. Il s'agit d'une étude épidémiologique dont l'objectif général est d'étudier le vieillissement cérébral et fonctionnel après 65 ans, d'en distinguer les modalités normales et pathologiques, et d'identifier les sujets à haut risque de détérioration physique ou intellectuelle chez lesquels une action préventive serait possible. Cet objectif est réalisé au moyen de la mise en place d'une cohorte de 4134 personnes âgées en Gironde et en Dordogne, suivies depuis 1988.

Selon les données de l'étude PAQUID, le nombre total de patients atteints de MA en France est actuellement estimé à 600 000 cas.

\* **La prévalence** globale de la MA est de 17,8 %. Sa prévalence augmentant avec l'âge, la MA est devenue un problème de santé publique du fait du vieillissement de la population (22). Ainsi, elle passe de 2 à 6 % pour les sujets de plus de 65 ans, à 15 à 20 % après 80 ans (23). Chez le sujet de plus de 75 ans, elle a été estimée à 13,2 % chez l'homme et à 20,5 % chez la femme. Après 85 ans, 25 % des sujets sont atteints.

\* **L'incidence** de la MA augmente de 2 pour 1000 entre 65 et 69 ans, à 70 pour 1000 après 90 ans. Le nombre de cas de MA, après 65 ans, du fait de la longévité, ne fera qu'augmenter d'ici 2020, particulièrement dans les tranches d'âge les plus élevées, c'est-à-dire après 80 ans.

\* **Au total**, chaque année, il y aurait 225 000 nouveaux cas de MA en France, dont 70 % surviennent chez des sujets de plus de 80 ans.

### **2) Facteurs de risque.**

\* **L'âge** est un facteur de risque incontestable.

\* **La présence d'antécédents familiaux** est un facteur de risque le plus constamment retrouvé dans les études, qu'il soit génétique ou idiopathique.

\* **Le sexe** du patient, après ajustement prenant en compte l'espérance de vie, est un facteur de risque relatif ; chez les femmes, il reste supérieur de 1,5 fois à celui des hommes (24, 25).

Par ailleurs, d'après une analyse combinée d'études prospectives réalisées en Europe chez des sujets âgés de 65 ans et plus, le risque de MA est plus élevé chez les femmes et chez les sujets ayant un faible niveau d'éducation (26).

\* **L'hypertension artérielle** est un facteur de risques vasculaires liés à la maladie dégénérative (27, 28).

\* **Les antécédents de traumatisme crânien.**

### **3) Formes cliniques.**

L'épidémiologie permet de distinguer deux formes de MA.

\* **Une forme familiale**, transmise sur le mode autosomique dominant, liée à des mutations des chromosomes 1, 21 et 14. Il s'agit principalement des formes à âge de début précoce avant 65 ans (29).

\* **Une forme sporadique**, observée surtout après 65 ans, dans laquelle un facteur de risque génétique a été retrouvé (gène codant pour l'apolipoprotéine E) (30). Cette apolipoprotéine est essentiellement connue pour son rôle de transport des lipides dans la circulation sanguine et pour ses interactions avec des récepteurs cellulaires impliqués dans le métabolisme lipidique (31). Elle existe sous trois isoformes protéiques fréquentes : l'apolipoprotéine E2, E3 et E4.

Les individus porteurs de l'allèle E4 auraient, selon les études, un risque de développer la MA 2 à 16 fois plus important que les non porteurs (32). Le risque conféré par la présence de 2 allèles E4 est environ deux fois plus élevé que celui conféré par la présence d'un seul allèle E4.

Les mécanismes biologiques expliquant l'association entre l'apolipoprotéine E et la MA restent encore mal connus. L'apolipoprotéine E serait un élément essentiel de la régénération neuronale et un déterminant commun des processus dégénératifs, vasculaires et nerveux.

Une étude hollandaise a montré que les sujets porteurs d'au moins un allèle E4 et atteints d'athérosclérose avérée ont le risque le plus élevé de voir se développer une MA, alors que les non porteurs de l'allèle E4 sans processus athéroscléreux ont le niveau de risque le plus bas (33).

Le groupe de travail de l'HAS (Haute Autorité de Santé) ne recommande pas la réalisation d'un génotypage de l'apolipoprotéine E comme test diagnostique complémentaire de la MA (22).

## **C) MANIFESTATIONS CLINIQUES ET SIGNES D'APPEL DE LA MALADIE.**

L'installation de la maladie est lente et son évolution progressive.

La MA se caractérise principalement par une atteinte globale des fonctions supérieures caractérisées par des troubles de la mémoire, de l'attention, du langage, des troubles praxiques et gnosiques. Il en résulte des troubles psychocomportementaux (dépression, anxiété, irritabilité, troubles de l'appétit, troubles du sommeil, agitation et

agressivité ou apathie et indifférence, désinhibition, manifestations psychotiques) et des troubles neurologiques somatiques.

On parle de démence type Alzheimer lorsque plusieurs critères sont identifiés ; ceux-ci sont répertoriés par l'American Psychiatric Association (34), dans le **DSM-IV** (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition) détaillé ci-dessous :

**A.** Des déficits cognitifs multiples apparaissent, se manifestant à la fois par :

**1.** Une altération de la mémoire (diminution de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler des informations apprises antérieurement),

**2.** Une (ou plusieurs) perturbation(s) cognitive(s) suivante(s) :

- aphasie (perturbation du langage),

- apraxie (altération des capacités à réaliser une activité motrice malgré une fonction motrice intacte)

- agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes),

- perturbation des fonctions exécutives (planification, organisation, séquençage, abstraction).

**B.** Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 causent chacun une déficience significative dans les fonctions sociales ou occupationnelles et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

**C.** L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

**D.** Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dûs :

- à d'autres affections du système nerveux central pouvant causer un déficit progressif de la mémoire et de la cognition (par exemple, maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale),

- à des affections systémiques connues comme causes de démence (hypothyroïdie, carence en vitamine B12, acide folique ou vitamine PP, hypercalcémie, neurosyphilis, infection à VIH),

- à des affections induites par une substance.

**E.** Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium.

**F.** La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I de la classification DSM IV (trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Ils existent d'autres critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer : ce sont ceux de la **NINCDS-ADRDA** (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer Disease and Related Disorders Association) : (35)

**A. Les critères de “MA probable” incluent :**

1. une démence établie par un examen clinique documenté par le Mini-Mental-Test, l'échelle de démence de BLESSED ou un examen similaire et confirmé par des tests neuropsychologiques,
2. des déficits dans au moins deux champs cognitifs,
3. une altération progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives,
4. un début entre l'âge de 40 et 90 ans, le plus souvent après l'âge de 65 ans,
5. une absence de trouble systémique ou d'autre atteinte cérébrale susceptible d'être responsable de l'altération progressive de la mémoire et des autres fonctions cognitives.

**B. Le diagnostic de “MA probable” est étayé par :**

1. une aggravation progressive d'une fonction cognitive spécifique comme le langage (aphasie), la motricité (apraxie), la perception (agnosie),
2. une réduction des activités de la vie quotidienne et des troubles du comportement,
3. une histoire familiale de troubles similaires, particulièrement s'ils ont reçu une confirmation neuropathologique,
4. une ponction lombaire normale aux techniques d'analyse standard,
5. un électroencéphalogramme normal ou des modifications non spécifiques comme une augmentation des activités lentes et la preuve d'une atrophie cérébrale en tomographie cérébrale avec une aggravation progressive documentée par des examens sériés.

**C. Les autres manifestations cliniques compatibles avec le diagnostic de MA après exclusion des autres causes de démence sont :**

1. une évolution en plateau,
2. des signes associés à type de dépression, d'insomnie, d'incontinence sphinctérienne, d'hallucinations, de crises brutales verbales émotionnelles ou physiques, de troubles sexuels, de perte de poids,
3. d'autres signes neurologiques chez certains patients à un stade avancé de la maladie incluent une hypertonie des myoclonies des troubles de la marche des crises convulsives,
4. une tomographie normale pour l'âge.

**D. Le diagnostic de “MA possible” :**

1. peut être fait sur la base d'un syndrome démentiel en l'absence d'autre maladie neurologique psychiatrique ou systémique suffisant pour causer une démence et en présence de variations concernant le mode de début la présentation ou l'évolution clinique,
2. peut être fait sur la présence d'une seconde affection systémique ou cérébrale pour produire une démence mais qui n'est pas considérée comme la cause de la démence,
3. pourrait être utilisé en recherche quand un déficit cognitif sévère isolé graduellement progressif est mis en évidence en l'absence d'autre cause identifiable.

**E. Les critères de “MA certains” sont :**

Les critères cliniques de “MA probable”, et la preuve histopathologique obtenue par biopsie ou autopsie.

## 1) Les troubles cognitifs.

### • **Troubles de la mémoire (36,37).**

Les difficultés mnésiques constituent, habituellement, la première manifestation de la MA.

Il y a une perte de la capacité d'apprendre des informations nouvelles.

En début de maladie, ce sont d'abord les faits récents qui ne sont plus traités, et donc oubliés: ce sont les troubles de **la mémoire de travail** ou mémoire à court terme.

La mémoire de travail nous permet de garder en mémoire des informations pour une utilisation immédiate : faire un numéro de téléphone, se souvenir devant le placard de ce qu'on était venu chercher, etc.

Puis, il y aura un processus d'effacement des souvenirs, remontant petit à petit l'histoire de la personne et les événements survenus tout au long de sa vie : ce sont les troubles de la mémoire à long terme qui concerne les informations que nous avons mémorisées.

La mémoire à long terme est constituée de deux entités :

✓ **La mémoire épisodique**, qui va correspondre aux événements de notre histoire personnelle.

C'est la mémoire qui permet la fixation de nouvelles informations qui se présentent au patient dans un contexte spatio-temporel donné ou des événements qui l'ont touché personnellement. Par exemple, la personne oubliera d'abord la naissance de son dernier petit-enfant, puis le mariage de son fils, et enfin la naissance de son propre enfant.

✓ **La mémoire sémantique** qui, elle, est constituée de connaissances apprises.

Les troubles de la mémoire sémantique sont plus tardivement apparents, ils concernent des informations qualifiées de « connaissances ». Par exemple, se rappeler le nom d'un homme politique (président de la République, Premier ministre...) ou une date historique (Première et Deuxième Guerre mondiale...) fait appel à la mémoire sémantique. La faculté à énumérer tous les noms d'animaux connus en un temps donné met aussi en jeu la mémoire sémantique.

**La mémoire procédurale** ou « mémoire par l'action » est également altérée. La mémoire procédurale correspond à l'automatisation d'un apprentissage. C'est elle qui intervient dans l'apprentissage du vélo par exemple. C'est aussi une mémoire qui s'inscrit dans le corps. Elle est très solide.

Ces apprentissages perdurent longtemps. On peut faire appel à cette mémoire procédurale même à un stade évolué de la maladie.

Enfin, il y a les troubles **des fonctions exécutives**. Elles font appel à la capacité du patient à *organiser et réaliser une tâche cognitive plus ou moins complexe nécessitant un plan de travail*. Dans la vie quotidienne, ces troubles exécutifs se traduisent au début par des difficultés à remplir correctement sa déclaration d'impôts ou bien à planifier un trajet nécessitant plusieurs correspondances, par exemple.

La résolution de problèmes d'arithmétique simples fait également appel aux fonctions exécutives et à la mémoire de travail. Pour la réalisation de ce genre de tâche cogni-

tive, le sujet doit garder en mémoire les données incluses dans l'énoncé du problème, ainsi que les résultats des calculs intermédiaires avant de pouvoir donner le résultat final.

#### • Désorientation temporo-spatiale.

La désorientation temporo-spatiale est précoce. (38)

La désorientation temporelle est un des premiers signes devant faire penser à la maladie d'Alzheimer. Elle se traduit par une difficulté à retenir la date d'aujourd'hui : d'abord le quantième du mois, puis le jour de la semaine, puis le mois et l'année en cours.

La désorientation dans l'espace est habituellement plus tardive. Elle se traduit au début par des difficultés à fixer le nom des lieux où se trouve le patient lorsqu'ils lui sont inhabituels. À un stade plus avancé, l'interrogatoire de l'entourage peut révéler des difficultés à s'orienter dans un lieu non familier au patient (par exemple, dans une grande surface, ou lors d'un trajet en voiture inhabituel).

Cette désorientation entraîne des « pseudo-fugues » : Le patient se perd et erre dans les lieux non familiers, puis dans son quartier, et finalement dans son propre domicile.

#### • Troubles de l'attention (39, 40).

L'attention peut être définie comme « l'aspect sélectif de la perception et de la réponse ». Il s'agit d'un ensemble de processus unitaires nécessaires au traitement de l'information.

Dans les stades précoces de la MA, tous les processus attentionnels ne sont pas atteints de manière identique et les troubles peuvent se limiter à des difficultés à effectuer deux tâches simultanément.

#### • Troubles du langage (41).

Les troubles du langage oral et écrit de la MA sont fréquents et caractéristiques. Le premier symptôme d'atteinte du langage est le manque du mot. C'est le trouble le plus souvent rapporté par le patient et repéré par le clinicien. Puis la compréhension orale et la lecture, longtemps respectées au début de la maladie, sont altérées à leur tour. Il s'agit des paraphasies phonétiques et sémantiques.

Au stade terminal, l'expression orale est désintégrée, précédant le mutisme complet.

#### • Troubles praxiques (42).

L'apraxie correspond à une altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes.

Au stade ultime de la MA, il est fréquent d'observer une apraxie de l'habillage, mais aussi des gestes les plus élémentaires de la vie quotidienne (difficultés à manier des outils et des objets).

#### • Troubles gnosiques (43).

L'agnosie visuelle s'intègre généralement dans le cadre de troubles visio-spatiaux complexes qui consistent, la plupart du temps, en des difficultés dans la localisation spatiale et la reconnaissance des objets. Il existe aussi la prosopagnosie

correspondant à la non reconnaissance des visages des proches puis de sa propre image dans un miroir.

L'agnosie auditive se traduit par l'impossibilité de reconnaître les sons de l'environnement, de la voix et de la musique, alors que le malade déclare pourtant les entendre.

L'ensemble des troubles praxiques et gnosiques est responsable de la perte d'autonomie du patient.

## **2) Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) . (44, 45)**

Décrits initialement sous les termes de « troubles du comportement », de « symptômes psychiatriques », ou de « manifestations non cognitives », les signes et symptômes comportementaux et psychologiques de la MA, ont été moins étudiés que les troubles cognitifs. Les SCPD sont définis comme les signes et les symptômes des troubles de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur ou du comportement. Ils constituent un des éléments cliniques centraux de la MA. La fréquence des SCPD dans la MA dépend des méthodes d'évaluation. Les troubles psychologiques apparaissent selon une fréquence variable qui dépend de l'avancement de la maladie.

### **• La dépression**

Dans la MA, les symptômes dépressifs constituent l'un des troubles les plus fréquents. Il s'agit plus de dysphorie que d'épisodes dépressifs majeurs. Les moments de tristesse dans la journée sont de courte durée.

Il peut être observé un désintérêt et un retrait social. Au début, ces troubles peuvent être associés à la prise de conscience de la perte cognitive, mais par la suite, ils seraient liés aux lésions du système limbique. Les idées suicidaires sont rares.

### **• L'anxiété**

L'anxiété est un trouble précoce et fréquent dans la MA. Au début, elle peut être liée à la prise de conscience de la perte cognitive et aux réactions que cette perte suscite chez l'entourage, mais il existe d'autres causes comme les manifestations psychotiques.

Elle peut s'exprimer par une déambulation incessante, des stéréotypies verbales ou d'action, des fugues, des cris. A un stade plus tardif, il peut être observé une angoisse d'abandon.

### **• L'irritabilité**

L'irritabilité de l'humeur doit être distinguée de l'agitation et de l'agressivité. Elle correspond à des modifications émotionnelles rapides, entre la frustration et l'impatience, dont le patient peut être facilement distrait.

### **• Troubles maniaques**

Les épisodes maniaques sont très rares dans la MA. Les troubles de l'humeur observés sont essentiellement une exaltation de l'humeur et des épisodes d'euphorie.

### • Les troubles de l'appétit

L'anorexie est le trouble du comportement alimentaire le plus fréquent lors de la MA. Elle peut être observée précocement et être majorée par les traitements cholinomimétiques.

Une hyperphagie ainsi qu'un changement qualitatif des conduites alimentaires marquées pour le sucré sont décrits et précèdent généralement l'anorexie.

### • Les troubles du sommeil et du rythme circadien

En plus des effets du vieillissement normal, il peut être noté que la somnolence diurne est favorisée par l'inactivité et que le sommeil nocturne connaît une plus grande perturbation avec fragmentation des rythmes de sommeil.

Des états d'hyperactivité peuvent être présents, parfois seulement à des horaires précis. L'agitation survient plus fréquemment après 16 heures : c'est le phénomène du « coucher de soleil ».

Les troubles du rythme veille-sommeil sont fréquents et l'inversion du cycle nycthéral n'est pas rare dans les stades évolués de la maladie. Une hyperactivité peut être présente ; il s'agit surtout d'une agitation vespérale.

### • L'agitation et l'agressivité

L'agitation serait un des troubles comportementaux les plus fréquents en cas de MA. Elle s'exprime par des stéréotypies verbales et comportementales, des déambulations incessantes et les « fugues » sont des comportements fréquents. Elle peut être provoquée par une maladie somatique intercurrente, des traitements inadaptés ou par la désorientation du patient après une modification de son environnement.

L'agressivité est relativement fréquente et est majorée par l'évolution de la maladie. Elle est plus verbale (cris, injures) que physique. Elle peut être interprétée comme une réaction de défense qui témoigne de l'incompréhension et de la désorientation du patient.

### • L'apathie et l'indifférence

L'apathie a été définie comme un manque de motivation qui ne peut être attribué à des troubles de conscience, ou à un choc émotionnel.

Elle possède 3 composantes : une diminution de l'initiation motrice, une diminution de l'initiation cognitive et une diminution du ressenti affectif.

Elle est extrêmement fréquente dans la MA, mais est liée à la sévérité de la démence.

### • La désinhibition

La désinhibition est rare mais son apparition peut se faire à tout moment au cours de la MA.

Il peut s'agir d'une production verbale ou comportementale inappropriée, souvent dans des états d'euphorie transitoire

### • Les troubles des conduites sexuelles

Ces troubles seraient fréquents et concerneraient plus particulièrement la réduction de la libido et de l'activité sexuelle.

Le patient peut manquer de décence, ce qui traduit généralement une désinhibition. L'indifférence est le comportement le plus rapporté.

#### • Les hallucinations

Les hallucinations sont relativement fréquentes et surviennent tardivement dans l'évolution de la maladie. Elles sont fluctuantes et consistent surtout en des hallucinations visuelles qui ont souvent pour objet une personne connue décédée ou un animal. Elles peuvent être anxiogènes mais sont rarement menaçantes. Un trouble perceptif peut favoriser la présence d'hallucinations.

#### • Les idées délirantes

Il s'agit principalement de croyances paranoïdes simples ayant pour thème un préjudice, un vol ou une jalousie.

Les troubles de l'identification sont tardifs et classés en 4 groupes :

- la duplication topographique : le sujet est convaincu que son habitat a été subtilement modifié ;
- le phénomène du fantôme, traduisant la conviction erronée de la présence actuelle ou future d'une personne éventuellement décédée ;
- l'hypoidentification (sosie) ou l'hyperidentification ;
- le trouble de l'identification d'une personne ;
- la conviction que les personnes observées sur l'écran de la télévision sont dans la pièce et peuvent entendre les propos du patient.

#### • L'instabilité psychomotrice

Plusieurs types peuvent être distingués :

- la déambulation, terme utilisé pour décrire un comportement inadapté d'exploration,
- la tasikinésie qui est l'incapacité de rester assis ou allongé,
- le syndrome de Godot, manifestation anxieuse qui consiste à suivre l'aidant principal dans ses déplacements.

#### • Les compulsions

Certaines manifestations peuvent faire évoquer les mécanismes compulsifs comme des comptages à voix haute, des répétitions gestuelles (frottements...) ou verbales. Il s'agit le plus souvent de stéréotypies.

### **3) Troubles neurologiques somatiques.**

L'examen neurologique est en général entièrement normal en cas de MA (ce qui permet d'écartier une lésion cérébrale focalisée), ou peut montrer des troubles neurologiques diffus.

#### • Signes extra-pyramidaux (46).

Une hypertonie modérée, un certain degré d'akinésie, quelques troubles de la marche, un discret tremblement sont observés avec une fréquence qui peut atteindre 90 % des cas de MA.

L'existence d'un authentique syndrome extra-pyramidal pose de difficiles problèmes : en priorité il convient d'éliminer les effets indésirables d'un traitement psychotrope, mais aussi la présence d'un syndrome extra-pyramidal lié à une démence à corps de Lewy.

- Myoclonies et crises d'épilepsie (47).

Les myoclonies et les crises d'épilepsie de type tonico-cloniques ne sont pas rares. Quand elles surviennent précocement, elles doivent faire rechercher d'autres diagnostics.

## **D) DIAGNOSTIC :**

En l'absence de marqueur biologique, le diagnostic de la MA est complexe et repose sur des critères cliniques et des examens paracliniques. Les critères diagnostiques de la maladie les plus utilisés sont ceux du DSM-IV(34) et du NINCDS-ADRDA (35). Les critères cliniques de diagnostic et de suivi de l'évolution sont établis à l'aide d'échelles d'évaluation - échelles de repérage (MMSE, test de l'horloge et test des 5 mots), échelles de diagnostic (ADAS, SIB, CIBIC et CIBIC-plus...) - de la neuro-imagerie (tomodensitométrie, IRM...) et d'examens neurologiques et biologiques (22).

Un diagnostic différentiel par rapport aux autres types de démence doit être effectué. La démarche générale pour établir le diagnostic de MA débute par un entretien avec le patient et son accompagnant qui fait le plus souvent partie de son entourage. Un examen clinique général incluant un examen neurologique doit être réalisé ainsi qu'une évaluation des fonctions cognitives du patient. Il convient enfin de prescrire certains examens biologiques et un examen d'imagerie cérébrale.

### **1) Critères de diagnostic clinique:**

Les critères diagnostiques de la maladie les plus utilisés sont ceux du **DSM-IV** (34), et du **NINCDS-ADRDA** (35).

Les critères du DSM-IV n'ont pas une spécificité suffisante, mais sont intéressants pour la séméiologie et le diagnostic de maladie d'Alzheimer au stade démentiel.

Ceux du NINCDS-ADRDA, le sont pour la clinique et pour la recherche du degré de probabilité et de plausibilité du diagnostic. Cependant avec le NINCDS, il faut faire un examen clinique minutieux et s'appuyer sur des examens sanguins et radiologiques (scanner et/ou IRM) pour éliminer d'autres étiologies.

Les critères diagnostiques issus du groupe de travail NINCDS-ADRDA, établis en 1984 permettent d'aboutir à un diagnostic possible, probable ou certain. Leur sensibilité est de 80 % et leur spécificité de 70 % (35).

### **2) Évaluation neuropsychologique :**

Les critères cliniques de diagnostic et de suivi de l'évolution sont établis à l'aide d'échelles d'évaluation (48).

Ces échelles sont de quatre types.

### a) **Échelles de repérage** :

De réalisation rapide (2 à 10 minutes), les échelles de repérage permettent de faire un bilan rapide des fonctions cognitives et de séparer les sujets normaux de ceux présentant une altération cognitive, sans préjuger de son origine.

#### \* **MMS.**

La plus utilisée est l'échelle MMS (mini mental state examination) (49). Elle permet de mesurer de façon globale les fonctions cognitives du patient : évaluation objective du langage, de l'orientation temporo-spatiale, d'une tâche de calcul mental engageant la mémoire de travail, de l'apprentissage de 3 mots, de la reproduction d'un dessin complexe apte à détecter une apraxie débutante. Tout âge et tout niveau socioculturel confondus, le seuil le plus discriminant est 24 (un score inférieur à 24 est considéré comme anormal) (50).

Elle présente une valeur prédictive de démence de type Alzheimer : les sujets dont les scores sont situés à 24-25 ont un risque à 3 ans multiplié par 20 par rapport au groupe ayant des scores à 29-30 (51).

Le MMS ne peut en aucun cas être utilisé comme seul test diagnostique d'une maladie d'Alzheimer. L'âge, le niveau socio-culturel, ainsi que l'état affectif (anxiété et dépression) et le niveau de vigilance du patient doivent être pris en considération dans l'interprétation de son résultat.

#### \* **Test de l'horloge et test des 5 mots.**

Deux tests de réalisation simple sont couramment utilisés en pratique clinique :

- « Le test de l'horloge » (22) consiste à demander au patient de dessiner le cadran d'une horloge et d'indiquer sur ce cadran toutes les heures ainsi que la petite et la grande aiguille qui marquent une heure donnée. Il existe plusieurs versions du test en terme de consigne et de notation (sur 7 ou 30).

C'est un test composite car il évalue autant la planification, les fonctions visiospatiales que la mémoire.

- « Le test des 5 mots » est un instrument peu sensible mais très spécifique de la MA (52).

Il explore la mémoire verbale : le patient doit lire à haute voix une liste de 5 mots qui ne se ressemblent pas et appartiennent à des catégories différentes. L'apprentissage des 5 mots est mesuré et l'encodage (catégorie sémantique) est contrôlé avec des rappels libres et indicés, immédiats et différés.

#### \* **Les fluences.**

Les tests de fluence verbale (48) évaluent en partie la mémoire sémantique. On demande au patient de dire en un temps déterminé (1 ou 2 minutes) tous les noms appartenant à une même classe (par exemple, les animaux) qu'il connaît : c'est la fluence lexicale catégorielle. On peut aussi lui demander tous les mots communs débutant par une lettre donnée (F, par exemple) : c'est la fluence lexicale alphabétique (ou littéraire).

Les fluences sont un outil de "débrouillage" classique réalisé sous la forme de fluence sémantique et alphabétique ou sous la forme de tests sémantiques composite comme le Self Test d'Isaac.

## **b) Échelles de diagnostic :**

### **\* Échelle ADAS**

L'échelle ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale), dans sa partie cognitive ADAS-Cog qui quantifie les troubles cognitifs les plus fréquemment rencontrés dans la MA est la plus utilisée (53).

L'ADAS-Cog est composée de 11 items. Elle évalue plusieurs domaines cognitifs qui sont détériorés dans la MA, notamment la mémoire, le langage, la praxie et l'orientation.

Un score de 0 est attribué à un patient qui ne fait aucune erreur tandis que le score maximum de 70 est attribué aux patients atteints de démence sévère.

### **\* SIB**

La SIB (Severe Impairment Battery) a été mise au point dans le but d'évaluer directement les fonctions cognitives de sujets atteints de démence grave. Cette échelle comporte 57 questions sous la forme de commandes simples (54).

## **c) Échelles mesurant l'activité des médicaments**

### **\* Échelle CGIC**

L'échelle CGIC (Clinical Global Impression of Change) est remplie par le clinicien qui cote le changement de l'état du patient de 1 (très amélioré) à 7 (très aggravé), après entretien avec le patient et son entourage (55).

### **\* Échelle CIBIC et CIBIC-plus**

L'échelle CIBIC (Clinician's Interview Based Impression of Change) ne se différencie de l'échelle CIBIC-plus que par l'absence de prise en compte de l'entourage (56).

### **\* Échelle ADAS-Cog (Cf supra)**

## **d) Échelles comportementales et de la vie quotidienne**

L'entretien avec le patient et son accompagnant doit aussi apprécier l'état affectif du patient notamment son humeur. Il doit rechercher une dépression qui peut parfois se présenter sous l'aspect d'un syndrome démentiel.

Les activités quotidiennes de base, notamment se nourrir, s'habiller et faire sa toilette, ne sont généralement pas altérées avant un stade déjà avancé de la démence, mais la capacité à réaliser des activités plus complexes comme les travaux ménagers, les courses ou faire ses comptes est altérée bien plus tôt dans le cours de la maladie.

### **\* Échelle GDS**

L'échelle de dépression gériatrique GDS (Gériatrie dépression scale) à 4 items peut être utilisée. Elle est composée de 4 questions simples. Outil de repérage d'une dépression, elle ne permet pas de porter un diagnostic de dépression (57, 22).

### **\* Échelle NPI**

L'échelle NPI (Neuropsychiatry Inventory) est destinée à l'évaluation d'un grand nombre de comportements présents chez les sujets déments (58, 59). Elle se fonde

sur une interview structurée en présence d'un accompagnant du patient (vivant de préférence avec lui). Elle évalue 12 domaines correspondant à 12 types de troubles du comportement. En plus de la présence des troubles, elle évalue leur fréquence et leur gravité.

Le score obtenu varie entre 0 et 144 : un score élevé est associé à des troubles du comportement plus importants.

L'entretien avec le patient et l'accompagnant doit aussi apprécier l'état affectif du patient notamment l'humeur.

#### \* **Échelle IADL**

En France, l'échelle IADL (Instrumental Activities of Daily Living) est recommandée (22). Elle est basée sur l'évaluation par le soignant de la capacité du patient à réaliser les activités quotidiennes de base (utiliser le téléphone, utiliser des transports, prendre ses médicaments, gérer ses finances, faire les courses, préparer les repas, entretenir la maison, faire la lessive). Elle comporte 8 items et le score total est compris entre 8 (pas de détérioration) et 31 (détérioration maximale) (60).

\* **Échelle de Katz**, qui comporte 6 items (faire sa toilette, s'habiller, aller aux WC, se déplacer, s'alimenter et la continence), est également une échelle d'activité de la vie courante (22).

#### \* **Échelle PDS**

L'échelle PDS (Progressive Détérioration Scale) est constituée de 29 items, présentés sous forme d'échelle visuelle analogique, avec deux pôles pour chaque item : d'un côté, absence de difficulté; de l'autre, difficulté maximale. L'ensemble des items explore les aspects de la vie quotidienne susceptibles d'être perturbés dans un contexte de déclin symptomatique : habillage, alimentation, autonomie ambulatoire, usage du téléphone, notions du temps, de l'argent, conduite automobile, loisirs, etc... Elle a été validée par rapport à la GDS (57).

#### \* **Échelle CDR**

L'échelle CDR (Clinical Dementia Rating ) intègre des critères d'évaluation des facultés cognitives et une évaluation des capacités nécessaires aux actes de la vie quotidienne (participation à la vie collective, occupations au foyer). Sa cotation varie de 0 pour un sujet normal à 3 pour une démence sévère (61).

Si, en dépit de la plainte mnésique, les fonctions cognitives appréciées par le MMSE, les fonctions instrumentales de la vie quotidiennes évaluées par l'échelle IADL, et le contexte clinique (absence de trouble de l'humeur et du comportement) sont strictement normaux, une évaluation neuropsychologique comparative doit être proposée au patient dans le cadre d'un suivi 6 à 12 mois plus tard (62)

S'il existe le moindre doute sur l'intégrité des fonctions cognitives ou des atypies dans le tableau clinique ou neuropsychologique, le patient doit être orienté vers une consultation spécialisée afin de réaliser un examen neuropsychologique et psychiatrique approfondi. Ce bilan neuropsychologique se devra d'évaluer chacune des fonctions cognitives et tout particulièrement la mémoire épisodique.

Il n'y a pas d'accord professionnel concernant le choix des tests neuropsychologiques à effectuer (22).

Les tests appréciant la mémoire verbale épisodique comportant un indiçage et un rappel différé sont très utilisés, notamment le test de Grober et Buschke (63). D'autres tests appréciant plusieurs aspects de la mémoire (mémoire verbale, mémoire visuelle) sont aussi utilisés, notamment l'échelle de mémoire de Wechsler (64). Des batteries de tests appréciant plusieurs aspects des fonctions cognitives (mémoire et fonctions exécutives, praxie, langage) sont aussi utilisées. D'autres batteries de tests (WAIS, Profil d'Efficiences Cognitives...) sont utilisées en fonction de l'expérience de chaque centre de consultation spécialisée dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

### **3) Neuro-imagerie.**

Une imagerie cérébrale systématique est recommandée pour toute démence d'installation récente (22). Elle a pour but d'éliminer les affections neurologiques non dégénératives devant un trouble cognitif assuré.

- Tomodensitométrie

La tomodensitométrie (TDM) cérébrale permet d'apprécier le degré d'atrophie cérébrale diffuse et surtout bitemporale, plus importante dans la MA que chez les sujets âgés du même âge. L'atrophie est corrélée à la gravité de la maladie et évolue progressivement au cours de la maladie ce qui permet un suivi régulier. La TDM cérébrale est utile pour le diagnostic différentiel (tumeur cérébrale, hydrocéphalie à pression normale). La TDM permet également de rechercher des stigmates d'accidents cérébraux vasculaires. Elle peut montrer plus rarement une dilatation ventriculaire.

- IRM

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) fournit des éléments en faveur du diagnostic en montrant l'existence d'une atrophie des régions hippocampiques, très évocatrice de la MA mais non spécifique. L'IRM permet de mettre en évidence les hypodensités de la substance blanche, visibles en TDM.

- PET

Le PET (*Positron Emission Tomography*) est une technique d'imagerie qui permet de visualiser le métabolisme cérébral du glucose par le radiopharmaceutique 2-[18F] Fluoro-2-Deoxy D Glucose. Depuis quelques mois, le traceur amyloïde PIB (Pittsburg compound-B) est utilisé dans le cadre de protocole de recherche et fournit des données quantitatives des dépôts amyloïdes.

- TEM

L'étude du débit sanguin cérébral par Tomographie d'Emission Monophotonique (TEM) ou par scintigraphie cérébrale (DATscan®), montre, chez les patients atteints de MA, une diminution du débit sanguin cérébral. Le produit sanguin le plus souvent injecté est l'HmPA0. Elle est utile au diagnostic différentiel des démences fronto-temporales et des atrophies cérébrales focales mais n'est pas réalisée en routine.

La réalisation systématique d'une imagerie par tomographie d'émission monophotonique, d'une scintigraphie cérébrale avec le DATscan® ou d'une imagerie par tomographie à émission de positrons (TEP) n'est pas recommandée par l'HAS pour porter un diagnostic positif de maladie d'Alzheimer. (22)

#### **4) Examen clinique et neurologique . (65)**

L'examen doit apprécier l'état général (perte de poids) et cardio-vasculaire (hypertension artérielle), le degré de vigilance (recherche d'une confusion mentale), et les déficits sensoriels (visuel ou auditif) et moteurs pouvant interférer avec la passation des tests neuropsychologiques. L'examen neurologique reste longtemps normal dans la maladie d'Alzheimer. Des perturbations localisées, comme la latéralité, les tremblements, les troubles de la marche, peuvent être évaluées. L'existence de signes neurologiques (signe de Babinski, syndrome pseudo-bulbaire, réflexes archaïques, signes extra-pyramidaux, troubles de la verticalité du regard, troubles sphinctériens, troubles de la posture et de la marche...) doit faire évoquer un autre diagnostic que celui de maladie d'Alzheimer à l'origine des troubles cognitifs.

La présence de signes frontaux (réapparition de certains réflexes primitifs - le grasping, la succion, le tâtonnement - qui sont présents normalement chez le nourrisson) permet d'évoquer une atteinte frontale (démence fronto-temporale, démence vasculaire ou certaines formes de MA).

#### **5) Examens biologiques : (22)**

L'HAS (Haute Autorité de Santé) recommande de demander en première intention et de manière systématique un hémogramme, un ionogramme sanguin (incluant une calcémie), un bilan rénal (créatinine plasmatique et clairance calculée selon la formule de Cockcroft et Gault), une albuminémie, une glycémie et un dosage de la TSH (thyroestimuline hypophysaire).

Ces examens biologiques sont réalisés afin de dépister une anémie inflammatoire ou macrocytaire (carence en vitamine B12 ou en folates), un trouble hydroélectrolytique (hyponatrémie, hypercalcémie), un trouble glycémique (hypoglycémie, diabète sucré) ou une hypothyroïdie.

Le groupe de travail de l'HAS ne recommande pas la prescription systématique d'une sérologie de la syphilis et du VIH, ni d'un dosage de vitamine B12 et de folates, d'un bilan hépatique ou d'une ponction lombaire.

#### **6) Diagnostic différentiel : (65)**

Le diagnostic différentiel devra s'établir par rapport aux autres types de démence : vasculaires, à corps de Lewy (66), fronto-temporales (67), notamment et à d'autres pathologies détaillées à la page suivante (page 38).

	<b>Maladie d'Alzheimer</b>	<b>Démences à corps de Léwy</b>	<b>Démences fronto-temporales</b>	<b>Démences vasculaires</b>
<b>Examen clinique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles mnésiques.</li> <li>- Désorientation temporo-spatiale</li> <li>- Troubles du langage.</li> <li>- Troubles tardifs du comportement.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome extrapyramidal contemporain des troubles cognitifs.</li> <li>- Fluctuations des performances cognitives et de l'attention.</li> <li>- Troubles de la mémoire.</li> <li>- Hallucinations visuelles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Importance et précocité des troubles du comportement (désinhibition, négligence physique) et des troubles affectifs (dépression, anxiété).</li> <li>- Troubles du langage précoces (difficultés à initier les discours et diminution de la fluence verbale).</li> <li>- Préservation relative de l'orientation spatiale et des praxies.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence de signes neurologiques focaux.</li> <li>- Présence de symptômes affectifs et comportementaux (hyperémotivité, apathie).</li> <li>- Déclin cognitif.</li> </ul>
<b>Examen neuropathologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires.</li> <li>- Perte neuronale.</li> </ul>	Présence d'inclusions neuronales éosinophiles arrondies (les corps de Léwy) et de plaques amyloïdes dans le cortex cérébral.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence de lésions histologiques non spécifiques (perte neuronale, spongieuse) prédominant dans les régions fronto-temporales..</li> <li>- Ces lésions peuvent être isolées ou associées à des inclusions neuronales, les corps de Pick.</li> </ul>	Dans l'angiopathie amyloïde cérébrale : présence de dépôts amyloïdes dans les parois vasculaires et dans le parenchyme du cortex cérébral.
<b>Imagerie cérébrale</b>	TDM : atrophie cérébrale diffuse.	TDM : l'imagerie peut être normale.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TDM : l'imagerie peut être normale.</li> <li>- PET : met régulièrement en évidence un hypofonctionnement frontal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Importance de l'imagerie cérébrale pour confirmer les données cliniques.</li> <li>- IRM : présence de lésions vasculaires (infarctus cérébral, lacunes multiples).</li> </ul>

IRM : Imagerie par résonance magnétique

TDM : Tomodensitométrie

PET : Positron emission tomography

**La dépression** peut parfois se présenter sous la forme d'une démence du fait de l'importance du ralentissement psycho moteur et de l'importance de l'aboulie et du repli sur soi. Elle peut aussi s'associer à une maladie d'Alzheimer.

**La confusion mentale** peut aussi se présenter sous la forme d'une démence du fait de la similarité de la présentation clinique (désorientation temporo-spatiale). Le mode d'installation, la présence d'une cause à l'origine des troubles et l'évolution permettent généralement de faire le diagnostic.

**La paralysie supra-nucléaire progressive** ou maladie de Steele-Richardson est caractérisée par un syndrome extra-pyramidal à prédominance axiale, une paralysie supra-nucléaire de la verticalité du regard, une instabilité posturale et des chutes. L'examen neuropathologique montre des dégénérescences neurofibrillaires dans le mésencéphale, les noyaux gris centraux et le cortex cérébral (68).

**La maladie de Creutzfeldt-Jakob** est caractérisée par une démence d'évolution rapide, la présence de myoclonies, et l'existence d'anomalies électroencéphalographiques (pointe onde périodique à 3 c/s).

**Différentes affections** peuvent se manifester par des troubles cognitifs et font habituellement partie à ce titre des diagnostics différentiels de la maladie d'Alzheimer. Elles sont d'origine métabolique (hyponatrémie, hypercalcémie, hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates...), infectieuse (neurosyphilis, encéphalite à V I H...), toxique (démence alcoolique), médicamenteuse (psychotropes, anticholinergiques...) ou en rapport avec un processus expansif intracrânien (tumeur cérébrale, hématome sous-dural...) ou un trouble de la circulation du LCR (hydrocéphalie à pression normale).

## **E) PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE.**

Deux approches pharmacologiques peuvent être envisagées compte tenu de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer : une stratégie de prévention et/ou de protection permettant de prévenir ou de ralentir la progression de la maladie ; une approche pharmacologique de traitement symptomatique visant à restaurer une neurotransmission normale afin de pallier les symptômes cognitifs et non cognitifs.

Actuellement, seuls sont disponibles des médicaments répondant à la deuxième approche pharmacologique et jouant le rôle de stimulants de la cognition.

Le traitement symptomatique des troubles cognitifs comprend des médicaments spécifiques de la MA (anticholinestérasiques et antagonistes des récepteurs NMDA) et des médicaments non spécifiques (nootropes, antioxydants, anti-inflammatoires non stéroïdiens, oestrogènes).

La prise en charge des troubles non cognitifs par les psychotropes est délicate en raison de la modification de nombreux récepteurs centraux chez les patients atteints de MA.

## **1) Prise en charge des troubles cognitifs.**

Le traitement symptomatique des troubles cognitifs comprend :

- des médicaments spécifiques de la MA (anticholinestérasiques et antagonistes des récepteurs NMDA) (22),
- des médicaments non spécifiques : ils n'ont pas d'AMM dans cette indication mais sont souvent associés aux médicaments spécifiques ; il s'agit des nootropes (piracétam), des extraits de Ginkgo biloba (EGb 761), des antioxydants (vitamine E) (69), des anti-inflammatoires non stéroïdiens, et des oestrogènes (70).

### **a) Les anticholinestérasiques (71, 72, 73).**

#### **✓ Généralités**

Les inhibiteurs des cholinestérasas empêchent l'inactivation de l'acétylcholine après sa sécrétion par les neurones, augmentant ainsi sa capacité à stimuler les récepteurs nicotiques et muscariniques. Cette action nécessite que les neurones présynaptiques soient encore suffisamment fonctionnels pour synthétiser l'acétylcholine.

Leur impact en France a récemment été étudié lors de l'étude REAL-FR (étude prospective multicentrique ayant inclus entre 2000 et 2002, 693 patients présentant une maladie d'Alzheimer selon les critères du DSM-IV et du NINCDS-ADRAD, de forme légère à modérée. Les patients bénéficient à l'inclusion, puis tous les 6 mois, d'une évaluation gérontologique standardisée et d'une évaluation sociale. Au cours du suivi, les événements survenus au cours des 6 derniers mois sont relevés, en particulier les hospitalisations, les placements en institution, le recours à de nouveaux services et les changements survenus dans l'entourage de la personne âgée. La consommation médicamenteuse est précisément relevée à chaque visite, en particulier la consommation d'IACE) (74).

Les médicaments dits « anticholinestérasiques » sont indiqués aux stades légers, modérés et modérément sévères (score au MMSE entre 10 et 26 ) de la maladie d'Alzheimer : il s'agit du donépézil (Aricept®), de la galantamine (Reminyl® et Reminyl® LP) et de la rivastigmine (Exelon®).

Les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent être répartis en 2 groupes principaux :

- les inhibiteurs réversibles (tacrine supprimée du marché, donépézil et galantamine),
- et les inhibiteurs réversibles lents (rivastigmine).

#### **✓ Donépézil (75, 76, 77) et rivastigmine (78, 79, 80).**

L'avantage des inhibiteurs non sélectifs de l'acétylcholinestérase est qu'ils peuvent également augmenter les taux d'acétylcholine en inhibant la butyrylcholinestérase dans les cellules gliales.

De plus, la rivastigmine et le donépézil exercent une inhibition préférentielle de l'acétylcholinestérase dans le cerveau par rapport à celle qu'ils exercent dans le cœur et le muscle strié.

La rivastigmine inhibe aussi bien l'acétylcholinestérase que la butyrylcholinestérase.

✓ **Galantamine** (81, 82, 83).

La galantamine améliore également la transmission cholinergique par la modulation allostérique du récepteur nicotinique à l'acétylcholine.

Elle se lie au récepteur présynaptique en utilisant un site de liaison différent de celui occupé par l'acétylcholine. Lorsque la galantamine et l'acétylcholine se fixent simultanément sur leurs sites de liaison respectifs, le récepteur nicotinique présynaptique devient plus sensible à l'acétylcholine et la réponse de ces récepteurs est amplifiée, ce qui augmente la libération d'acétylcholine par ces neurones (84).

✓ Tacrine (supprimée du marché).

La tacrine (COGNEX®), supprimée du marché, présentait une toxicité hépatocellulaire entraînant une augmentation des taux sériques d'alanine aminotransférase.

En 2004, l'ensemble des présentations de la gamme COGNEX® a cessé d'être commercialisé.

**b) Les antagonistes des récepteurs NMDA.**

**La mémantine** (Ebixa®), dont le mécanisme d'action est différent de celui des anticholinestérasiques, est le seul médicament indiqué chez les patients au stade sévère (score au MMSE de 2 à 14) de la maladie d'Alzheimer ; elle est aussi indiquée au stade modérément sévère et, depuis 2005, au stade modéré (22).

La mémantine est un antagoniste non compétitif, d'affinité modérée et potentiel dépendant des récepteurs NMDA qui fait qu'aux concentrations thérapeutiques, seuls 50% des récepteurs sont antagonisés (85, 86).

Ce profil pharmacodynamique permet de restaurer une potentialisation à long terme proche de la normale et d'exercer un effet de stimulation de la cognition. Elle agit sélectivement sur les récepteurs NMDA du cerveau et de la rétine. Dans les neurones au repos des patients atteints de MA, la mémantine se lie au canal cationique du récepteur NMDA.

Durant les processus d'apprentissage et de mémorisation, la concentration en glutamate augmente ce qui engendre une dépolarisation de la membrane postsynaptique suffisante pour déplacer transitoirement la mémantine hors du canal ionique du récepteur NMDA (87, 88).

Les deux classes de médicaments (anticholinestérasiques et antagonistes des récepteurs NMDA) peuvent être associées compte tenu d'études montrant qu'une bithérapie est plus efficace qu'une monothérapie par IACE (89, 22).

Les mécanismes d'action différents des anticholinestérasiques et de la mémantine expliquent l'intérêt de l'association. La bithérapie, plus précisément le maintien de l'anticholinestérasique en plus de la mémantine prescrite lors du passage à un stade modérément sévère, permet un maintien du bénéfice prolongé sur les troubles du comportement et permet d'ajouter un complément d'action sur la synapse pathologique. Ces deux classes médicamenteuses apportent cependant un ralentissement léger du déclin cognitif et une très faible amélioration.

### **c) Les médicaments non spécifiques.**

Les stratégies de prévention visant à réduire les risques reposent sur des hypothèses en cours d'évaluation. Ils n'ont pas encore fait preuve de leur efficacité.

#### **\* Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Différentes études ont évalué l'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans cette pathologie (90). Elles ont montré qu'ils n'interféraient pas sur la formation des plaques et des dégénérescences neurofibrillaires. Ils sont toujours à l'essai.

#### **\* Anti-oxydants**

Les antioxydants, par leur action anti-radicaux libres, peuvent réduire la dégénérescence de cellules hippocampiques. Les anti-oxydants n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la maladie d'Alzheimer.

#### **\* Oestrogènes**

Une étude de cohorte a montré que la prise de traitements hormono-substitutifs de la ménopause semblait être associée à une réduction de plus de 50 % du risque de maladie d'Alzheimer chez la femme âgée (91).

Cependant, seul un essai randomisé permettrait de conclure à l'intérêt d'un tel traitement dans la prévention de la MA.

Une étude récente (WHI Study) (92) suggère qu'une hormonothérapie substitutive pourrait augmenter l'incidence secondaire de la maladie.

#### **\* Traitement antihypertenseur**

L'hypertension artérielle systolique du sujet âgé est un facteur de risque de survenue d'une MA. Le traitement de cette hypertension artérielle systolique permet une réduction de la maladie (28).

## **2) Prise en charge des troubles non cognitifs :**

La MA peut s'accompagner de manifestations dépressives, d'anxiété, de troubles du sommeil et du comportement (psychose, agitation, agressivité).

Lorsque les troubles du comportement persistent malgré la prise d'anticholinestérasiques, des médicaments stabilisateurs de l'humeur comme les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent être utilisés (93, 94). L'utilisation des antidépresseurs tricycliques est en revanche délétère dans la MA compte tenu de leur effet anticholinergique. L'action des ISRS (sertraline, fluoxétine, paroxétine...) porte sur les symptômes dépressifs, l'anxiété, les troubles des conduites alimentaires, les idées obsessionnelles.

La fluoxétine et la paroxétine devraient être évitées par leur action inhibitrice sur le métabolisme (CYP2D6) des anticholinestérasiques (galantamine notamment).

Les benzodiazépines sont utilisées dans le traitement de l'anxiété, de l'agitation occasionnelle de fin de journée, des troubles du sommeil et de la déambulation nocturne. Les benzodiazépines à demi-vie courte (lorazépam, oxazépam) sont préférentiellement prescrites contre le phénomène d'accumulation.

Cependant, les psychotropes sont souvent délicats à utiliser en raison de la modification de nombreux récepteurs centraux chez les patients atteints de MA et de l'altération des fonctions hépatiques et rénales liée à l'âge. L'utilisation d'antipsychotiques doit être prudente.

Dans les cas extrêmes seulement, lorsque les troubles du comportement s'accompagnent de symptômes psychotiques (délires, hallucinations) ou dans les états d'agitation aiguë, les neuroleptiques à faible dose en cure courte peuvent s'avérer nécessaires. Concernant les neuroleptiques, les formes classiques sont à proscrire compte tenu de leur faible efficacité et de leurs fréquents effets secondaires à type de somnolence et de syndrome extrapyramidal (95). Les neuroleptiques dits atypiques (risperdone et olanzapine) sont donc préférentiellement utilisés (96,97) mais à réserver aux seules manifestations psychotiques (96) à cause de leur effet délétère sur les fonctions cognitives, du risque de syndrome malin mais aussi des risques cardiovasculaires, en particulier d'accident vasculaire (Communiqué de presse Afsaps du 9 mars 2004).

Ainsi, les effets positifs et délétères doivent être régulièrement évalués.

De plus, les antipsychotiques aggravent une altération des fonctions cognitives. La prise en charge sociale et psychologique précédera donc leur prescription.

Les antiépileptiques thymorégulateurs tels la carbamazépine et le divalproate de sodium ont montré une efficacité sur l'agitation et l'irritabilité (98) .

## **F) PRISE EN CHARGE NON MÉDICAMENTEUSE.**

La prise en charge passe aussi par les traitements non médicamenteux (22), la qualité de l'accompagnement psychosocial (accueil de jour, hôpital de jour, présence d'aidants etc..) étant un prédicteur des situations de crise et de l'institutionnalisation. Le traitement non médicamenteux de la MA a pour but de retarder l'institutionnalisation. Il consiste en un soutien psychologique de l'entourage et une aide au patient.

En effet, établir et maintenir une communication avec le patient et avec son entourage est l'un des points clés du traitement.

Les équipes médicales et l'entourage du patient doivent s'efforcer de maintenir son autonomie et ses liens sociaux, d'optimiser ses capacités mnésiques (99) résiduelles (consultations mémoire).

Les consultations mémoire servent en pratique, au diagnostic et au repérage de la MA.

La prise en charge des troubles du langage et de l'écriture peut être réalisée par des orthophonistes.

## **II) LES EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS SPECIFIQUES DES TROUBLES COGNITIFS DE LA DEMENCE DE TYPE ALZHEIMER.**

Actuellement, les traitements médicamenteux ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la maladie d'Alzheimer sont :

- Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACE), tel le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, indiqués dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.

Ces formes correspondent aux patients présentant un score MMS (Mini Mental State Examination) > 10 points et/ou un score CDR (échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne) de niveau 1 ou 2.

- La mémantine, indiquée dans les formes modérées à sévères correspondant à un MMS de 2 à 19.

La prescription initiale annuelle de ces médicaments est réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du DESC (diplôme d'études spécialisées complémentaires) de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale et titulaires de la capacité en gériatologie, mais le renouvellement peut être fait par un généraliste dans l'année qui suit. De ce fait la continuité de la dispensation est soumise à la prescription annuelle spécialisée après réévaluation du malade Alzheimer (22).

Les indications actuelles limitées à la démence de type « Alzheimer » doivent être réévaluées en fonction du caractère modéré du bénéfice attendu, des effets indésirables fréquents (notamment digestifs pour les anticholinestérasiques) et de la comorbidité (notamment fonction rénale, conduction cardiaque, antécédents digestifs) qui en limitent l'utilisation.

Les principales caractéristiques pharmacologiques des médicaments sont répertoriées dans les tableaux 1 et 2 des deux pages suivantes (pages 45 et 46) d'après le dictionnaire des médicaments VIDAL 2008 (100) et les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) fournis par les laboratoires (101, 102, 103, 104) :

**Tableau 1**

Nom	DCI	Action Pharmacologique	Posologie	Dose maximale	Dose minimale efficace	Indications
Aricept *	Donépézil	IACE	1 cp de 5 mg/j pendant 1 mois puis 1cp de 10 mg/j	10 mg	5 mg	MA MMS 10 à 26
Exelon †	Rivastigmine	IACE + inhibiteur de la butyrylcholinesterase	1 cp de 1,5 mg x2/j pendant 15j, puis augmenter de 1,5 mg tous les 15j	12 mg	6 mg	MA MMS 10 à 26  Maladie de Parkinson avec démence MMS10 à 26
Reminyl LP‡	Galantamine	IACE + action sur les récepteurs nicotiniques	1 cp de 8 mg/j pendant 1 mois puis augmenter de 8 mg tous les 15j	24 mg	16 mg	MA MMS 10 à 26
Ebixa §	Mémantine	Modulateurs des récepteurs NMDA	1/2 cp de 10 mg/j pendant 1 semaine puis augmenter de 5 mg toutes les semaines	20 mg	20 mg	MA MMS 2 à 19

DCI Dénomination commune internationale ; IACE Inhibiteur de l'acétylcholinestérase ; MA Maladie d'Alzheimer ; MMS Mini Mental State Examination ; NMDA N-méthyl-D-aspartate.

\* il existe une forme orodispersible

† il existe une forme solution buvable titrée à 2mg par ml avec seringue doseuse ainsi qu'une forme transdermique à 4.6 et 9.5 mg/24h

‡ il existe une forme standard nécessitant deux prises journalières ainsi qu'une forme solution buvable titrée à 4mg par ml.

§ il existe une forme solution buvable titrée à 1mg par goutte avec compte-gouttes

Les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 2**

	Biodisponibilité (%)	Pic de concentration plasmatique (heures)	Liaisons aux protéines plasmatiques (%)	Métabolisme hépatique	Élimination	Demi-vie plasmatique (heures)
Donepézil	100	3-5	96	Cytochrome P450	Mixte	50-80
Rivastigmine	35-40	0.5-2	40	Non	Urinaire	2
Galantamine	90	1-2	18	Cytochrome P450	Mixte	8
Mémantine	100	3-8	45	non	urinaire	70

**Remarques :**

La galantamine et le donépézil sont métabolisés par le foie via le cytochrome P450 (isoenzyme 3A4 et dans une moindre mesure 2D6).

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont essentiellement éliminés par voie urinaire, surtout sous forme de métabolites.

La demi-vie du donépézil est longue (70 heures en moyenne) alors que celles de la galantamine et de la rivastigmine sont plus courtes (respectivement 8h et 2h).

La biodisponibilité orale des trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase est satisfaisante à très satisfaisante. Elle est diminuée par la prise alimentaire pour la rivastigmine et la galantamine. Ces trois médicaments atteignent rapidement leur pic de concentration plasmatique.

La biodisponibilité orale de la mémantine est excellente (100%). L'état d'équilibre est atteint en 11 jours. Le volume de distribution est élevé et la demi-vie prolongée (60 à 100 heures). La liaison aux protéines plasmatiques est faible (45%). La mémantine est très peu métabolisée par le foie. Elle est principalement éliminée sous forme inchangée par voie urinaire.

## **A) CLASSE DES INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTERASE (IACE) :**

L'hypothèse « cholinergique » a permis le développement de la première classe médicamenteuse disponible pour le traitement de la MA : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACE).

Selon cette théorie, la destruction des neurones cholinergiques responsables du déficit de transmission cholinergique centrale rendrait compte pour une bonne part des caractéristiques de la maladie. L'acétylcholine étant détruite par les cholinestérases, l'inhibition de ces dernières conduit à une élévation de la concentration d'acétylcholine.

Il existe deux types de cholinestérases : l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase. Toutes deux ont une distribution mixte : périphérique et centrale.

L'acétylcholinestérase prédomine au niveau central et est la principale cholinestérase responsable du métabolisme de l'acétylcholine cérébrale, alors que la butyrylcholinestérase a une action principalement périphérique.

L'inhibition des cholinestérases entraîne une augmentation de la concentration synaptique d'acétylcholine, favorisant ainsi l'action de celle-ci sur les récepteurs nicotiques et muscariniques.

Si cette élévation reste modérée, elle peut avoir des effets bénéfiques. Par contre, une trop grande accumulation d'acétylcholine est toxique.

Les inhibiteurs des cholinestérases sont appelés anticholinestérasiques et sont classés, en fonction de leur intensité et de leur durée d'action et par là-même de leur toxicité, en inhibiteurs réversibles et irréversibles. L'inhibition des cholinestérases a pour conséquence l'apparition d'effets muscariniques et nicotiques. Les effets seront à prédominance centrale ou périphérique selon que l'inhibiteur pénètre ou non dans le système nerveux central.

### **1) Effets de l'acétylcholine. (105)**

L'acétylcholine est le médiateur non seulement des terminaisons parasymphatiques mais aussi de la transmission ganglionnaire et neuromusculaire ainsi que de nombreuses synapses du système nerveux central.

L'acétylcholine a des effets muscariniques et des effets nicotiques par stimulation des récepteurs correspondants.

- **Effets muscariniques :**

L'acétylcholine a des effets muscariniques périphériques, ce sont les mieux connus, et centraux. Ils sont appelés ainsi car ils ressemblent à ceux de la muscarine, substance extraite d'un champignon.

Ces effets sont inhibés par l'atropine.

- ❖ **Effets cardiaques :** L'innervation cholinergique des oreillettes est beaucoup plus importante que celle du myocarde.

L'acétylcholine provoque :

- ✓ une bradycardie allant jusqu'à l'arrêt transitoire des battements (échappement vagal) cardiaques par effet sinusal.
  - ✓ une diminution de la conduction auriculo-ventriculaire.
  - ✓ une diminution de la force de contraction des oreillettes.
  - ✓ Effets vasculaires : Les vaisseaux comportent des récepteurs muscariniques mais ne reçoivent pas d'innervation cholinergique. L'acétylcholine entraîne une vasodilatation artériolaire
- ❖ Effets sur les fibres lisses autres que vasculaires :
- ✓ au niveau de l'intestin : augmentation du tonus avec parfois une augmentation des contractions péristaltiques. Les nausées, les vomissements témoignent de cette action stimulante.
  - ✓ au niveau des uretères : augmentation du tonus.
  - ✓ au niveau des bronches : bronchoconstriction.  
En aérosol, l'acétylcholine peut provoquer une crise d'asthme.
- ❖ Effets sur les sécrétions : L'acétylcholine augmente les sécrétions digestives (salive abondante, sécrétion gastrique), bronchiques (encombrement bronchique), cutanées (sueurs) et lacrymales.
- ❖ Effets sur l'œil : L'acétylcholine tend à donner un myosis avec diminution du diamètre de l'iris, ce qui facilite l'écoulement de l'humeur aqueuse et tend à abaisser la pression intra-oculaire.
- ❖ Effets centraux : Les effets muscariniques au niveau du système nerveux central sont complexes et encore mal connus. Selon les conditions, la stimulation des récepteurs muscariniques post-synaptiques provoque une dépolarisation ou une hyperpolarisation.

• **Effets nicotiniques :**

Les effets de l'acétylcholine appelés nicotiniques ressemblent, au moins partiellement, à ceux de la nicotine et sont consécutifs à l'ouverture des récepteurs-canaux cationiques qui laissent entrer le sodium et le calcium dans la cellule, créant ainsi une dépolarisation. Les récepteurs nicotiniques, récepteurs canaux à réponse rapide, sont activés par l'acétylcholine.

Toutefois, ils ne sont pas strictement identiques au niveau du ganglion du système nerveux autonome, de la synapse neuromusculaire et du cerveau. L'acétylcholine, par ses effets nicotiniques, assure la transmission synaptique.

Au niveau des ganglions du système nerveux autonome :

L'acétylcholine assure la transmission interneuronale dans le système nerveux autonome. La fibre présynaptique libère de l'acétylcholine qui, par ouverture des canaux sodiques liés aux récepteurs nicotiniques, entraîne une dépolarisation à l'origine d'un nouvel influx dans la fibre postsynaptique. Cette stimulation provoque à son tour une

libération d'acétylcholine par les terminaisons parasympathiques et de catécholamines par les terminaisons adrénergiques.

Au niveau neuromusculaire :

La stimulation des récepteurs nicotiniques par l'acétylcholine est responsable de la transmission neuromusculaire. Au voisinage du muscle, le nerf moteur recouvert de sa gaine de myéline se divise en un bouquet de rameaux terminaux dépourvus de myéline. Ces rameaux terminaux qui sont très riches en mitochondries et en petites vésicules synaptiques contenant de l'acétylcholine, serpentent dans les gouttières creusées dans le sarcoplasme et appelées gouttières synaptiques. La stimulation d'un nerf moteur provoque la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique de la jonction neuromusculaire. Par contre la stimulation directe du muscle, même si elle entraîne des contractions, ne provoque pas de libération d'acétylcholine.

L'acétylcholine agit sélectivement au niveau de la jonction neuromusculaire :

- au niveau de la plaque motrice, l'acétylcholine déclenche une contraction musculaire.
- appliquée sur le nerf ou sur le muscle (en dehors de la plaque motrice), elle n'entraîne aucun effet;
- apportée en excès au niveau de la plaque motrice, l'acétylcholine peut inhiber les contractions musculaires consécutives à la stimulation du nerf.

Remarque : La myasthénie se traduit par une faiblesse musculaire. C'est généralement une maladie acquise, d'origine immunologique, due à l'altération des récepteurs nicotiniques neuromusculaires par des anticorps. Il existe aussi des formes d'origine génétique, provenant d'un défaut de la synthèse ou de la libération d'acétylcholine ou d'une atteinte des récepteurs neuromusculaires.

Au niveau du système nerveux central :

La stimulation des récepteurs nicotiniques du système nerveux central entraîne, par ouverture des canaux cationiques, une dépolarisation dont les conséquences sont encore mal précisées.

Les rôles respectifs des récepteurs muscariniques et nicotiniques dans les effets de l'acétylcholine au niveau du système nerveux central sont difficiles à discerner.

Il y a une déficience cholinergique dans la maladie d'Alzheimer, ce qui a conduit à essayer en thérapeutique divers cholinomimétiques directs et indirects.

## **2) Effets indésirables des anticholinestérasiques :**

Les IACE contribuent au maintien de l'activité cholinergique en diminuant la dégradation d'acétylcholine et ont montré un effet modeste mais significatif sur le ralentissement de l'évolution de la maladie d'Alzheimer.

Trois molécules sont disponibles en France. Leur efficacité a été démontrée contre placebo sur la dégradation des fonctions cognitives et de l'autonomie, l'allongement du délai d'apparition des troubles du comportement, la diminution de leur fréquence et de leur intensité, et une entrée plus tardive en institution. Ce bénéfice a été obtenu dans les stades léger à modéré de la MA mais se maintiendrait dans les formes sé-

vères. Les 3 IACE ont donc obtenu l'AMM en cas de MA avec un score au Mini Mental State (MMS) entre 10 et 26.

La survenue des différents effets indésirables résulte de la saturation des récepteurs nicotiniques puis de l'activation des récepteurs muscariniques par l'acétylcholine présente en excès au sein des espaces synaptiques (105).

Dans la MA, les bénéfices cliniques des IACE résultent de leur action inhibitrice sur les cholinestérases au niveau cérébral (106). L'inhibition des cholinestérases au niveau périphérique (principalement la butyrylcholinestérase) est à l'origine d'effets indésirables.

La stimulation des récepteurs cholinergiques muscariniques périphériques entraîne notamment une augmentation des sécrétions (sudorales, lacrymales, salivaires, digestives, bronchiques, gastriques), un effet chronotrope négatif (bradycardie), un effet dromotrope négatif (troubles de la conduction cardiaque), une vasodilatation artériolaire modérée (endothélium-dépendante par libération de monoxyde d'azote), et une contraction des fibres lisses (bronchiques, intestinales, urétérales) (107).

La stimulation excessive des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau des jonctions neuromusculaires, peut entraîner une faiblesse musculaire (crampes).

Effets liés à l'activation des récepteurs nicotiniques	Effets liés à l'activation des récepteurs muscariniques
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fasciculations</li> <li>- Crampes musculaires</li> <li>- Myoclonies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- douleurs abdominales</li> <li>- Diarrhée</li> <li>- Nausées et vomissements</li> <li>- Sueurs</li> <li>- Hypersalivation</li> <li>- Hypersécrétion bronchique</li> <li>- Hypersécrétion lacrymale</li> <li>- Myosis</li> <li>- Bradycardie</li> </ul>

Les effets indésirables rapportés plus d'une fois d'après le dictionnaire des médicaments VIDAL 2008 (101) et les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) fournis par les laboratoires (102, 103, 104), sont classés dans le tableau 4 de la page suivante (page 51), par système-organe et par fréquence :

très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) et rares ( $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) :

**Tableau 4**

	<b>Donépézil (Aricept®)</b>	<b>Rivastigmine (Exelon®)</b>	<b>Galantamine (Reminyl®)</b>
<b>Infections et infestations</b>	Fréquent: Rhume, rhinorrhée	Très rare : Infection urinaire.	Fréquent : Rhinite, infections urinaire
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Fréquent : anorexie et perte de poids.	Très fréquent : anorexie et perte de poids.	- Fréquent : Anorexie, perte de poids. - Rare : Hypokaliémie, déshydratation (pouvant occasionner une insuffisance rénale et une défaillance rénale).
<b>Affections psychiatriques</b>	Fréquents : hallucinations, agitation, agressivité	- Fréquent : Agitation, confusion. - Peu fréquent : Insomnie, dépression. - Très rare : Hallucinations.	- Fréquent : Confusion, dépression (très rarement associée à une tendance suicidaire), insomnie. - Rare : Agressivité, agitation, hallucinations.
<b>Affections du système nerveux</b>	- Fréquents : syncope, vertiges, insomnie. - Peu fréquents : les cholinomimétiques sont décrits comme potentiellement responsables de crises convulsives généralisées. - Rares : symptômes extrapyramidaux. Risque de majoration de ces effets indésirables extrapyramidaux si association avec un traitement neuroleptique.	- Très fréquent : Vertiges. Fréquent : Céphalée, somnolence, tremblements. - Peu fréquent : Syncope. - Rare : Convulsions. - Très rare : Symptômes extrapyramidaux (y compris aggravation d'une maladie de Parkinson). Risque de majoration de ces effets indésirables extrapyramidaux si association avec un traitement neuroleptique.	- Fréquent : Vertiges, somnolence, syncope, tremblements. - Peu fréquent : Paresthésies. - Rare : Convulsions. - Très rare : Symptômes extrapyramidaux (y compris aggravation d'une maladie de Parkinson) et risque de majoration de ces effets indésirables extrapyramidaux si association avec un traitement neuroleptique.
<b>Affections cardiaques et vasculaires</b>	- Peu fréquents : bradycardie - Rares : bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire	- Rare : Angine de poitrine. - Très rares : Arythmie (par exemple : bradycardie, bloc auriculoventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie). - Très rare : Hypertension.	- Peu fréquent : Fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, palpitations. Accident cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire. - Rare : Bradycardie (sévère). - Très rare : Bloc auriculo-ventriculaire, hypotension.
<b>Affections gastro-intestinales et hépatobiliaires</b>	- Fréquents : diarrhée, vomissements, nausées, troubles abdominaux. - Peu fréquents : hémorragies gastro-intestinales, ulcère gastrique et duodénal. - Rares : atteinte hépatique incluant hépatites.	- Très fréquents : Nausées, vomissements, diarrhée, anorexie. Ces effets indésirables surviennent plus particulièrement chez les femmes. - Fréquents : Douleur abdominale et dyspepsie. - Rares : Ulcères gastriques et duodénaux. - Très rares : Hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, élévation des enzymes hépatiques.	- Très fréquents : Vomissements, nausées. - Fréquents : Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie. - Très rares : Dysphagie, hémorragie gastro-intestinale.
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Fréquents : rash, prurit.	- Fréquents : Hypersudation et réactions cutanées au site d'application (érythème, prurit, dermatite, œdème et irritation) - Rares : Rash	- Rare : Rash cutané. - Très rare : Hypersudation.
<b>Troubles musculosquelettiques</b>	Fréquents : crampes musculaires.		Peu fréquents : Crampes au niveau des jambes.
<b>Troubles généraux</b>	Fréquents : céphalée, fatigue, douleurs, chutes.	- Fréquents : Fatigue et asthénie, malaise, chutes.	Fréquents : Asthénie, fatigue, fièvre, céphalée, malaise, chutes.
<b>Autres effets indésirables</b>	- Fréquents : incontinence urinaire.	Le benzoate de sodium est l'un des excipients d'Exelon solution buvable. L'acide benzoïque est un irritant léger de la peau, des yeux et des muqueuses.	- Peu fréquents : Acouphènes.

**a) Donépézil (Aricept®). (100, 101)**

La première autorisation de mise sur le marché a été délivrée en France le 3 septembre 1997 (date de commercialisation en mai 1998).

Le donépézil est indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

C'est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase

Le donépézil est excrété dans les urines, à la fois sous forme inchangée et sous forme de métabolites issus de l'action du cytochrome P450 qui n'ont pas tous été identifiés.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance du chlorhydrate de donépézil n'étant pas modifiée, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, en raison d'une possible augmentation de l'exposition au donépézil, l'augmentation posologique devra être adaptée en fonction de la tolérance individuelle au produit. Il n'existe pas de données chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Dans la plupart des cas, il est difficile de différencier les effets liés au produit de ceux liés à l'évolution de cette maladie. Les données issues de la pharmacovigilance sont cohérentes avec le profil pharmacologique du donépézil. Les effets les plus souvent notifiés sont en relation avec les propriétés cholinergiques connues ou correspondent aux signes et symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les études cliniques (77) ont été: nausées (8%), vomissements, diarrhées (9%), douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie, fatigue (5%), sensation de vertiges, céphalées, somnolence et perte de poids.

Les autres effets également observés avec une incidence de plus de 5% ont été : confusion (8%), dépression, chute, insomnie (11%), rhinite.

Comme pour les autres cholinergiques, le donépézil est susceptible d'augmenter la sécrétion d'acide gastrique. Une surveillance s'impose chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodénal en poussée, ou chez les patients prédisposés aux ulcères.

Comme les autres médicaments cholinomimétiques, le donépézil peut induire ou aggraver une rétention urinaire.

Les cholinomimétiques sont décrits comme potentiellement responsables de crises convulsives généralisées. Toutefois, les convulsions peuvent aussi être une manifestation de la maladie d'Alzheimer.

Le donépézil peut avoir le potentiel d'exacerber ou d'induire des symptômes extrapyramidaux.

De part leur activité cholinomimétique, les inhibiteurs de la cholinestérase doivent être prescrits avec précaution chez les malades présentant des antécédents d'asthme ou de maladie bronchopulmonaire obstructive.

Du fait de son mécanisme d'action, le donépézil peut avoir un effet vagotonique sur le rythme cardiaque (par exemple bradycardie). Leur incidence peut être particulièrement élevée chez les patients présentant une maladie du sinus ou d'autres ano-

malies de la conduction supraventriculaire telles qu'un bloc sino-auriculaire ou auriculoventriculaire.

Cependant, selon les données de la littérature (101, 108), la survenue d'une bradycardie est peu fréquente (incidence <1%) et la survenue de blocs sino-auriculaires et auriculoventriculaires est rare ( incidence <0.1%) sous donépézil.

Selon les données provenant des méta-analyses Cochrane (108) sur le donépézil (23 études cliniques contre placebo, 5 272 patients), concernant les arrêts de traitement avant la fin de l'étude pour cause d'effet indésirable, il a été mis en évidence une différence entre les patients sous donépézil et ceux sous placebo après 3 mois (mais pas après 6 mois) de traitement à la posologie de 5 mg/j et après 6 mois (mais après 3 mois et 1 an) de traitement à la posologie de 10 mg/j.

La fréquence des effets indésirables sous donépézil apparaît légèrement supérieure à celle rencontrée sous placebo dans les essais thérapeutiques (fréquence accrue de 2 à 9 % selon les études). La tolérance a été meilleure à 5 mg/j qu'à 10 mg/j.

Le surdosage par les inhibiteurs de la cholinestérase peut donner lieu à des crises cholinergiques caractérisées par des nausées sévères, des vomissements, une salivation, une transpiration, une bradycardie, une hypotension, une dépression respiratoire, un collapsus et des convulsions.

Une faiblesse musculaire croissante est possible, qui peut conduire au décès si les muscles respiratoires sont atteints.

#### Interactions médicamenteuses :

Les études in vitro ont montré que le système du cytochrome P450 (isoenzyme 3A4 et dans une moindre mesure 2D6) est impliqué dans le métabolisme du donépézil. Les études d'interactions médicamenteuses in vitro ont montré que le kétocozazole et la quinidine, inhibiteurs du CYP3A4 et 2D6 respectivement, inhibent le métabolisme du donépézil. En conséquence, ceux-ci et les autres inhibiteurs du CYP3A4, comme l'itraconazole et l'érythromycine, et les inhibiteurs du CYP2D6, comme la fluoxétine, pourraient inhiber le métabolisme du donépézil

Les inducteurs enzymatiques comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine et l'alcool peuvent diminuer les concentrations de donépézil. En l'absence de données quant à l'amplitude de ces effets inducteurs ou inhibiteurs, de telles associations médicamenteuses sont à utiliser avec précaution.

Le donépézil et/ou ses métabolites n'inhibent pas le métabolisme de la théophylline, de la warfarine, de la cimétidine ou de la digoxine chez l'homme. Le métabolisme du donépézil n'est pas modifié par l'administration concomitante de digoxine ou de cimétidine.

L'administration concomitante de donépézil et d'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, d'agonistes ou d'antagonistes du système cholinergique est à éviter. ( Il peut également se produire une potentialisation de l'activité cholinergique lors de la prise concomitante de produits tels que la succinylcholine, d'autres agents bloquant le système neuromusculaire ou d'agonistes cholinergiques, ou de bêtabloquants ayant une action sur la conduction cardiaque.)

## **b) Rivastigmine (Exelon®). (100, 102)**

L'autorisation de mise sur le marché en France date de mai 1998 (commercialisation en septembre 1998).

Les indications de la rivastigmine sont :

-Le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.

-Le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique.

La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl et de la butyrylcholinestérase.

La rivastigmine est très peu métabolisée par le foie et n'est pas métabolisée par le cytochrome P450.

La rivastigmine non métabolisée n'est pas retrouvée dans les urines ; l'excrétion urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites.

L'incidence et la sévérité des effets indésirables augmentent généralement avec l'augmentation des posologies. Si le traitement est interrompu pendant plusieurs jours, il devra être réinitié à 1,5 mg 2 fois par jour afin de limiter l'apparition d'effets indésirables (vomissements notamment).

Le profil de tolérance de la rivastigmine dans les études post-AMM s'est révélé conforme à ce qui était connu. Cependant, l'adoption d'un schéma de progression posologique plus lent avec des paliers d'au moins 4 semaines (et non de 2 semaines comme le préconise le RCP) permettrait de réduire la fréquence des effets indésirables de type gastro-intestinal.

D'après le dictionnaire VIDAL 2008, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont gastro-intestinaux, incluant nausées (38 %) et vomissements (23 %), en particulier pendant la phase d'ajustement posologique. Dans les études cliniques, il a été observé que les femmes étaient plus susceptibles que les hommes de présenter des troubles gastro-intestinaux et une perte de poids.

Selon la méta-analyse Cochrane des études randomisées rivastigmine versus placebo (109), le profil de tolérance de la rivastigmine a été comparable à celui des autres inhibiteurs de la cholinestérase avec principalement des symptômes gastro-intestinaux.

Les méta-analyses (109) des arrêts de traitement avant la fin de l'étude pour cause d'effets indésirables n'ont pas montré de différence entre les patients sous placebo et ceux traités par 1-4 mg/j de rivastigmine, après 12 et 26 semaines de traitement. En revanche, il y a eu plus d'arrêts de traitement avant la fin de l'étude pour cause d'effets indésirables à la posologie de 6 à 12 mg/j après 12, 18 et 26 semaines.

De plus, la survenue de nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, maux de tête, syncopes, douleurs abdominales et de vertiges a été plus fréquente aux posologies les plus élevées de rivastigmine (6 à 12 mg/j) que sous placebo.

Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer peuvent perdre du poids.

Les inhibiteurs de la cholinestérase, rivastigmine y compris, ont été associés à des pertes de poids chez ces patients. Durant le traitement, le poids des patients doit être surveillé.

Certains de ces effets indésirables peuvent être attribués aux propriétés cholinomimétiques de la rivastigmine ou, dans certains cas, ils peuvent être la manifestation ou l'aggravation du processus pathologique sous-jacent fréquent dans la population de sujets âgés.

Les effets les plus souvent notifiés sont en relation avec les propriétés cholinergiques connues ou correspondent aux signes et symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Comme pour les autres cholinomimétiques, la rivastigmine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie du noeud sinusal ou des troubles de la conduction cardiaque : la survenue d'arythmie (bradycardie, bloc auriculoventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie) est très rare (incidence <0.001 %) d'après les études cliniques (109). La fréquence des hypertensions et des crises d'angor sous rivastigmine est basse (<0.01% et <0.1%).

Les inhibiteurs de la cholinestérase doivent être prescrits avec précaution en cas d'antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive.

Du fait de son activité cholinomimétique, la rivastigmine peut induire ou aggraver une rétention urinaire ou des convulsions.

Comme pour les autres cholinergiques, la rivastigmine est susceptible d'augmenter la sécrétion d'acide gastrique. Une surveillance s'impose chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodénal en poussée, ou chez les patients prédisposés aux ulcères.

Les cholinomimétiques peuvent avoir le potentiel d'exacerber ou d'induire des symptômes extrapyramidaux.

La plupart des cas de surdosage accidentel n'ont entraîné aucune symptomatologie clinique et presque tous les patients ont poursuivi le traitement par rivastigmine. Lorsque des symptômes ont été observés, il s'agissait de : nausées, vomissements et diarrhées, hypertension ou hallucinations. En raison de l'effet vagotonique connu des inhibiteurs de la cholinestérase sur le rythme cardiaque, une bradycardie et/ou une syncope peuvent également survenir.

#### Interactions médicamenteuses :

En tant qu'inhibiteur de la cholinestérase, la rivastigmine peut potentialiser les effets des myorelaxants analogues de la succinylcholine au cours d'une anesthésie. En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres cholinomimétiques, et elle pourrait interférer avec l'activité des anticholinergiques.

Des études menées chez des volontaires sains n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre la rivastigmine et la digoxine, la warfarine, le diazépam ou la fluoxétine. La rivastigmine n'a pas d'incidence sur l'allongement du temps de prothrombine observé sous warfarine. L'administration simultanée de rivastigmine et de digoxine n'a pas entraîné d'effet indésirable sur la conduction cardiaque.

Compte tenu du métabolisme de la rivastigmine, des interactions médicamen-

teuses métaboliques paraissent improbables bien que celle-ci soit susceptible d'inhiber le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par la butyrylcholinestérase.

### **c) Galantamine (Reminyl®). (100, 103)**

La galantamine est commercialisée en France depuis septembre 2001 (l'autorisation de mise sur le marché en France date du 6 octobre 2000 pour le Reminyl et du 7 janvier 2005 pour le Reminyl LP).

La galantamine est indiquée dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

La galantamine est un inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase.

La galantamine est métabolisé par le foie via le cytochrome P450 (isoenzyme 3A4 et dans une moindre mesure 2D6).

La galantamine est essentiellement éliminée par voie urinaire, surtout sous forme de métabolites.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les études cliniques ont été: nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie, fatigue, sensation de vertiges, céphalées, somnolence et perte de poids. Une susceptibilité plus importante aux nausées, aux vomissements et à l'anorexie a été observée chez les femmes.

Les autres effets également observés avec une incidence de plus de 5% ont été : confusion, dépression, chute, insomnie, rhinite et infection urinaire.

La majorité des effets indésirables sont survenus en début de traitement pendant la période d'adaptation posologique. Pour limiter leur survenue, une augmentation progressive de la posologie (titration) peut-être mise en œuvre sur une période de 3 mois. Les nausées et vomissements, effets indésirables les plus fréquents, ont dans la plupart des cas duré moins d'une semaine et la majorité des patients n'ont présenté qu'un épisode. La prescription d'antiémétiques et un apport liquidien adéquat peuvent être utiles dans ces cas.

Du fait de leur mécanisme d'action, les cholinomimétiques peuvent avoir un effet vagotonique sur le rythme cardiaque (par exemple bradycardie). Cet effet peut être particulièrement marqué chez les patients présentant un dysfonctionnement sinusal ou un autre trouble de la conduction cardiaque supraventriculaire ou recevant un traitement concomitant par des médicaments ralentissant significativement la fréquence cardiaque (digitaliques et les bêtabloquants).

La prudence est nécessaire en cas d'administration de galantamine à des patients présentant des pathologies cardiovasculaires ( période immédiatement post-infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire de survenue récente, bloc de branche de second degré ou d'un degré supérieur, angor instable ou insuffisance cardiaque congestive, en particulier NYHA groupe III-IV) .

En effet, les résultats de deux essais cliniques avec la galantamine ont été à l'origine d'alertes par les autorités de santé (110) : Ces études avaient pour objectif d'évaluer

l'impact de ce médicament sur le délai d'apparition de la démence chez des patients souffrant d'une altération légère de la fonction cognitive (mild cognitive impairment (MCI) ou troubles cognitifs légers). Elles montrent que la galantamine n'a pas allongé le délai de survenue de la démence mais surtout que la fréquence des décès était plus élevée dans le groupe de patients traités par galantamine (15 décès) comparativement au groupe placebo (5 décès). La cause des décès était variable, mais, dans la moitié des cas pour le groupe traité, l'origine était cardiovasculaire (infarctus du myocarde, mort subite, accident vasculaire cérébral).

Selon la méta-analyse Cochrane des études randomisées galantamine versus placebo (111), le profil de tolérance de la galantamine a été comparable à celui des autres inhibiteurs de la cholinestérase avec des symptômes gastro-intestinaux. Dans la mesure où il est apparu que la dose de 16 mg/jour a été mieux tolérée dans une étude après titration pendant 4 semaines et que cette posologie n'est pas apparue moins efficace que des posologies plus élevées (jusqu'à 36 mg/j) dans les études, les auteurs de la méta-analyse ont estimé qu'il est probablement préférable de débiter le traitement à cette posologie.

Les patients présentant une maladie d'Alzheimer perdent du poids. Les traitements par les inhibiteurs de la cholinestérase, y compris la galantamine, ont été associés à une perte de poids chez ces patients. Au cours du traitement, le poids du patient doit être surveillé.

Certains de ces effets indésirables peuvent être attribués aux propriétés cholinomimétiques de la galantamine ou, dans certains cas, ils peuvent être la manifestation ou l'aggravation du processus pathologique sous-jacent fréquent dans la population de sujets âgés. Les effets les plus souvent notifiés sont en relation avec les propriétés cholinergiques connues ou correspondent aux signes et symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Du fait de son activité cholinomimétique, la galantamine peut induire ou aggraver une rétention urinaire ou des convulsions.

Comme pour les autres cholinergiques, la galantamine est susceptible d'augmenter la sécrétion d'acide gastrique. Une surveillance s'impose chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodéal en poussée, ou chez les patients prédisposés aux ulcères.

La galantamine peut exacerber ou induire des symptômes extrapyramidaux.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase de Lapp. Pour les comprimés à 12 mg, la présence de jaune orangé S laque aluminium peut entraîner un risque de réaction allergique.

Il est prévisible que les signes et symptômes d'un surdosage massif en galantamine soient similaires à ceux observés lors de surdosage avec d'autres cholinomimétiques. Ces effets concernent généralement le système nerveux central, le système nerveux parasympathique et la jonction neuromusculaire. En plus de faiblesse musculaire ou de fasciculations, certains signes ou la totalité des signes d'une crise cho-

linergique peuvent apparaître : nausées sévères, vomissements, crampes gastro-intestinales, salivation, larmoiement, perte d'urine, défécation, sudation, bradycardie, hypotension, collapsus et convulsions. Une faiblesse musculaire croissante avec hypersécrétions trachéales et bronchospasme peut conduire à une atteinte des voies aériennes supérieures pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

#### Interactions médicamenteuses :

Du fait de son mécanisme d'action, la galantamine ne doit pas être administrée simultanément avec d'autres agents cholinomimétiques. La galantamine antagonise les effets des médicaments anticholinergiques.

Comme pour tout cholinomimétique, une interaction pharmacodynamique est possible avec les médicaments qui ralentissent significativement la fréquence cardiaque (par exemple la digoxine et les bêtabloquants).

La galantamine, en tant que cholinomimétique, est susceptible d'exacerber la relaxation musculaire de type succinylcholine au cours de l'anesthésie.

L'élimination de la galantamine s'effectue selon plusieurs voies métaboliques ainsi que par excrétion rénale.

L'administration avec la nourriture ralentit la vitesse d'absorption de la galantamine mais ne modifie pas l'importance de son absorption. Il est recommandé de prendre la galantamine avec de la nourriture afin de minimiser les effets indésirables de type cholinergique.

La galantamine est métabolisée par le foie via le cytochrome P450 (isoenzyme 3A4 et dans une moindre mesure 2D6).

Des études cliniques d'interaction ont montré une augmentation de la biodisponibilité de la galantamine d'environ 40 % en cas de co-administration avec la paroxétine (inhibiteur puissant du CYP2D6), et de 30 % et 12 % lors de co-administration avec le kétoconazole et l'érythromycine (inhibiteurs du CYP3A4). De ce fait, au cours de l'instauration du traitement, en cas de co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (par exemple quinidine, paroxétine, fluoxétine ou fluvoxamine) ou du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, ritonavir), les patients peuvent présenter une augmentation de l'incidence des effets de type cholinergique, principalement nausées et vomissements. Dans ce cas, en fonction de la tolérance, une réduction de la posologie d'entretien de la galantamine peut être envisagée.

#### **d) Données de comparaison entre les médicaments :**

**1-** Données provenant de l'étude de 2 ans, donépézil versus rivastigmine, Bullock et al, 2005 (112) :

- l'analyse de la tolérance tend à montrer un avantage du donépézil sur la rivastigmine :
- la proportion de patients sortis d'étude a été moindre sous donépézil, pendant la durée globale de l'étude (36,5% vs. 47,3%) et pendant la titration.
- la proportion de patients sortis d'étude en raison d'un événement indésirable a été moindre sous donépézil que sous rivastigmine (16,0% vs. 25,9%);
- les effets digestifs et métaboliques ont été déclarés moins fréquemment sous donépézil pendant la titration (nausées, vomissements, anorexie, diminution du poids) et pendant la phase de maintien du traitement (nausées).

**2-** Données issues d'une méta-analyse Lanctôt et al (113), comparant les trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase entre eux :

Dans cette méta-analyse portant sur les données de tolérance de 14 études cliniques, le pourcentage d'arrêt prématuré d'étude a été plus important sous traitement inhibiteur de l'acétylcholinestérase que sous placebo (différence significative de 7%). L'analyse par produit a montré une proportion plus faible d'arrêts prématurés en raison d'un événement indésirable sous donépézil (différence de 2% avec le placebo), que sous rivastigmine (9%) et galantamine (14%).

Le pourcentage d'événements indésirables le plus faible a été retrouvé sous donépézil (différence de 6% avec le placebo), alors qu'il a été plus élevé avec la rivastigmine (différence de 8%) et la galantamine (différence de 14%).

**3-** Données provenant des méta-analyses Cochrane sur les anticholinestésiques (114) :

Selon les résultats de cette méta-analyse, le risque de survenue d'un effet indésirable par rapport au placebo a été le plus élevé sous galantamine et le plus faible sous donépézil. Les patients ont eu moins d'effets indésirables sous donépézil que sous rivastigmine, après 3 mois de traitement et jusqu'à 2 ans.

Il y a eu davantage d'effets indésirables graves sous rivastigmine (17/55) que sous donépézil (5/56) après 16 semaines de traitement.

Selon les conclusions des auteurs de la méta-analyse, il ne peut-être exclu que la galantamine et la rivastigmine aient une tolérance comparable à celle du donépézil si une période de titration prudente et graduelle de 3 mois est mise en oeuvre.

**4-** Données provenant d'une étude menée en 2002 (115) sur 6 mois concernant l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la rivastigmine chez des patients pour qui le donépézil avait échoué (80% par manque d'efficacité, 11% pour une mauvaise tolérance et 9% pour ces deux raisons à la fois) :

Lorsqu'un patient présente un effet de classe des IACE qui nécessite d'interrompre son traitement, il n'y a pas d'alternative thérapeutique actuellement. C'est pourquoi

certain auteurs ont tenté de démontrer qu'un deuxième IACE peut se substituer avec succès à un premier mal toléré.

Il a été mis en évidence un effet positif de la rivastigmine sur la pathologie chez 48,9 à 56,2% des patients selon les échelles considérées, avec une bonne tolérance globale. En particulier, les effets indésirables sous donépézil n'étaient pas prédictifs d'effets similaires avec la rivastigmine. Ceci s'explique probablement par les différences pharmacologiques entre les deux molécules, en particulier pharmacocinétiques. Le mode de mise en route du traitement est aussi différent, beaucoup plus progressif avec la rivastigmine.

#### **e) Conclusion :**

Les médicaments anticholinestérasiques ont un profil de tolérance globalement comparable. Les principaux effets indésirables sont d'ordre digestif.

Des données disponibles issues des méta-analyses et des études comparatives suggèrent que la survenue des troubles digestifs est moins fréquente avec le donépézil qu'avec la rivastigmine et la galantamine, notamment en début de traitement.

Cependant ces données sont limitées. La survenue des troubles digestifs peut-être influencée non seulement par le principe actif, mais aussi par la durée de la phase de titration et la posologie prescrite.

L'incidence et la sévérité des effets indésirables augmentent généralement avec l'augmentation des posologies.

La majorité des effets indésirables surviennent en début de traitement pendant la période d'adaptation posologique. Il est important de prévenir le patient du risque d'intolérance dans les premiers jours mais de la nécessité de ne pas interrompre le traitement. Si celui-ci doit être arrêté plusieurs jours, il doit alors être repris à la dose initiale et à nouveau titré.

Les anticholinestérasiques exposent à des troubles digestifs (diarrhées, vomissements), neurologiques (aggravation de syndromes parkinsoniens, vertiges, tremblements, maux de tête), urinaires (incontinence), cardiaques (syncope, troubles du rythme cardiaque), nutritionnel (anorexie) et à une déshydratation (surtout en cas de canicule).

Les effets les plus souvent notifiés sont en relation avec les propriétés cholinergiques connues ou correspondent aux signes et symptômes de la maladie d'Alzheimer.

En outre, les patients ayant une maladie d'Alzheimer ont des difficultés à mémoriser leurs troubles, à exprimer leurs plaintes et à collaborer à l'examen clinique. Les effets indésirables des médicaments risquent de passer inaperçus.

La surveillance du poids est essentielle compte-tenu du risque d'anorexie sous IACE.

Si, schématiquement, la pharmacovigilance des anticholinestérasiques est connue dans ses grandes lignes, en pratique et en l'absence d'un consensus sur le sujet, des situations particulières de comorbidité ne justifieront qu'une réflexion approfondie avant de suspendre ou de décider d'une prescription de cette classe thérapeutique : les pathologies ulcéreuses gastro-intestinales, la comitialité et les troubles

de conduction cardiaque. Ces trois situations, en effet, peuvent être aggravées, en théorie.

Un électrocardiogramme (ECG) est recommandé par l'HAS depuis mars 2008 (22) avant la prescription d'un inhibiteur de la cholinestérase chez les patients ayant des antécédents cardiaques, bradycardes ou sous traitement bradycardisant (bêta-bloquants, etc.).

Il est aussi recommandé de prescrire les IACE avec précaution en cas d'obstacle uréthro-prostatique, d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive.

Il n'y a en revanche pas d'intolérance croisée, les effets secondaires pouvant survenir avec l'une des molécules et pas avec les autres.

En pratique, il faut être attentif aux effets indésirables des anticholinestérasiques, souvent proches des symptômes de la maladie d'Alzheimer et rechercher tout particulièrement les interactions médicamenteuses.

Les anticholinestérasiques et les médicaments à action anticholinergique ne doivent pas être associés puisqu'ils sont antagonistes. On citera en particulier les antidépresseurs tricycliques, certains produits prescrits dans l'incontinence (oxybutynine par exemple) ou anti-nauséeux (métoclopramide ou métopimazine).

Les anticholinestérasiques interagissent avec des médicaments atropiniques, neuroleptiques, bradycardisants et dépresseurs de la conduction cardiaque.

Tous ces médicaments exposent à de nombreuses interactions, qui augmentent les risques d'effets indésirables et parfois de décès.

La fréquence de ces interactions est probablement sous-évaluée.

L'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 9 ml/mn) contre-indique la galantamine, ainsi que l'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9) qui contre-indique également la rivastigmine.

La posologie de la rivastigmine doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale, même si elle est légère à modérée.

Tous les anticholinestérasiques n'ont pas le même profil métabolique, notamment en ce qui concerne les interactions sur le cytochrome P450 : la rivastigmine n'est pas métabolisée par le cytochrome P450.

## **B) MEMANTINE (EBIXA®), CLASSE DES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS NMDA (N-METHYL-D-ASPARTATE) : (100, 104)**

Une autre molécule, la mémantine, (autorisation de mise sur le marché en France en 2002, puis extension d'indication en 2005 et 2007) modulateur des récepteurs NMDA agissant sur le glutamate, a prouvé son efficacité dans la MA à des stades plus évolués, modérés à sévères (score au MMS compris entre 3 et 19 inclus).

La mémantine est un antagoniste potentiel-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle bloque les effets pathologiques de taux élevés de glutamate qui pourraient éventuellement aboutir à un dysfonctionnement neuronal.

Le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à la fois à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative.

La mémantine est très peu métabolisée par le foie. Elle est principalement éliminée sous forme inchangée par voie urinaire.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et Child-Pugh B), aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Chez les patients présentant une fonction rénale normale ou légèrement insuffisante (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min), aucune réduction de dose n'est nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min), la dose quotidienne doit être réduite à 10 mg. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 5 et 29 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg.

Selon le dictionnaire VIDAL 2008 (101) et le RCP fournit par le laboratoire LUNDBECK (104), il est recommandé d'être prudent en cas d'insuffisance rénale sévère, d'antécédents d'épilepsie, d'infarctus du myocarde récent, d'insuffisance cardiaque décompensée, d'hypertension artérielle non contrôlée, ou de prise concomitante d'antagoniste NMDA (amantadine, kétamine ou dextrométhorphan).

La mémantine expose surtout à des troubles neurologiques (hallucinations, vertiges, maux de tête, fatigue, confusion).

Dans les méta-analyses Cochrane (116) et les essais de Rossom (117), qui ont inclus des cas de démence légère à sévère, la fréquence globale des effets indésirables ne différait pas de celle observée sous placebo (116), à l'exception de certains effets comme la sensation de malaise (6,3 % vs 5,6), la constipation (4,6 % vs 2,6 %), les nausées, la dyspnée, les confusions, les céphalées (5,2 % vs 3,9 %),

l'incontinence urinaire et la cataracte (117) et, en général, ces effets indésirables étaient légers à modérément sévères.

Le tableau suivant (d'après le dictionnaire Vidal 2008) donne une vue générale des effets indésirables les plus fréquents (100).

Les effets indésirables sont classés par classes systèmes organes et par fréquence: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Affections du système nerveux central	-Sensations vertigineuses (fréquentes) -Troubles de la marche (peu fréquents) -Convulsions (très rares)
Affections gastro-intestinales	-Constipation (fréquent) -Vomissements (peu fréquents) -Pancréatite (fréquence indéterminée)
Infections et infestations	-Infections fongiques (peu fréquentes)
Affections vasculaires	-Hypertension (fréquentes) -Thrombose veineuse et thromboembolisme (peu fréquentes)
Troubles généraux	-Céphalées (fréquentes) -Fatigue (peu fréquente)
Affections psychiatriques	-Somnolence (fréquent) -Confusion et hallucinations (peu fréquentes) -Réactions psychotiques (fréquence indéterminée)

Enfin, étant donné les effets pharmacologiques et le mode d'action de la mémantine, plusieurs interactions médicamenteuses sont possibles :

- Le mode d'action suggère que les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés par un traitement associé avec des antagonistes NMDA tels que la mémantine. Les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués.

- La mémantine exposerait à un risque d'effet convulsivant. Ses associations avec des médicaments pouvant abaisser le seuil convulsivant sont à prendre en compte. Les médicaments qui abaissent le seuil convulsivant sont surtout des psychotropes tels que : les neuroleptiques, les antidépresseurs imipraminiques et IMAO, les antidépresseurs Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (paroxétine)  
A noter également que les anticholinestérasiques eux-mêmes et les atropiniques abaissent le seuil convulsivant.

- L'association de mémantine à des agents antispastiques, au dantrolène ou au baclofène, peut modifier leurs effets et un ajustement posologique de ces produits pourra peut-être être nécessaire. L'association de mémantine et d'amantadine doit être évitée en raison du risque de psychose pharmacotoxique. Les deux composés sont des antagonistes NMDA chimiquement proches. C'est peut-être également le cas de la kétamine et du dextrométhorphan. Il existe un cas publié concernant aussi un possible risque de l'association de mémantine et de phénytoïne.

- D'autres médicaments tels que cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine et nicotine qui utilisent le même système de transport cationique rénal que l'amantadine risquent également une interaction avec la mémantine, aboutissant à une possible augmentation des taux plasmatiques. Il existe un risque de réduction des taux plasmatiques d'hydrochlorothiazide (HCT) lorsque la mémantine est administrée avec l'HCT ou toute association en contenant.

- Enfin, certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9. Ces facteurs incluent des modifications radicales du régime alimentaire, par exemple le passage d'un régime carnivore à un régime végétarien, ou l'ingestion massive de tampons gastriques alcalinisants. Le pH de l'urine peut aussi s'élever par une acidose tubulaire rénale ou une infection sévère des voies urinaires due à des bactéries de l'espèce Proteus.

**DEUXIEME PARTIE :**  
**LA CONSULTATION « MEMOIRE »**  
**DU CENTRE HOSPITALIER**  
**DE SAINT**  
**NICOLAS DE PORT**

## **A) ORGANISATION :**

Les consultations mémoires ont été mises en place en septembre 2000 au sein de l'Unité de Soins de Suite et de Réadaptation (U.S.S.R.) du Centre Hospitalier de Saint Nicolas de Port.

La consultation mémoire a pour buts le diagnostic fiable de l'existence ou non d'un syndrome démentiel et son typage le cas échéant, la mise en place d'un projet de soins personnalisé et d'un plan d'aide, le suivi du patient en concertation avec les médecins de ville et les professionnels médico-sociaux. (22)

Cette activité de consultation est exercée par un praticien hospitalier neurologue chef du service U.S.S.R., d'un praticien hospitalier et d'un médecin assistant généraliste titulaires de la capacité en gériatrie ainsi que d'une psychologue.

Les consultations mémoires ont été labellisées une première fois en 2002, puis en 2005.

Depuis 2005, l'activité de consultation mémoire comporte 4 demi-journées hebdomadaires.

Cette consultation a une place privilégiée avec un double rôle de diagnostic et d'initiation du traitement d'une part, et de suivi de l'évolution de la maladie d'autre part, ceci en coordination avec le médecin généraliste.

Lors de la première consultation, une évaluation clinique (examen somatique neurologique et gériatrique) et neuropsychologique du patient dément de type Alzheimer (accompagné ou non) est effectuée.

Si l'ensemble des examens complémentaires nécessaires au diagnostic (examens biologiques, examen d'imagerie) a été réalisé, un traitement est instauré.

Selon les antécédents médicaux, les traitements médicamenteux au long cours et les résultats des différents examens du patient, des avis spécialisés peuvent être demandés.

Les avis cardiologiques (électrocardiogramme....) sont pris auprès du praticien hospitalier cardiologue présent au sein du service U.S.S.R.

Les patients sont revus systématiquement pour chaque augmentation de posologie ce qui permet entre autre de faire le point sur la tolérance du traitement médicamenteux introduit. Une réévaluation clinique est également réalisée (surveillance pondérale, mesure de tension artérielle, pouls...).

Par la suite les patients sont revus à six mois puis annuellement avec réévaluation clinique et neuropsychologique.

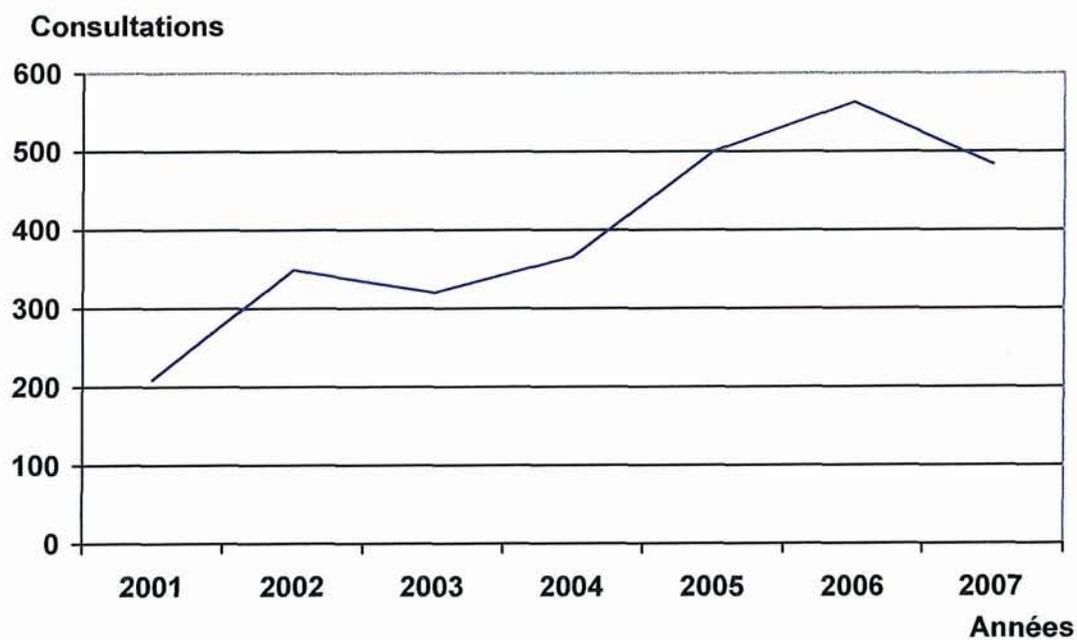
La prise en charge du patient est pluridisciplinaire, neurologique et gériatrique.

## B) BILAN D'ACTIVITE :

### 1) Nombre de consultations :

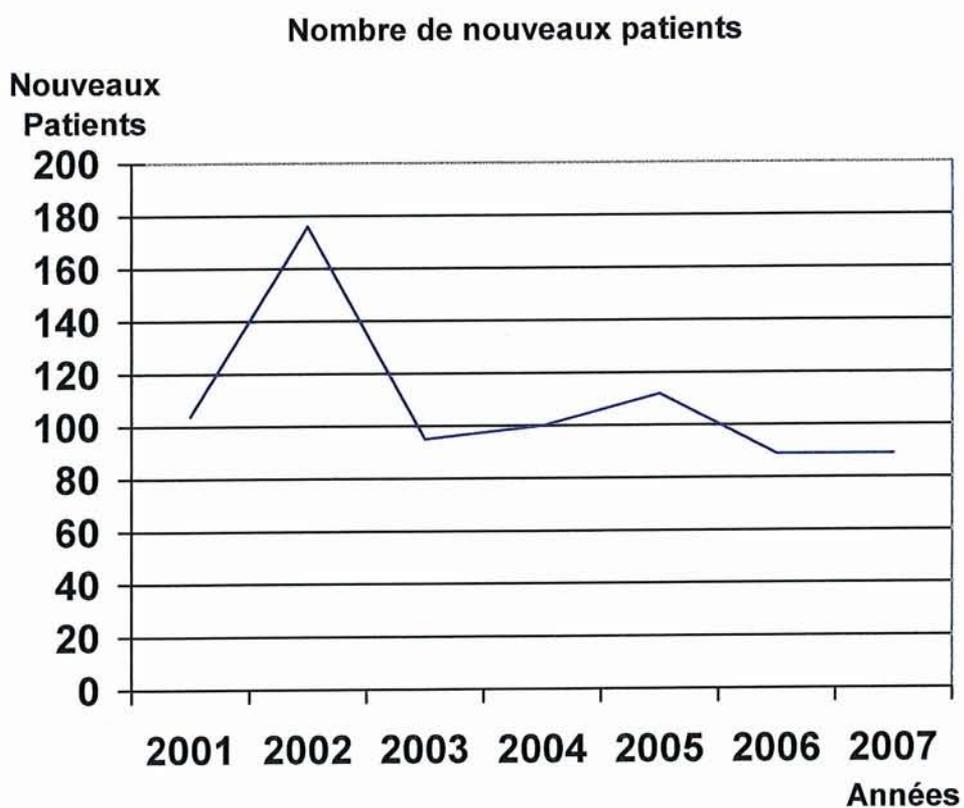
ANNEES	Nombres de consultation
2001	209
2002	349
2003	320
2004	366
2005	501
2006	563
2007	484

Nombre total de consultations



## 2) Nombre de nouveaux patients :

<b>ANNEES</b>	<b>Nombre de nouveaux patients</b>
2001	104
2002	176
2003	95
2004	100
2005	112
2006	89
2007	89



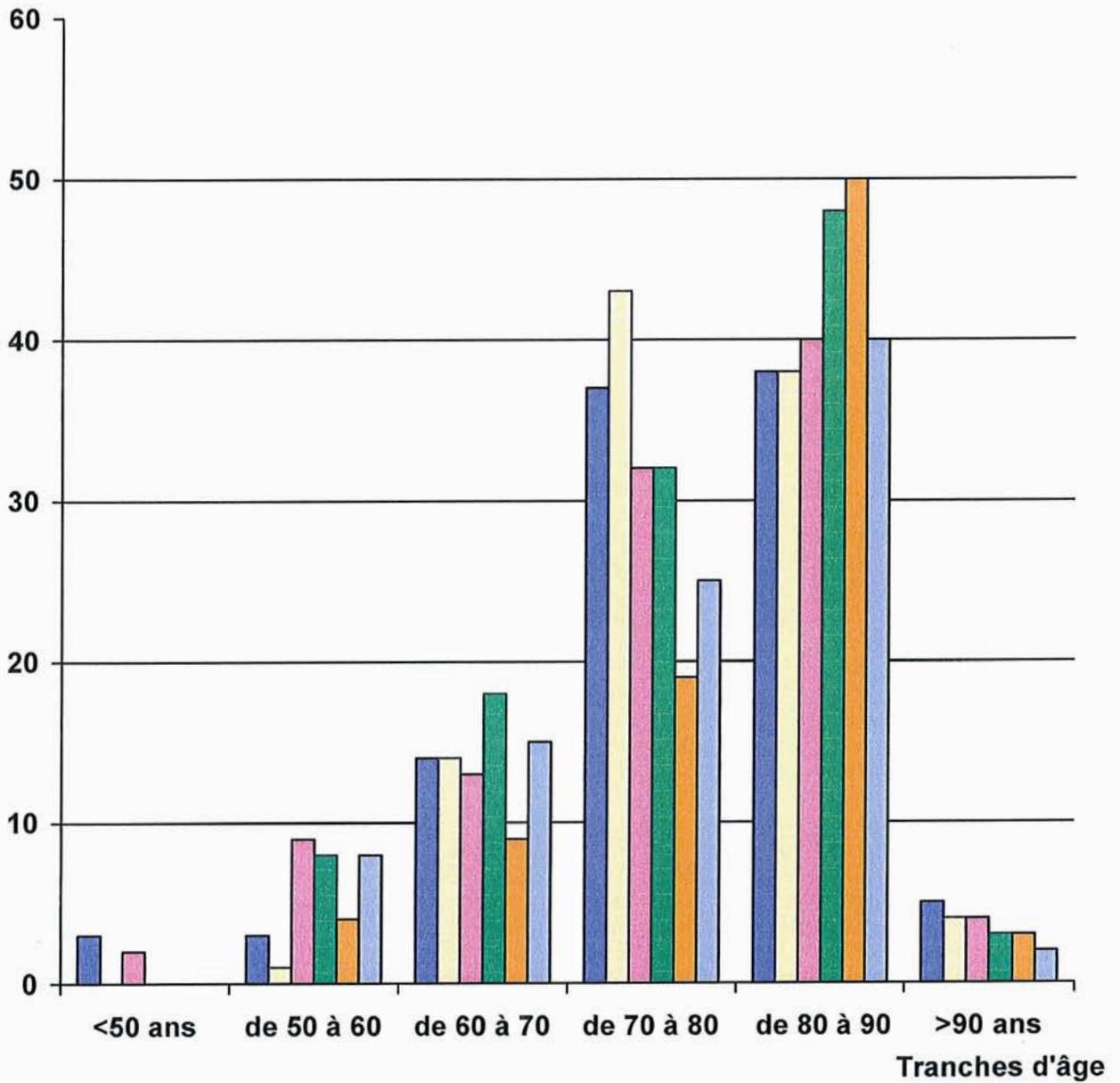
## 3) Répartition en âge des nouveaux patients :

### ✓ Evolution de l'âge moyen :

<u>Années</u>	2005	2006	2007
<u>Agés moyens</u>	76.43 ans	79.2 ans	72.4 ans

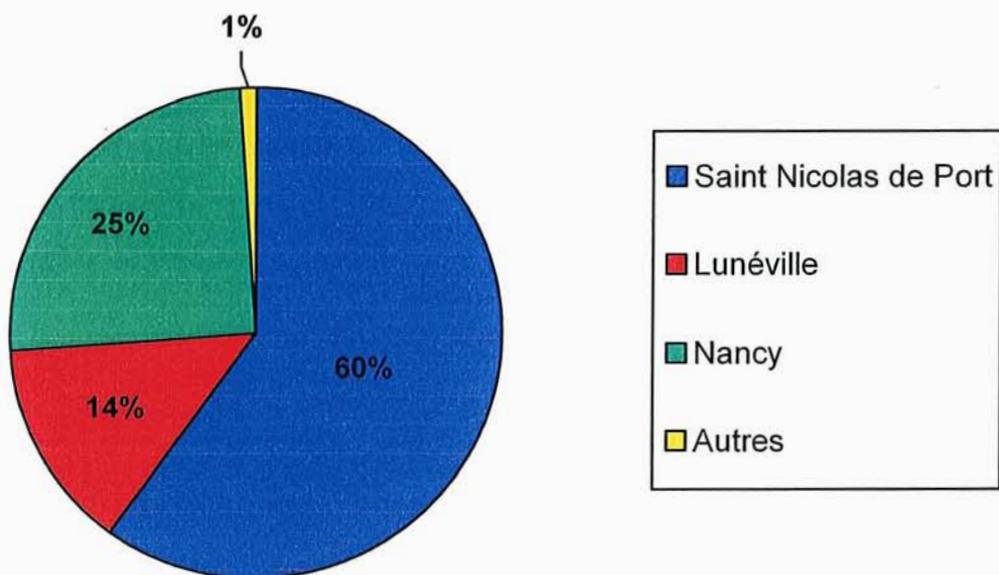
✓ Répartition par tranche d'âge :

Nombre de patients

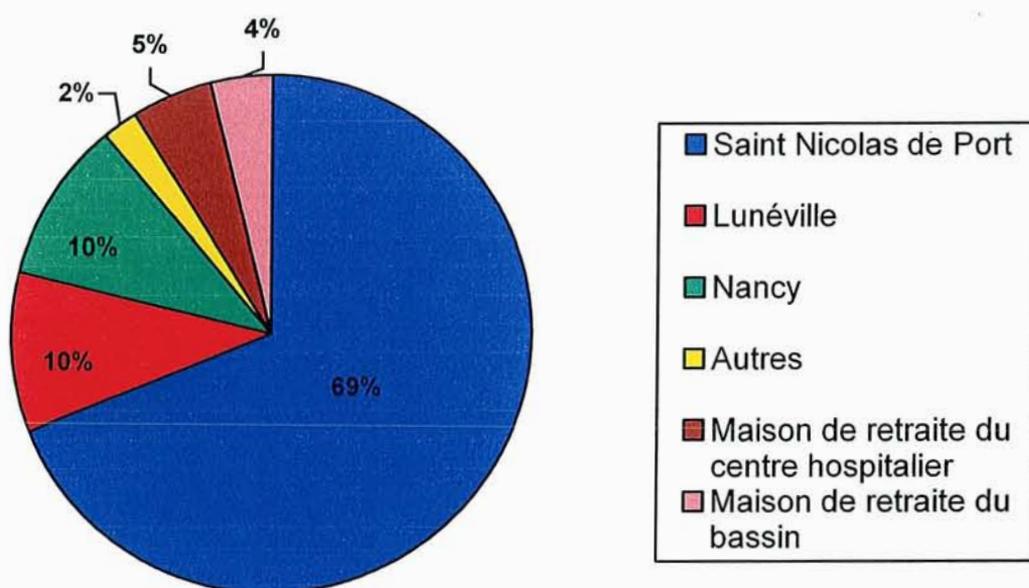


#### 4) Répartition géographique des nouveaux patients :

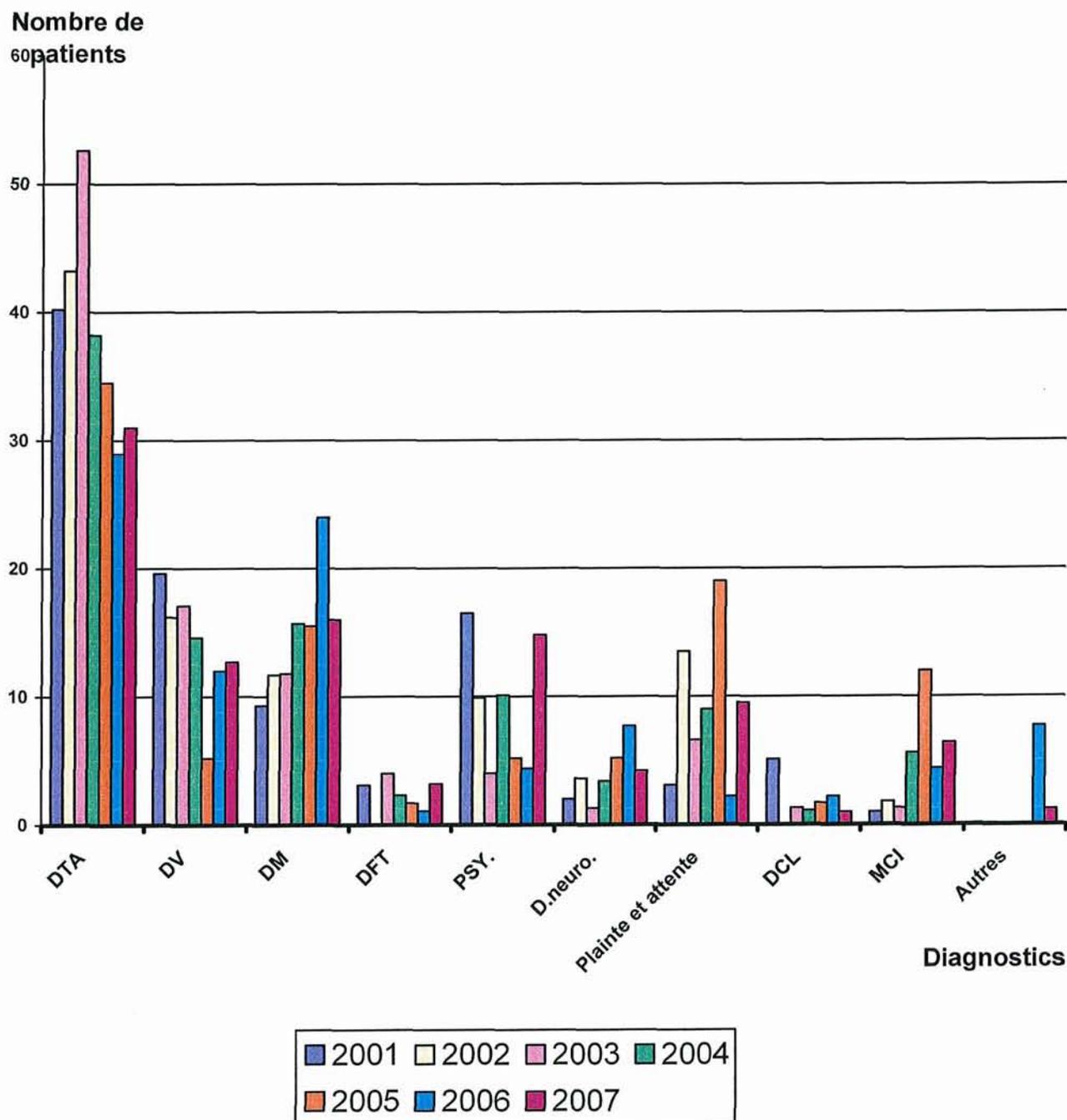
Répartition géographique des nouveaux patients de 2005



Répartition géographique des nouveaux patients de 2007



## 5) Répartition des diagnostics au fil des ans :



### Abréviations :

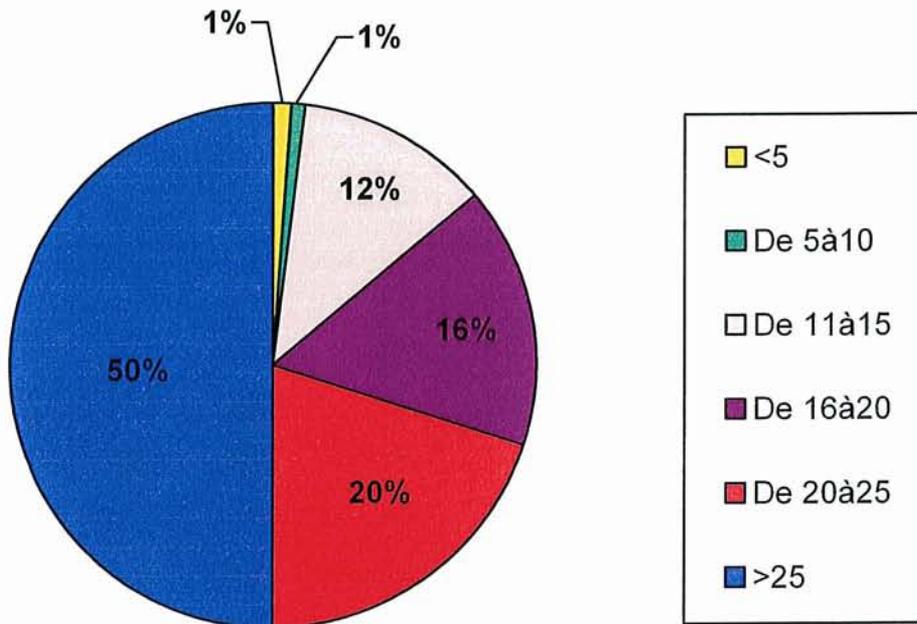
DTA : Démence de type Alzheimer / DV : Démence vasculaire / DM : Démence mixte  
DFT : Démence fronto-temporale / PSY : Psychiatrie / Douleur neurogène  
Plainte et attente / DCL : Démence à corps de Léwy / MCI : Mild cognitive impairment  
Autres.

## 6) Nouveaux patients : Répartition des MMS (Mini Mental State) :

### • Evolution du MMS moyen :

<u>Années</u>	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
<u>MMS</u>	21.38	23.03	22.77	21.66	23.31	22.44	23.36

### • Répartition par stades de sévérité (MMS) :



**TROISIEME PARTIE :**  
**ETUDE RETROSPECTIVE**  
**DES EFFETS INDESIRABLES**  
**SOUS TRAITEMENT DANS LA CONSULTATION**

## **A) OBJECTIFS DE L'ETUDE :**

L'objectif principal de cette étude est d'estimer la fréquence des effets indésirables des traitements spécifiques des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer (anticholinestérasiques et mémantine) à partir d'observations concrètes et issues de situations réelles, ce qui est complémentaire des données recueillies dans les essais cliniques où certains patients sont exclus ou perdus de vue, et où le contrôle des risques éventuels dépend d'un protocole bien établi.

Les objectifs secondaires sont de comparer la tolérance de ces traitements avec les données de la littérature et de discuter des recommandations actuelles pour l'introduction et le suivi des traitements par IACE (inhibiteur de l'acétylcholinestérase) et mémantine.

Enfin, il s'agit de mettre en évidence les multiples diagnostics différentiels des effets indésirables des anticholinestérasiques et de la mémantine.

## **B) MATERIEL ET METHODE :**

Les observations analysées sont issues de la revue rétrospective des dossiers de la consultation « mémoire » du Centre Hospitalier de Saint Nicolas de Port sur une période de 7 ans allant de janvier 2001 à décembre 2007.

L'étude a inclus tous les patients de la consultation bénéficiant d'un traitement anti-démence (anticholinestérasiques et/ou mémantine) pour démence de type Alzheimer ou démence mixte à composante dégénérative type Alzheimer de 2001 à 2007 soient 391 patients.

L'analyse a recueilli tous les effets indésirables pour lesquels l'un des médicaments donépézil, rivastigmine, galantamine ou mémantine était considéré comme responsable.

Les données retenues dans les observations ont été synthétisées selon les items suivants :

- Age (lors de l'introduction d'un IACE ou de la mémantine et lors de la survenue de l'effet indésirable), sexe et poids du patient.
- Posologie du médicament suspect (anticholinestérasique ou mémantine).
- Effet indésirable :
  - Un effet indésirable est une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction

physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit. » (Art. R. 5121-153 du code de la santé publique.).

➤ Un effet indésirable grave est un « effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. » (Art. R. 5121-153 du code de la santé publique).

➤ lorsqu'un patient présentait plusieurs effets indésirables, ils étaient tous comptabilisés.

- Système ou organe cible concerné par l'effet indésirable.
- Existence d'une polyopathie.
- Nombre total et nature des médicaments (quand notifiés) pris par le patient au moment de l'effet indésirable.
- Evolution de l'effet indésirable.

- Imputabilité attribuée au médicament :

L'imputabilité est l'analyse au cas par cas du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable.

Les effets indésirables notifiés dans les dossiers sont issus des doléances exprimées par le patient et /ou l'accompagnant (famille, aidant, professionnels de santé), des anomalies constatées à l'examen clinique (tension artérielle, pouls, poids...) et à l'interrogatoire lors des consultations.

Les résultats des examens complémentaires (examens biologiques, électrocardiogrammes, holter-ECG, électroencéphalogrammes...), les comptes-rendus d'avis spécialisés (cardiologue...) et d'hospitalisation ont également été recueillis.

L'analyse au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement indésirable a été effectuée selon la méthode française d'imputabilité (118).

Cette méthode est basée sur des critères chronologiques (C : délai séparant l'administration du médicament et la survenue de la réaction indésirable, évolution de la réaction à l'arrêt du médicament, les conséquences de la réadministration du médicament) et sémiologiques (S : la sémiologie proprement dite, c'est-à-dire l'allure clinique ou paraclinique qui peut être ou non évocatrice du rôle du médicament, la recherche des autres causes, les examens complémentaires spécifiques fiables qui ont pu ou non être effectués et se révéler positifs.) qui permettent de définir une imputabilité intrinsèque.

La combinaison des trois critères chronologiques aboutit à un score chronologique intermédiaire (C), avec quatre possibilités : C3 chronologie vraisemblable, C2 chronologie plausible, C1 chronologie douteuse, C0 chronologie incompatible.

La combinaison des trois critères sémiologiques aboutit à un score sémiologique avec trois possibilités : S3 sémiologie vraisemblable, S2 sémiologie plausible, S1 sémiologie douteuse.

Le croisement de ces 2 scores définit l'imputabilité intrinsèque (I) avec une valeur comprise entre 0 et 4 (0 = exclue, 1 = douteuse, 2 = plausible, 3 = vraisemblable et 4 = très vraisemblable) décrite dans le tableau suivant :

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

- L'attitude thérapeutique en cas d'effets indésirables avérés : changement de posologie ou arrêt du médicament suspecté, remplacement ou non par un médicament de même classe ou de classe différente.

La synthèse de ces données a permis d'établir pour chaque molécule le nombre et les types d'effets indésirables rapportés, le rapport éventuel avec la posologie prescrite au moment de l'effet, la proportion d'effets indésirables graves (mise en jeu du pronostic vital, séquelles ou décès du patient) avec ces traitements.

Le profil moyen des patients concernés (âge, polypathologie, et nombre total de médicaments) a également été déterminé.

## C) RESULTATS :

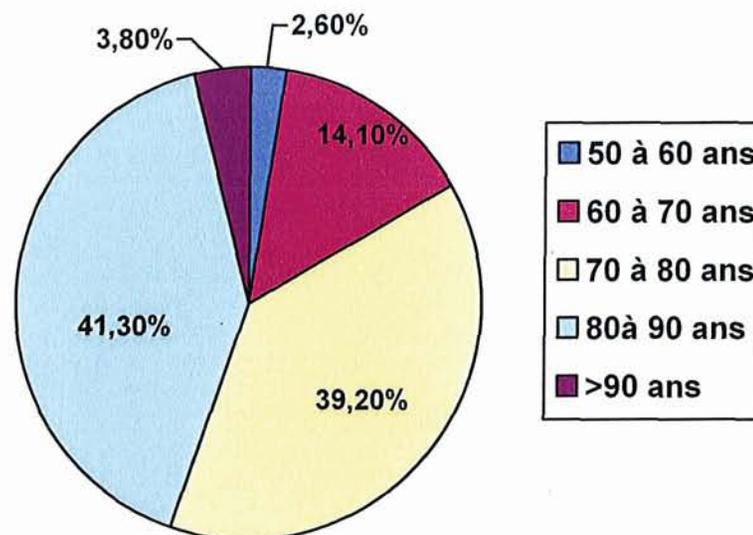
### 1) Population étudiée :

#### a) Caractéristiques de la population étudiée :

- Nombre total de patients inclus dans l'étude : **391 patients** dont 43 décédés entre 2001 et 2007.  
391 patient ont reçu un traitement par IACE et/ou mémantine pour démence de type Alzheimer ou démence mixte à composante dégénérative de type Alzheimer entre 2001 et 2007.
- **Sexe**: Parmi les 391 patients déments Alzheimer inclus et suivis en consultation, 60,6% étaient des femmes (237), 39,4% étaient des hommes (154) soit un sex ratio de 1.54.
- **Age moyen**: L'âge moyen des 391 patients inclus dans l'étude était de 76.9 ans (+/- 5 ans) au moment de l'introduction d'un traitement par IACE ou mémantine, avec des extrêmes de 55 et 95 ans.  
80.5% des patients se situaient dans la tranche d'âge 70 à 90 ans, 39.2% dans la tranche d'âge 70 à 80 ans et 41.3% dans la tranche d'âge 80 à 90 ans.

Ces résultats sont représentés dans le tableau et le graphique suivants :

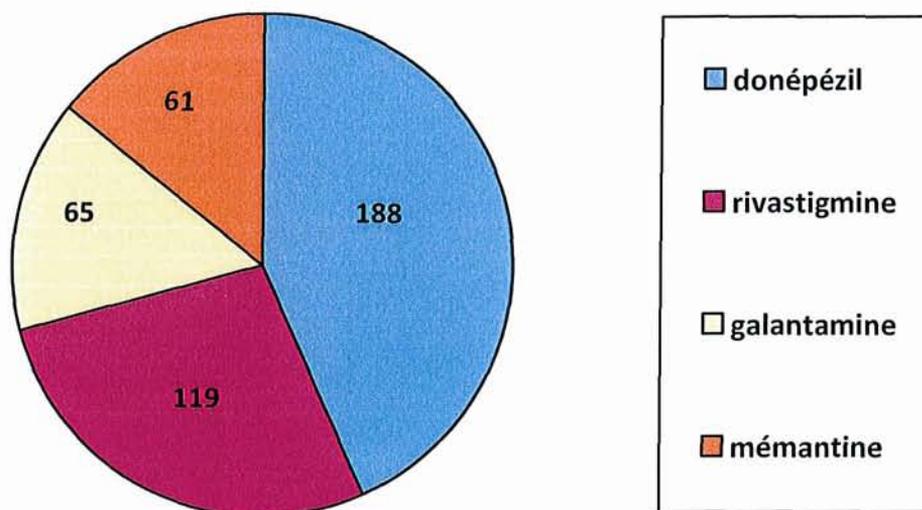
50 à 60 ans	60 à 70 ans	70 à 80 ans	80 à 90 ans	> 90 ans
2.6%	14.1%	39.2%	41.3%	3.8%



Répartition des 391 patients par tranches d'âge

• Répartition du nombre de patients par médicament (IACE et mémantine) :

MEDICAMENTS ANTI-DEMENCE	NOMBRE DE PATIENTS
Donépézil	188 patients (48.1%) dont 8 en association avec la mémantine
Rivastigmine	119 patients (30.4%) dont 30 en association avec la mémantine
Galantamine	65 patients (16.6%) dont 4 en association avec la mémantine
Mémantine	61 patients (15,6%) dont 42 en association avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (10.7%) et 19 en prescription seule (4.9%)



- Parmi les 391 patients inclus dans l'étude, 188 étaient sous donépézil (48.1%), 119 étaient sous rivastigmine (30.4%), 65 sous galantamine (16.6%) et 61 sous mémantine (15.6% des patients). 10.7% des patients bénéficiaient d'un traitement associant la mémantine et un IACE et 4.9% des patients étaient traités par mémantine seule.

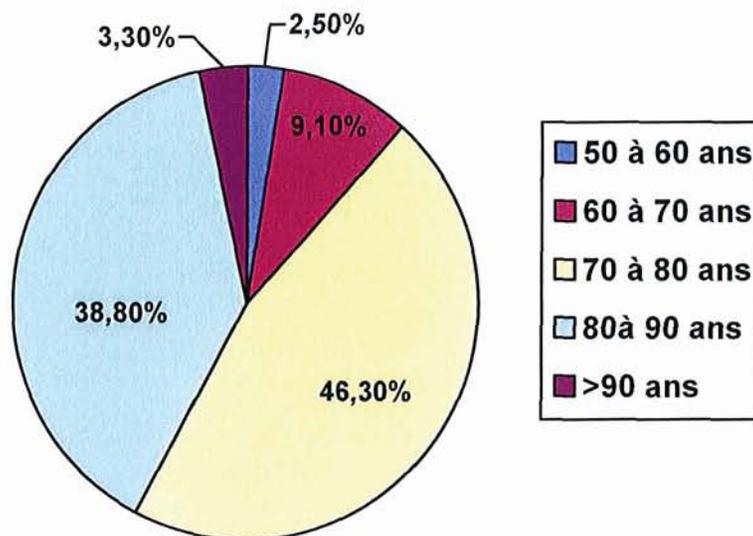
- Parmi les 391 patients inclus dans l'étude, 75.6% avaient une polyopathie (soit au moins une maladie chronique en plus de la maladie d'Alzheimer) et 4 comorbidités en moyenne.
- Les 391 patients inclus dans l'étude recevaient en moyenne 4.5 médicaments.

**b) Caractéristiques des patients qui ont présenté un ou des effet(s) indésirable(s) imputé(s) à leur traitement :**

- **121 patients** ont présenté un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) sous traitement soit **30.9% des patients sous traitement**.
- **Sexe:** Parmi les 121 patients ayant présenté un effet indésirable, **66.1%** (80) étaient des **femmes** et **33.9%** (41) étaient des **hommes** soit un **sex ratio de 1.95**
- **Age moyen:** L'âge moyen des 121 patients ayant présenté un effet indésirable était de **79.4ans (+/-4 ans)** avec des extrêmes de 55 et 95 ans.  
85.1% de ces patients se situaient dans la tranche d'âge 70 à 90 ans, 46.3% dans la tranche d'âge 70 à 80 ans et 38.8% dans la tranche d'âge 80 à 90 ans.

Ces résultats sont représentés dans le tableau ci-dessous et le graphique de la page suivante (page 80) :

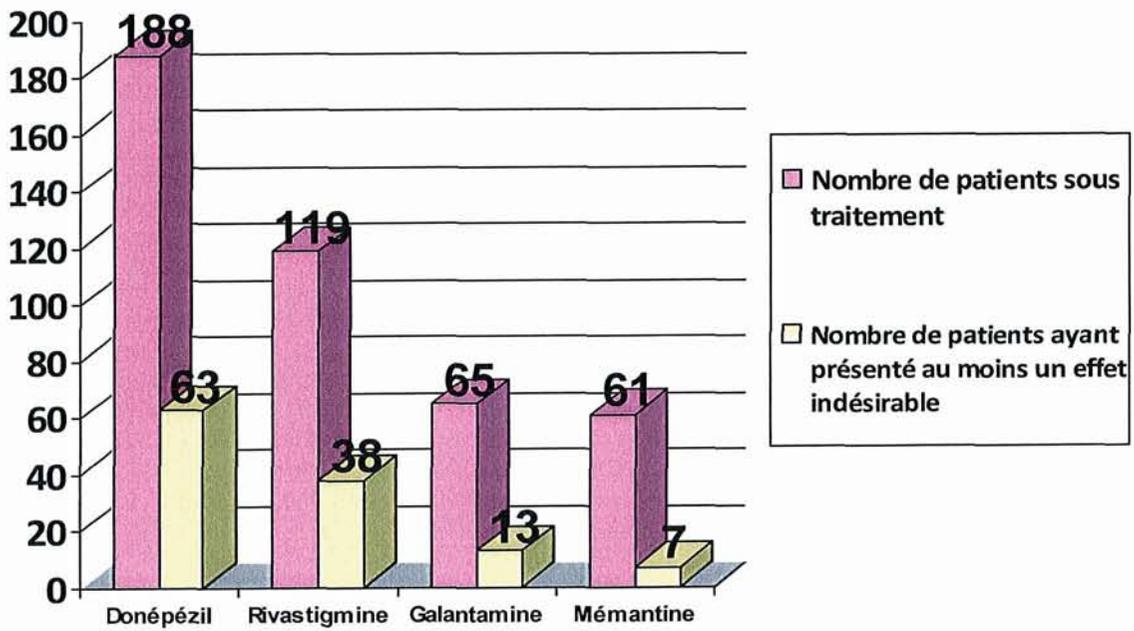
<b>50 à 60 ans</b>	<b>60 à 70 ans</b>	<b>70 à 80 ans</b>	<b>80 à 90 ans</b>	<b>&gt; 90 ans</b>
<b>3 soient 2.5%</b>	<b>11 soient 9.1%</b>	<b>56 soient 46.3%</b>	<b>47 soient 38.8%</b>	<b>4 soient 3.3%</b>



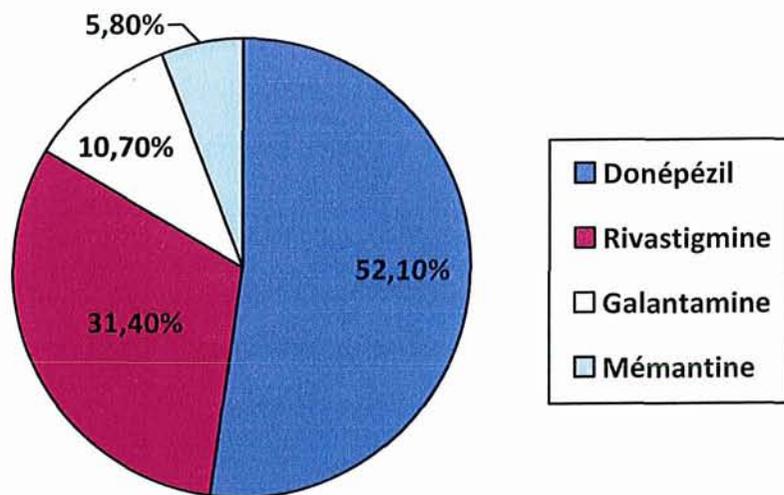
Répartition des 121 patients par tranches d'âge

- Répartition du nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable par médicament (121 patients au total) :

MEDICAMENTS ANTI-DEMENCE	NOMBRE DE PATIENTS
Donépézil	63 soit 33.5% des patients sous donépézil (dont 1 en association avec la mémantine)
Rivastigmine	38 soit 31.9% des patients sous rivastigmine (dont 3 en association avec la mémantine)
Galantamine	13 soit 20% des patients sous galantamine
Mémantine	7 soit 11,5% des patients sous mémantine (dont 2 en association avec rivastigmine et 1 avec donépézil).



- Parmi les 121 patients qui ont présenté un effet indésirable 52.1% étaient sous donépézil (63 patients, soit 33.5% des patients sous donépézil), 31.4% étaient sous rivastigmine (38 patients soit 31.9% des patients sous rivastigmine), 10.7% étaient sous galantamine (13 patients soit 20% des patients sous galantamine) et 5.8% étaient sous mémantine (7 patients soit 11.5% des patients sous mémantine). Ces résultats sont représentés dans le graphique ci-dessous :

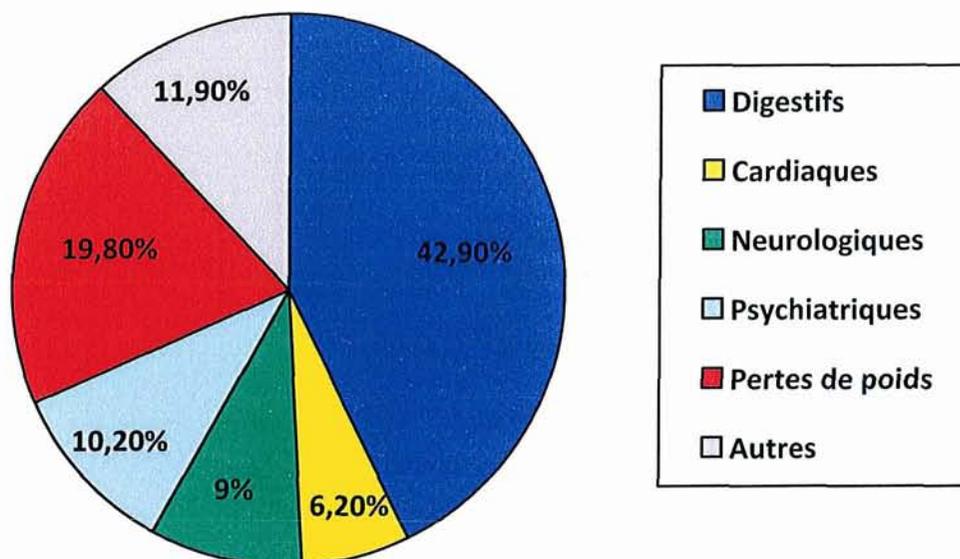


- Le donépézil est en cause pour 56.5% des effets indésirables recensés, suivi de la rivastigmine avec 28.8%, suivie de la galantamine avec 10.2%, suivie de la mémantine avec 4.5%.
- Parmi les 121 patients ayant présenté un effet indésirable 77.7 % (94 patients) avaient une polypathologie (soit au moins une maladie chronique en plus de la maladie d'Alzheimer) et 4.1 comorbidités en moyenne.
- Le nombre moyen de médicaments prescrits chez les 121 patients ayant présenté un effet indésirable était de 4.8 médicaments (extrêmes de 1 à 10) et 87 % des patients avaient plus de 2 médicaments.

## 2) Les effets indésirables recensés :

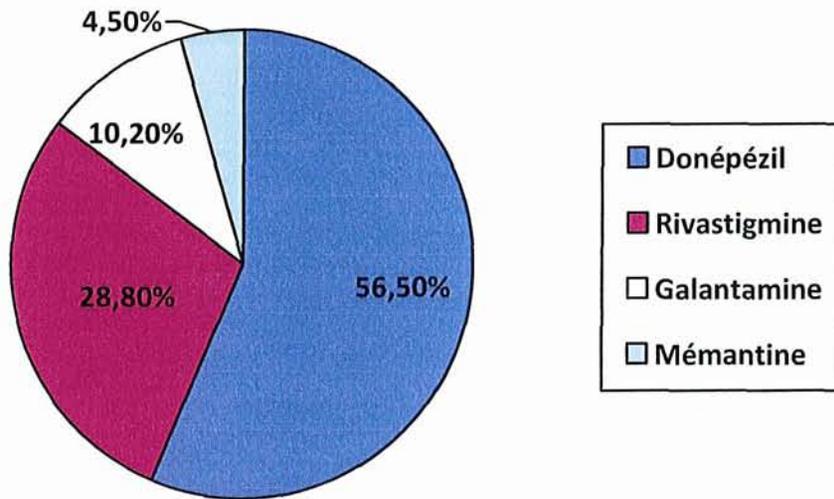
### a) Nombre et principaux types d'effets indésirables :

177 effets indésirables ont été recensés chez 121 patients, 42.9 % étaient digestifs, 6.2% cardiaques (8 patients), 9% neurologiques, 10.2 % psychiatriques. Les pertes de poids représentent 19.8 % des effets indésirables (35 patients).

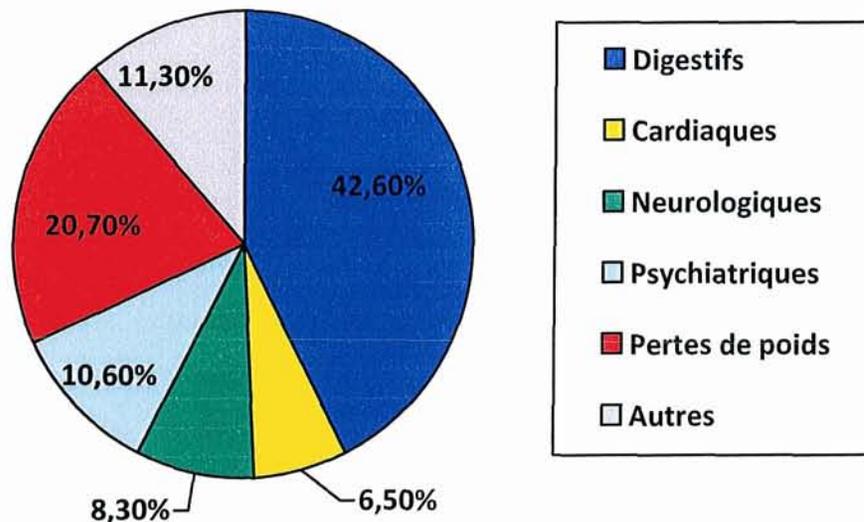


**b) Répartition par médicaments :**

- Le donépézil est en cause pour 56.5% des effets indésirables recensés, suivi de la rivastigmine avec 28.8%, suivie de la galantamine avec 10.2%, suivie de la mémantine avec 4.5%.



- 95.5 % de ces effets indésirables ont été attribués aux anticholinestérasiques soient 169 effets indésirables pour 114 patients sous IACE. 42.6% étaient digestifs, 10.6% étaient psychiatriques, 6.5% cardiaques, 8.3% neurologiques. Les pertes de poids représentaient 20.7% des effets indésirables sous IACE.



- 94.2 % des patients (114) ayant présenté un effet indésirable, étaient sous anticholinestérasiques. Parmi ces 114 patients sous IACE, 55.3 % étaient sous donépézil, 33.3 % sous rivastigmine et 11.4 % sous galantamine.  
30.6% des 372 patients sous IACE dans la consultation, ont donc présenté un effet indésirable.

### c) Gravité :

- Aucun patient inclus dans l'étude n'est décédé ou n'a eu de séquelle à la suite d'un effet indésirable attribué aux anticholinestérasiques ou à la mémantine.
- Parmi les 177 effets indésirables recensés, 4 effets ont entraîné une hospitalisation : un malaise secondaire à un trouble de la conduction cardiaque (favorisé par l'association d'un inhibiteur calcique bradycardisant et du donépézil) sans indication de stimulateur cardiaque, une hépatite iatrogène sous donépézil, un ulcère gastrique hémorragique favorisé par l'association acide acétylsalicylique et donépézil ainsi qu'une crise d'épilepsie favorisée par la prise de mémantine.
- 13 patients soit 3.3% des 391 patients inclus dans l'étude, ont présenté un effet indésirable grave ou potentiellement grave imputé à leur traitement : un ulcère hémorragique sous donépézil, une hépatite médicamenteuse sous donépézil, 5 bradycardies (2 sous donépézil et 2 sous rivastigmine), 3 troubles de la conduction cardiaque (1 sous donépézil et 2 sous rivastigmine) et 3 crises d'épilepsie (1 sous donépézil et 2 sous mémantine). Cela représente aussi 9.9% des 121 patients qui ont présenté un effet indésirable dans l'étude.
  - 11 patients (2.9%) parmi 372 sous IACE ont présenté un effet indésirable grave : le donépézil était en cause à 54.5% (6 patients) et la rivastigmine à 45.5% (5 patients).
  - 2 patients (3.3%) parmi 61 sous mémantine ont présenté un effet indésirable grave.

### d) Imputabilité :

Concernant l'imputabilité attribuée aux médicaments :

- L'imputabilité était douteuse (score = 1) pour 12 effets indésirables soit 6.8 % des effets indésirables (11 patients).
- L'imputabilité était plausible (score = 2) pour 153 effets indésirables soit 86.4 % des effets indésirables (100 patients).

- L'imputabilité était vraisemblable (score = 3) pour 12 effets indésirables soit 6.8% des effets indésirables (10 patients).
- Pour les 165 effets indésirables pour lesquels l'imputabilité aux traitements anti-démence était plausible ou vraisemblable, les organes cibles les plus fréquents étaient l'appareil digestif à 42.2%, les effets indésirables d'origine psychiatrique à 12.12%, le système nerveux central à 9.7%, les pertes de poids à 19.4% et le cœur à 5.45% (7 patients).

#### **e) Circonstances de survenue :**

- Les circonstances de survenue des effets indésirables avec les anticholinestérasiques ou la mémantine étaient parfois l'initiation du traitement, parfois les augmentations posologiques.  
L'apparition d'un effet indésirable dans les premiers jours de traitement concernait 48 patients soit 39.7% (69 effets indésirables soit 38.9%).  
Un effet indésirable est apparu dans les suites immédiates d'une augmentation posologique pour 21 patients soit 17.35% (35 effets indésirables soit 19.77%).
- Une possible interaction entre un anticholinestérasique ou la mémantine et un autre médicament a été mise en évidence pour 6 patients soit 1.53 % des 391 patients de la consultation (4.9% des 121 patients qui ont présenté un effet indésirable) :

Pour un patient, il s'agissait d'un ulcère gastrique hémorragique favorisé par l'association donépézil et acide acétylsalicylique.

Pour un deuxième patient, il s'agissait de crises d'épilepsies favorisées par l'association mémantine et donépézil. Dans ce cas, les crises d'épilepsie sont survenues après l'introduction de la mémantine (le patient était déjà sous donépézil) et ont cessé après son arrêt. L'imputabilité des crises d'épilepsie à la mémantine a été retenue. Le traitement par donépézil, lui, a été poursuivi sans problème ultérieur.

Pour les 4 autres patients, il s'agissait d'un effet indésirable cardio-vasculaire :

❖ 3 épisodes de bradycardie :

- 1 association médicamenteuse avec la rivastigmine : malaises avec chutes, hypotension orthostatique et bradycardie favorisée par l'association de la rivastigmine avec un bêtabloquant, le métoprolol.
- 2 associations médicamenteuses avec le donépézil : un malaise avec bradycardie favorisé par l'association du donépézil avec un bêtabloquant

(l'aténolol) et une bradycardie avec chutes favorisée par l'association du donépézil avec un bêtabloquant (le métoprolol).

- ❖ 1 trouble de la conduction cardiaque : 1 malaise avec perte de connaissance secondaire à un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré favorisé par l'association du donépézil avec un inhibiteur calcique bradycardisant (association vérapamil et trandolapril) chez un patient aux antécédents de bloc bifasciculaire connu (bloc de branche droit et hémibloc antérieur gauche).

**3) Effets indésirables des patients sous donépézil (N= 188 patients) classés par système/organe :**

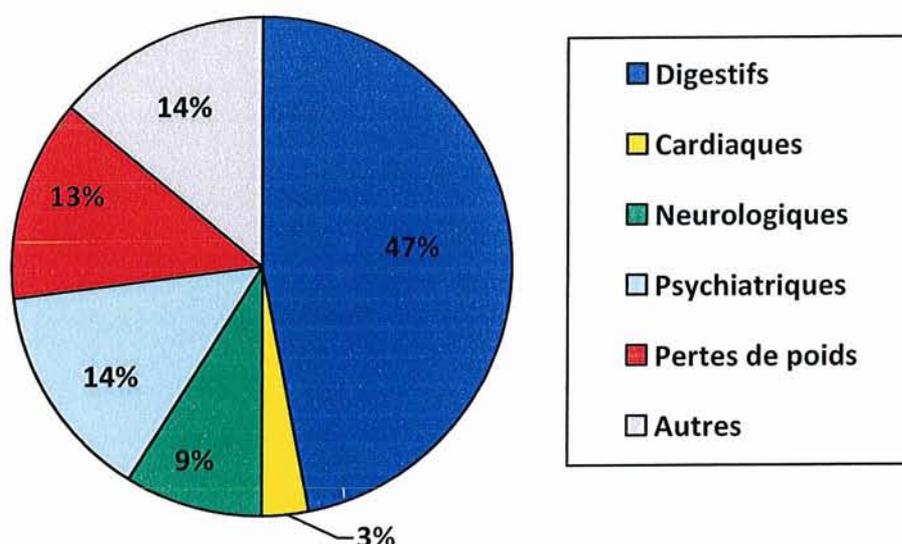
	5mg	10 mg	Donépézil (total) (%) = fréquence de l'effet indésirable
<b>INFECTION/INFESTATION</b>			
-Rhinorrhée :	0	6	6 (3.2%)
<b>AFFECTIONS CARDIAQUES ET VASCULAIRES</b>			
-Bradycardie :	0	2	2 (1.06%)
-Trouble de la conduction (bloc auriculo ventriculaire) :	1	0	1 (0.53%)
-Hypotension orthostatique :	0	0	0
<b>AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX</b>			
-Céphalées:	4	2	6 (3.2%)
-Vertige :	1	1	2 (1.06%)
-Crise convulsive :	0	1	1 (0.53%)
-Somnolence :	0	0	0
<b>AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES</b>			
-Insomnie :	1	2	3 (1.6%)
-Cauchemar :	4	4	8 (4.25%)
-Agitation/ agressivité/ confusion :	1	2	3 (1.6%)
<b>AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES ET HEPATOBILIAIRES</b>			
-Nausées/vomissements :	15	6	21 (11.2%)
-Diarrhée :	17	4	21 (11.2%)
-Douleurs abdominales :	1	2	3 (1.6%)
-Symptomatologie type ulcéreuse, dyspepsie	1	0	1 (0.53%)
-hépatite :	1	0	1 (0.53%)
<b>TROUBLES DU METABOLISME ET NUTRITION</b>			
-Anorexie :	2	0	2 (1.06%)
-Perte de poids :	7	6	13 (6.91%)
<b>AUTRES EFFETS INDESIRABLES</b>			
-Crampes :	4	0	4 (2.13%)
-Asthénie :	0	1	1 (0.53%)
-Incontinence urinaire :	0	1	1 (0.53%)
<b>Nombres total d'effets indésirables</b>	<b>60</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

### a) Caractéristiques des patients :

- Parmi les 188 patients qui ont reçu un traitement par donépézil, 188 ont reçu un traitement de 5mg (100%) et 119 (63.29%) patients ont reçu un traitement de 10 mg au fil des ans de 2001 à 2007.
- 63 patients soit 33.5% des patients traités par donépézil (188) ont présenté un effet indésirable imputé au donépézil de 2001 à 2007
- L'âge moyen des 63 patients ayant présenté un effet indésirable était de 80 ans (+/-7.4 ans).
- Parmi les 63 patients qui ont présenté au moins un effet indésirable attribué au donépézil, 40 (63.5%) étaient sous 5mg et 23 (36.5%) sous 10mg.

### b) Nombre et principaux effets indésirables :

- 100 effets indésirables (63 patients) ont été recensés sous donépézil dont 60 sous 5mg (60%) et 40 sous 10mg (40%).
- Les effets indésirables attribués au donépézil étaient digestifs à 47%, neurologiques à 9%, psychiatriques à 14 % (8 % de cauchemars) et cardiovasculaires à 3% (3 patients). Les pertes de poids représentaient 13 % des effets indésirables.



- Fréquence des effets indésirables pour les 188 patients traités par donépézil de 2001 à 2007 :
  - 33.5 % des patients traités par donépézil ont présenté un ou plusieurs effets indésirables de 2001 à 2007.
  - 21.3 % des patients (parmi 188 soit 40 patient) sous 5mg de donépézil ont présenté un ou plusieurs effets indésirables de 2001 à 2007.
  - 19.3 % des patients sous 10 mg de donépézil parmi 119 patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables.
  - Fréquence des effets indésirables digestifs : 21.3% patients
  - Fréquence des effets indésirables psychiatriques : 7.4% des patients
  - Fréquence des effets indésirables neurologiques : 4.8% des patients
  - Fréquence des effets indésirables cardiaques : 1.59%
  - Fréquence des pertes de poids : 6.9%
  - Autres : Rhinorrhée (3.2%), crampes (2.13%), anorexie (1.06%), asthénie (0.53%), incontinence urinaire (0.53%).

**c) Circonstances de survenue :**

- Effet indésirable apparu à l'instauration du traitement par donépézil : 46 effets indésirables soit 46% (31 patients soit 49.2% des patients qui ont présenté un effet indésirable au donépézil).
- Effet indésirable apparu dans les suites immédiates d'une augmentation posologique (de 5 à 10 mg) : 20 effets indésirables soit 20% (11 patients soit 17.4 % des patients qui ont présenté un effet indésirable au donépézil).
- Pour 66.6% des patients (42 patients) qui ont présenté un effet indésirable, les circonstances de survenue étaient un début de traitement ou une augmentation posologique.
- 4 effets indésirables imputés au donépézil étaient liés à une possible interaction médicamenteuse :  
Pour un patient, il s'agissait d'un ulcère gastrique hémorragique favorisé par l'association donépézil et acide acétylsalicylique.

Pour les 3 autres patients, il s'agissait d'un effet indésirable cardiovasculaire :

- 2 épisodes de bradycardie : un malaise avec bradycardie favorisé par l'association du donépézil avec un bêtabloquant (l'aténolol) et une bradycardie avec chutes favorisée par l'association du donépézil avec un bêtabloquant (le métoprolol).
- 1 trouble de la conduction cardiaque : un malaise avec perte de connaissance secondaire à un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré favorisé par l'association du donépézil avec un inhibiteur calcique bradycardisant (association vérapamil et trandolapril) chez un patient aux antécédents de bloc bifasciculaire connu (bloc de branche droit et hémibloc antérieur gauche).

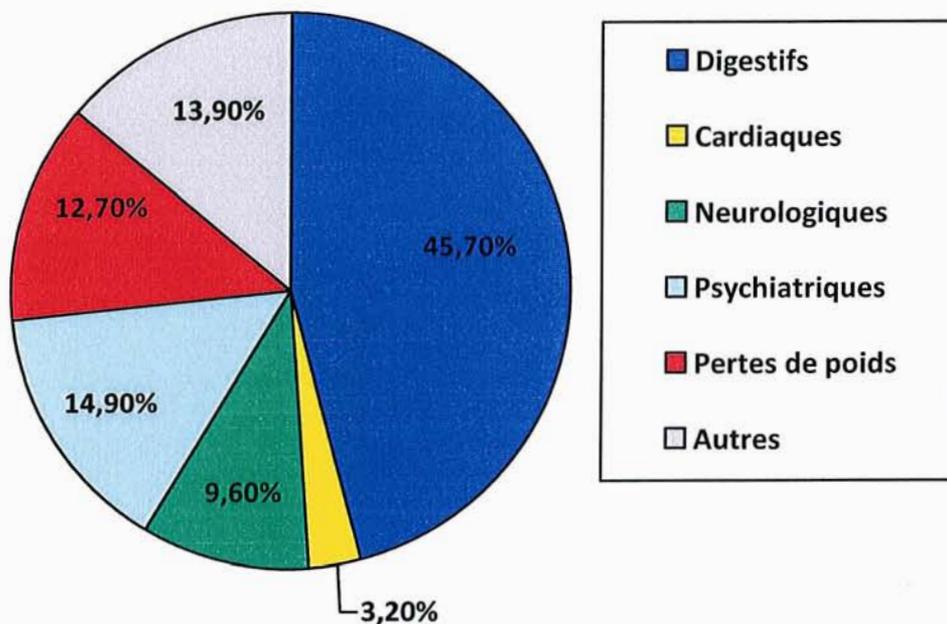
La fréquence de survenue d'un effet indésirable lié à une interaction médicamenteuse avec le donépézil est de 2.1% dans l'étude.

**d) Attitude thérapeutique lors de la survenue d'un évènement indésirable attribué au donépézil :**

- Arrêt et remplacement par galantamine : 21 patients avec amendement de l'effet indésirable dont 1 patient pour lequel un remplacement initial par la rivastigmine avait été non concluant (récidive des effets indésirables : diarrhée avec douleurs abdominales).
- Arrêt et remplacement par rivastigmine : 11 patients avec amendement de l'effet indésirable.
- Arrêt du donépézil sans remplacement par un autre IACE: 4 patients dont 3 avec introduction ou maintien d'un traitement par Mémantine seul et 1 sans traitement « anti-démence ».
- Nombre total d'arrêts du donépézil suite à un effet indésirable: 36 patients (19.1% des 188 patients sous donépézil ).
- Diminution de la posologie (10mg à 5mg) : 8 patients.
- Effets indésirables temporaires et amendement sans modification thérapeutique : 19 patients (dont 5 patients avec pertes de poids qui ont reçu des compléments nutritionnels).

e) **Concernant l'imputabilité attribuée au donépézil :**

- L'imputabilité était douteuse (score = 1) pour 6 effets indésirables soit 6 % des effets indésirables recensés (6 patients).
- L'imputabilité était plausible (score = 2) pour 89 effets indésirables soit 89% des effets indésirables recensés (52 patients).
- L'imputabilité était vraisemblable (score = 3) pour 5 effets indésirables recensés soit 5% (5 patients).
- Pour les 94 effets indésirables (57 patients) pour lesquels l'imputabilité du donépézil était plausible ou vraisemblable, les organes cibles les plus fréquents étaient l'appareil digestif à 45.7%, les effets indésirables d'origine psychiatrique à 14.9%, le système nerveux central à 9.6% , les pertes de poids à 12.7% et le cœur à 3.2 % ( 3 patients).



**4) Effets indésirables des patients sous rivastigmine (N= 119 patients) classés par système/organe :**

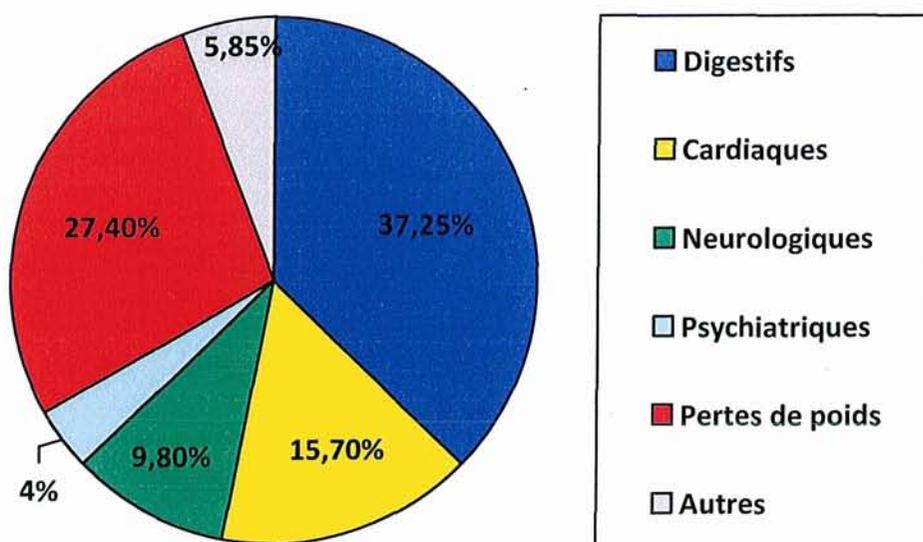
	3mg	6mg	9mg	12mg	Rivastigmine (total) (%) = fréquence de l'effet indési- rable
<b>INFECTION/INFESTATION</b>					
-Rhinorrhée :					0
<b>AFFECTIONS CARDIAQUES ET VASCULAIRES</b>					
-Bradycardie :	1	2	0	0	3 (2.52%)
-Trouble de la conduction (bloc auriculo ventriculaire) :	1	1	0	0	2 (1.68%)
-Hypotension orthostatique :	1	2	0	0	3 (2.52%)
<b>AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX</b>					
-Céphalées :					0
-Vertige :	2	1	1	0	4 (3.36%)
-Crise convulsive :					0
-Somnolence :	0	1	0	0	1(0.84%)
<b>AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES</b>					
-Insomnie :	0	0	2	0	2(1.68%)
-Cauchemars :					0
-Agitation/ agressivité/ confusion :					0
<b>AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES ET HEPATOBI- LIAIRES</b>					
-Nausée/vomissement :	5	3	3	0	11(9.24%)
-Diarrhée :	2	2	1	0	5 (4.2%)
-Douleurs abdominales :	2	1	0	0	3 (2.52%)
-Symptomatologie type ulcéreuse, dyspepsie :					0
-Hépatite :					0
<b>TROUBLES DU METABOLISME ET NUTRITION</b>					
-Anorexie :	0	1	1	1	3 (2.52%)
-Perte de poids :	4	3	3	4	14 (11.76%)
<b>AUTRES EFFETS INDESIRABLES</b>					
-Crampes :					0
-Asthénie :					0
-Incontinence urinaire :					0
<b>Nombre total d'effets indésirables</b>	<b>18</b>	<b>17</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>51</b>

### a) Caractéristiques des patients :

- Parmi les 119 patients sous rivastigmine, 119 (100%) ont reçu un traitement de 3mg (100%), 96 ont été sous 6mg (80.7%), 42 ont été sous 9mg (35.3%), 15 étaient sous 12mg (12.6%) au fil des ans de 2001 à 2007.  
Aucun patient ne bénéficiait de la rivastigmine sous forme transdermique.
- 38 patients soit 31.9% des patients traités par rivastigmine ont présenté un ou plusieurs effets indésirables.
- L'âge moyen des 38 patients ayant présenté un effet indésirable était de 78 ans (+/-7.1 ans).
- Parmi les 38 patients qui ont présenté au moins un effet indésirable attribué à la rivastigmine, 14 (36.9%) étaient sous 3 mg, 12 (31.6%) sous 6 mg, 8 (21%) sous 9 mg et 4 (10.5%) sous 12 mg.

### b) Nombre et principaux effets Indésirables :

- 51 effets indésirables (38 patients) ont été recensés sous rivastigmine, 18 (35.3%) sous 3 mg, 17 (33.3%) sous 6 mg, 11 (21.6%) sous 9 mg et 5 (9.8%) sous 12 mg.
- Les effets indésirables attribués à la rivastigmine étaient digestifs à 37.25%, cardio-vasculaires à 15.7% (5 patients), neurologiques à 9.8% et psychiatriques à 4%. Les pertes de poids représentaient 27.4% des effets indésirables (14 patients).



- Fréquence des effets indésirables pour les 119 patients traités par rivastigmine de 2001 à 2007 :
  - 31.9 % des patients traités par rivastigmine ont présenté un ou plusieurs effets indésirables de 2001 à 2007.
  - 11.7 % des patients sous 3 mg de rivastigmine, 12.5% sous 6mg, 19% sous 9mg et 26.6% sous 12mg ont présenté un ou plusieurs effets indésirables de 2001 à 2007.
  - Fréquence des effets indésirables digestifs : 15.9% des patients sous rivastigmine.
  - Fréquence des effets indésirables psychiatriques : 1.7% des patients sous rivastigmine.
  - Fréquence des effets indésirables neurologiques : 4.2%.
  - Fréquence des effets indésirables cardiaques : 4.2%.
  - Fréquence des pertes de poids : 11.7%.
  - Autres : anorexie (2.52%).

**c) Circonstances de survenue :**

- Effet indésirable apparu à l'instauration du traitement par rivastigmine : 11 effets indésirables soit 21.5% (9 patients soit 23.7% des patients qui ont présenté un effet indésirable).
- Effet indésirable apparu dans les suites immédiates d'une augmentation posologique : 13 effets indésirables soit 25.4% (8 patients soit 21% des patients qui ont présenté un effet indésirable).
- Pour 44.7% des patients (17) qui ont présenté un effet indésirable, les circonstances de survenue étaient un début de traitement ou une augmentation posologique.
- Un effet indésirable imputé à la rivastigmine était lié à une interaction médicamenteuse : malaises avec chutes, hypotension orthostatique et bradycardie favorisés par l'association de la rivastigmine avec un bêtabloquant, le métoprolol.  
La fréquence des effets indésirables liés à une interaction médicamenteuse avec la rivastigmine est de 0.84% dans l'étude.

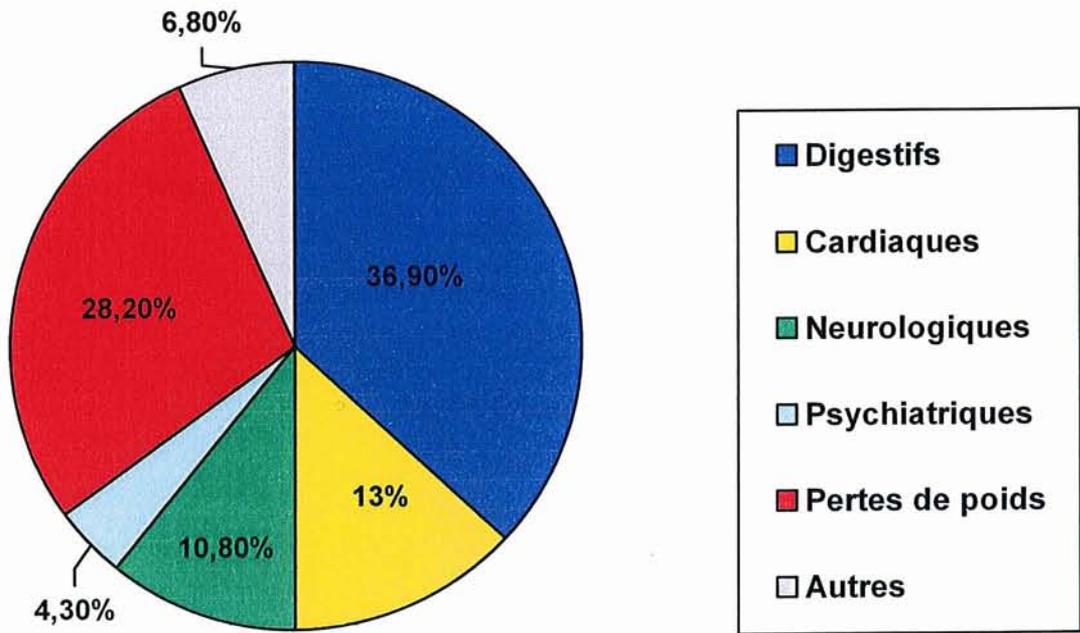
**d) Attitudes thérapeutiques lors de la survenue d'un événement indésirable attribué à la rivastigmine :**

- Arrêt de la rivastigmine et remplacement par donépézil : 6 patients avec amendement de l'effet indésirable.
- Arrêt de la rivastigmine et remplacement par galantamine : 5 patients avec amendement de l'effet indésirable.
- Arrêt de la rivastigmine sans remplacement par un autre IACE : 4 patients dont 3 avec introduction ou maintien d'un traitement par Mémantine seul et 1 patient sans traitement « anti-démence ».
- Nombre de patients ayant arrêté la rivastigmine suite à un effet indésirable : 15 soit 12.6% des 119 patients sous rivastigmine.
- Diminution de posologie : 14 patients avec amendement de l'effet indésirable.
- Effets indésirables temporaires avec amendement sans modification thérapeutique : 9 patients (dont 4 patients avec pertes de poids qui ont reçu des suppléments nutritionnels).

**e) Concernant l'imputabilité attribuée à la rivastigmine :**

- L'imputabilité était douteuse (score = 1) pour 5 effets indésirables soit 9.8% des effets indésirables recensés (4 patients).
- L'imputabilité était plausible (score = 2) pour 41 effets indésirables soit 80.4% (31 patients).
- L'imputabilité était vraisemblable (score = 3) pour 5 effets indésirables soit 9,8% (3 patients).
- Pour les 46 effets indésirables (34 patients) dont l'imputabilité à la rivastigmine était plausible ou vraisemblable, les organes cibles les plus fréquents étaient l'appareil digestif à 36.9% (17patients), le système nerveux central à 10.8% (5 patients), le cœur à 13% (4 patients) et 28.2% de pertes de poids (13 patients).

Ces résultats sont représentés par le graphique de la page suivante (page 96).



Répartition des effets indésirables dont l'imputabilité à la rivastigmine était plausible ou vraisemblable.

**5) Effets indésirables des patients sous galantamine (N = 65 patients) classés par système/organe :**

	8mg	16mg	24mg	Galantamine (total) (%) = fréquence de l'effet indésirable
<b>INFECTION/INFESTATION</b> -Rhinorrhée :				0
<b>AFFECTIONS CARDIAQUES ET VASCULAIRES</b> -Bradycardie : -Trouble de la conduction (bloc auriculo ventriculaire) : -Hypotension orthostatique :				0 0 0
<b>AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX</b> -Céphalées : -Vertige : -Crises convulsives : -Somnolence :				0 0 0 0
<b>AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES</b> -Insomnie : -Cauchemar : -Agitation/ agressivité / confusion:	1 0 0	0 0 1	0 0 0	1 (1,54%) 0 1 (1,54%)
<b>AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES ET HEPATOBI- LIAIRES</b> -Nausée/vomissement : -Diarrhée : -Douleurs abdominales : -Symptomatologie type ulcéreuse, dyspepsie : -Hépatite :	2 3 1	0 0 0	0 0 0	2 (3,07%) 3 (4,61%) 1 (1,54%) 0 0
<b>TROUBLES DU METABOLISME ET NUTRITION</b> -Anorexie : -Perte de poids :	1 5	0 2	0 1	1 (1,54%) 8 (12,32%)
<b>AUTRES EFFETS INDESIRABLES</b> -Crampes : -Asthénie : -Incontinence urinaire :	1	0	0	1 (1,54%) 0 0
<b>Nombre total d'effets indésirables</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>18</b>

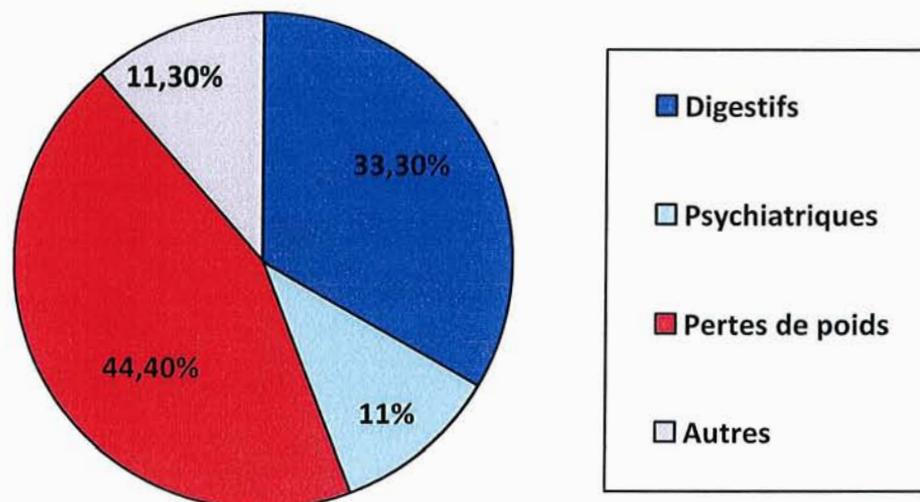
**a) Caractéristiques des patients :**

- Parmi les 65 patients sous galantamine : 65 ont bénéficié d'un traitement par 8mg (100%), 35 ont bénéficié d'un traitement par 16mg (53.8%) et 6 patients ont reçus un traitement par 24 mg de galantamine (9.2%) au fil des ans de 2001 à 2007.
- 13 patients soit 20% des patients traités par la galantamine ont présenté un ou plusieurs effets indésirables.
- Parmi les 65 patients sous galantamine dans la consultation, 31 étaient traités par la galantamine LP.  
19.35% des patients sous galantamine LP ont présenté un effet indésirable et 20.6% des patients recevant la forme en deux prises quotidiennes ont présenté un effet indésirable.
- L'âge moyen des 13 patients ayant présenté un effet indésirable était de 79 ans (+/-6.3 ans).
- Parmi les 13 patients qui ont présenté un effet indésirable attribué à la galantamine, 9 (69.3%) étaient sous 8 mg (4 sous galantamine 8 mg LP), 3 (23%) étaient sous 16 mg (2 patients sous galantamine 16 mg LP) et 1 (7.7%) patient sous 24 mg.

**b) Nombre et principaux effets indésirables :**

- 18 effets indésirables (13 patients) ont été recensés sous galantamine dont 14 sous 8 mg (77.77%), 3 sous 16 mg (16.66%) et 1 sous 24 mg (5.55%).
- Les effets indésirables attribués à la galantamine étaient digestifs à 33.3%. Les pertes de poids représentaient 44.4 % des effets indésirables (8 patients). Il n'y a pas eu d'effet indésirable cardio-vasculaire ou neurologique recensé.

Ces résultats sont représentés dans le graphique de la page suivante (page 99).



#### Répartition des principaux effets indésirables imputés à la galantamine

- Fréquence des effets indésirables pour les patients traités par galantamine de 2001 à 2007 :
  - 20 % des patients traités par galantamine ont présenté un ou plusieurs effets indésirables de 2001 à 2007.
  - 13.8 % des patients sous 8 mg de galantamine, 8.6% des patients sous 16 mg et 16.7% des patients sous 24mg ont présenté un ou plusieurs effets indésirables de 2001 à 2007.
  - Fréquence des effets indésirables digestifs : 7.7% des patients traités par galantamine de 2001 à 2007.
  - Fréquence des effets indésirables psychiatriques : 3.1% des patients traités par galantamine de 2001 à 2007.
  - Fréquence des pertes de poids : 12.3% des patients.
  - Autres : Crampes (1.5%), anorexie (1.5%).
  - Aucun effet indésirable cardiaque ou neurologique recensé.

**c) Circonstances de survenue :**

- Effet indésirable apparu à l'instauration du traitement par galantamine : 7 effets indésirables soit 38.88% (5 patients soit 38.5% des patients qui ont présenté un effet indésirable).
- Effet indésirable apparu dans les suites immédiates d'une augmentation posologique : 1 effet indésirable (1 patient soit 7.7% des patients qui ont présenté un effet indésirable) soit 5.5% des effets indésirables.
- Pour 46.1 % des patients qui ont présenté un effet indésirable, les circonstances de survenue étaient un début de traitement ou une augmentation posologique.

**d) Attitudes thérapeutiques lors de la survenue d'un effet indésirable attribué à la galantamine :**

- Arrêt de la galantamine et remplacement par donépézil : 4 patients avec amendement de l'effet indésirable.
- Arrêt de la galantamine et instauration d'un traitement par mémantine : 1 patient.
- Arrêt de la galantamine et échec d'une tentative de substitution par le donépézil (récidive de l'effet indésirable : vomissements) : 1 patient.
- Nombre total d'arrêts de la galantamine suite à un effet indésirable : 6 patients soit 9.2% des 65 patients sous galantamine.
- Diminution de posologie : 4 patients avec amendement de l'effet indésirable.
- Effets indésirables temporaires : 3 patients avec amendement de l'effet indésirable sans modification du traitement.

**e) Concernant l'imputabilité attribuée à la galantamine :**

- L'imputabilité était douteuse (score = 1) pour un effet indésirable.  
(1 patient: 1 perte de poids)
- L'imputabilité était plausible (score = 2) pour 17 effets indésirables (12 patients) soient 94.4% des effets indésirables.

**4) Effets indésirables des patients sous mémantine (N = 61patients) classés par système/organe :**

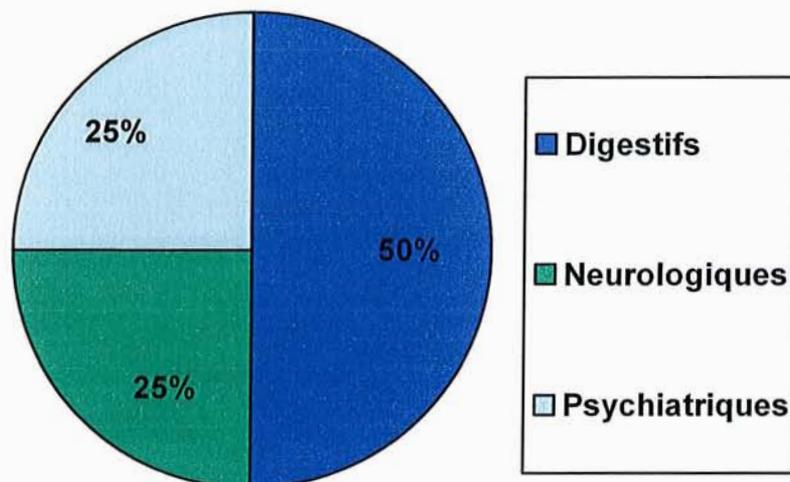
	10mg	20mg	Mémantine (total) (%)= fréquence de l'effet indésirable
<b>INFECTION/INFESTATION</b> -Rhinorrhée :			0
<b>AFFECTIONS CARDIAQUES ET VASCULAIRES</b> -Bradycardie : -Trouble de la conduction (bloc auriculo ventriculaire) : -Hypotension orthostatique :			0 0 0
<b>AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX</b> -Céphalée : -Vertige : -Crise convulsive : -Somnolence : -Tremblements :			0 0 2 (3.28%) 0 0
<b>AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES</b> -Insomnie : -Cauchemar : -Agitation/ agressivité/ confusion :			0 0 2 (3.28%)
<b>AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES ET HEPATOBILIAIRES</b> -Nausée/vomissement : -Diarrhée : -Douleurs abdominales : -Symptomatologie type ulcéreuse, dyspepsie : -Hépatite :			3 (4.92%) 0 1 (1.64%) 0 0
<b>TROUBLES DU METABOLISME ET NUTRITION</b> -Anorexie : -Perte de poids :			0 0
<b>AUTRES EFFETS INDESIRABLES</b>			0
<b>Nombre total d'effets indésirables</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>8</b>

**a) Caractéristiques des patients :**

- Parmi les 61 patients sous mémantine, 61 ont reçu 10 mg de mémantine (100%) et 31 patients ont reçu 20 mg (50.8%) de 2001 à 2007.
- 7 patients soient 11.5% des patients traités par la mémantine ont présenté un ou plusieurs effets indésirables de 2001 à 2007.
- L'âge moyen des 7 patients ayant présenté un effet indésirable était de 80 ans (+/-2.3 ans).
- Parmi les 7 patients qui ont présenté un effet indésirable attribué à la mémantine, 6 étaient sous 10 mg (85.5%), 1 sous 20 mg et 3 patients bénéficiaient également d'un traitement par IACE.

**b) Nombre et principaux effets indésirables :**

- 8 effets indésirables sous mémantine ont été rapportés : 7 sous 10 mg (87.5%) et 1 sous 20 mg.
- Pas d'effet indésirable cardiovasculaire. Les effets indésirables rapportés sont essentiellement digestifs (50%), neurologiques (25% : 2 crises d'épilepsie) et psychiatriques (25%).



- Fréquence des effets indésirables pour les 61 patients traités par mémantine :
  - 11.5 % des patients traités par mémantine ont présenté un ou plusieurs effets indésirables.
  - 9.8 % des patients sous 10 mg de mémantine et 3.2% des patients sous 20 mg ont présenté un ou plusieurs effets indésirables de 2001 à 2007.
  - Fréquence des effets indésirables digestifs : 4.92%
  - Fréquence des effets indésirables psychiatriques : 3.28%
  - Fréquence des effets indésirables neurologiques : 3.28% des patients sous mémantine de 2001 à 2007

**c) Circonstances de survenues :**

- Un effet indésirable imputé à la mémantine était lié à une possible interaction médicamenteuse : il s'agissait de crises d'épilepsies favorisées par l'association mémantine et donépézil.  
 Dans ce cas, les crises d'épilepsie sont survenues après l'introduction de la mémantine (le patient était déjà sous donépézil) et ont cessé après son arrêt. Le traitement par donépézil, lui, a été maintenu sans problème ultérieur.  
 La fréquence des effets indésirables sous mémantine liés à une interaction médicamenteuse dans notre étude est de 1.64%.
- Effet indésirable apparu à l'instauration du traitement par mémantine : 5 effets indésirables (3 patients dont 2 avec amendement de l'effet indésirable sans modification de posologie ; 42.8% des patients qui ont présenté un effet indésirable à la mémantine).
- 1 effet indésirable est apparu dans les suites immédiates d'une augmentation posologique (1 patient soit 14.3% des patients qui ont présenté un effet indésirable imputé à la mémantine).
- Pour 57.1% des patients (4 patients) qui ont présenté un effet indésirable , les circonstances de survenue étaient un début de traitement ou une augmentation posologique.

**d) Attitudes thérapeutiques lors de la survenue d'un effet indésirable à la mémantine**

- Diminution de posologie : 1 patient avec amendement de l'effet indésirable.
- Arrêt du traitement : 4 patients soit 6.5% des 61 patients sous mémantine.

- Effets indésirables temporaires : 2 patients avec amendement de l'effet indésirable sans modification du traitement.

**e) Concernant l'imputabilité attribuée à la mémantine :**

- Elle était plausible (score = 2) pour 6 effets indésirables (5 patients).
- Elle était vraisemblable (score = 3) pour 2 effets indésirables (2 patients) : 2 crises d'épilepsie.
- Elle était douteuse (score = 1) pour aucune observation.

## 5) Quelques exemples.

### a) Perte de poids sous donépézil :

Monsieur A., 87 ans, suivi en consultation mémoire depuis mars 2007 pour une démence de type Alzheimer avec un MMS initial à 23/30.

Les antécédents médicaux du patient sont marqués par une hypertension artérielle traitée par furosémide 20mg et une hypothyroïdie traitée par lévothyroxine 25 µg.

En mars 2007, un traitement par donépézil 5mg est instauré. Le poids initial du patient est alors de 63 kg.

Le bilan biologique est normal (le bilan thyroïdien est dans les limites de la normale).

Un mois plus tard, Monsieur A est revu en consultation, accompagné de son gendre. Une perte pondérale de 5 kilos est constatée sans qu'il y ait d'autre évènement indésirable rapporté par le patient ou son gendre.

Le reste de l'examen du patient est sans particularité.

Devant la suspicion d'une perte de poids lié au donépézil, celui-ci est arrêté et remplacé par la galantamine à la posologie de 4mg/jour.

Des compléments nutritionnels sont associés d'emblée au traitement.

Lors de la consultation de mai 2007, la perte pondérale constatée le mois précédent s'est amendée, le poids du patient étant de 57 kilos.

Le patient est alors sous galantamine 8mg/jour.

Le traitement par galantamine est maintenu à la même posologie mais en passant à la forme à libération prolongée avec poursuite des compléments nutritionnels.

En novembre 2007, le poids est de nouveau stabilisé à 60 kilos soit une reprise pondérale de 3 kilos.

Monsieur A. sera hospitalisé en janvier 2007 dans le service U.S.S.R. de Saint Nicolas de Port, pour rééducation après une fracture de la tête humérale droite. Le poids à l'entrée en hospitalisation était de 61,2 kilos.

L'imputabilité de la perte de poids au donépézil est vraisemblable.

### b) Trouble de la conduction cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire de premier degré) sous rivastigmine :

Monsieur M., 84 ans est suivi en consultation mémoire depuis février 2006 pour une démence Alzheimer avec un MMS à 20/30. Un traitement par donépézil 5 mg est instauré en février 2006.

Ses antécédents médicaux sont marqués par une hypertension artérielle, un diabète de type 2 traité par insuline, un remplacement valvulaire aortique avec pontage coronarien en 2002.

Le traitement du patient comprend : acide acétylsalicylique, ramipril 5mg, métoprolol associé à la féléodipine, pravastatine 40 mg, moxonidine 0,4 mg et insuline.

Fin mars 2006, M.M. est hospitalisé au service U.S.S.R. de Saint Nicolas de Port pour perte d'autonomie, asthénie, anorexie. Le patient ne prend plus le donépézil depuis une durée non précisée.

Les examens biologiques réalisés sont normaux sans particularité.

L'électrocardiogramme effectué le jour de l'entrée, retrouve une bradycardie régulière à 50 pulsations par minute et un bloc auriculo-ventriculaire de premier degré avec un espace PR à 0,28 secondes.

Dans ce contexte, après avis cardiologique, l'association metoprolol/féléodipine (association d'un bêta-bloquant et d'un inhibiteur calcique sélectif à effet vasculaire) et la moxonidine sont arrêtées car pouvant aggraver la bradycardie et le bloc auriculo-ventriculaire. Un traitement par amlodipine (dihydropyridine : inhibiteur calcique sélectif à effet vasculaire) est instauré en remplacement.

10 jours plus tard, un traitement anticholinestérasique par rivastigmine à faible dose (1.5mg X2/jour) est introduit et rapidement arrêté 4 jours après, devant l'aggravation du bloc auriculo-ventriculaire de premier degré: l'électrocardiogramme était sinusal régulier avec une fréquence à 68 pulsations par minute mais avec un bloc auriculo-ventriculaire de premier degré avec un espace PR à 0,36 secondes.

L'électrocardiogramme réalisé fin avril 2006, à distance de l'arrêt de la rivastigmine, retrouvait un rythme sinusal régulier à 82 pulsations/minute et un bloc auriculoventriculaire de type 1 avec un espace PR à 0,28 secondes. Aucun autre anticholinestérasique n'a été introduit, les troubles de conduction cardiaque étant également rapportés pour le donépézil et la galantamine.

Un traitement par mémantine 10mg/jour a été instauré compte-tenu de l'imputabilité vraisemblable à la rivastigmine de la majoration du bloc auriculo-ventriculaire.

### c) Diarrhée sous galantamine :

M.R., 69 ans, est suivi en consultation mémoire depuis septembre 2005, pour des troubles cognitifs d'origine mixte, à la fois dégénératifs type Alzheimer et vasculaires.

Ses antécédents sont essentiellement vasculaires : hypertension artérielle, remplacement valvulaire aortique mécanique en 1991.

Son traitement comprend : furosémide 20mg, urapidil 30mg, énalapril 20mg, acéno-coumarol 4mg.

En octobre 2005, un traitement par galantamine 4mg/j pendant 15 jours puis 8mg/j pendant 1mois est instauré. Le MMS est de 29/30. Le poids du patient est de 80kg.

Début décembre 2005, le patient est revu en consultation « mémoire » accompagné de son épouse. Son poids est de 80,7kg. Le traitement par galantamine est de 8mg/jour.

M.R. déclare présenter quotidiennement depuis environ 1 mois un épisode de diarrhées matinales avec des selles hydriques. M.R. n'a pas d'autre doléance et l'examen clinique est normal sans particularité.

Devant la suspicion d'une intolérance à la galantamine, celle-ci est arrêtée et un traitement par donépézil à la posologie initiale de 5mg/jour est instauré.

Lors de la consultation de janvier 2006, le patient n'a pas de doléance. Les diarrhées se sont amendées, le poids du patient est de 82,6kg.

Le traitement anticholinestérasique par donépézil alors à 10mg/jour est bien toléré.

L'imputabilité des diarrhées à la galantamine est plausible compte tenu de la nature de l'effet indésirable et de la chronologie des évènements.

#### d) Crises d'épilepsie sous mémantine :

M.R, 79 ans, est suivi en consultation mémoire depuis mars 2002 pour une démence de type Alzheimer. Un traitement par rivastigmine 1.5 mg x2/jour est introduit en avril 2002 pour un MMS à 22/30.

Dans les antécédents du patient, on retrouve une coronaropathie avec infarctus du myocarde en 2005, un glaucome.

En juin 2005, le patient est revu en consultation mémoire. Son état cognitif s'est rapidement dégradé avec un MMS à 11/30. On note des troubles du comportement à type d'hallucinations visuelles, de délires, et des troubles du comportement alimentaire. Un traitement par mémantine est instauré à raison de 5mg/jour. Le traitement par rivastigmine, sans résultat tangible, est arrêté.

De février 2006 à juin 2006, M.R va présenter plusieurs épisodes évocateurs de crises comitiales avec hospitalisation courte à répétition. Le traitement du patient comprend alors : mémantine 20 mg, amlodipine 10mg, clopidogrel 75mg, trinitrine patch 10 mg, miansérine 20mg, ézoméprazole 20 mg.

Les électroencéphalogrammes réalisés dans le cadre de suspicion de crises d'épilepsie montrent un profil globalement ralenti avec une focalisation paroxystique frontale gauche. Le scanner cérébral réalisé montre l'absence d'accident vasculaire cérébral ischémique territorial récemment constitué mais la présence d'une leucoaraïose ainsi que d'une atrophie corticale et sous-corticale diffuse.

Des crises d'épilepsie peuvent émailler l'évolution naturelle de la démence mais peuvent également être induites par la prise de mémantine.

Devant la persistance des crises d'épilepsie, le traitement par mémantine est diminué puis finalement arrêté fin juin 2006.

Un traitement anti-épileptique par acide valproïque 500 est alors instauré.

Depuis, il n'y a pas eu de nouvel épisode de crises d'épilepsie rapporté et aucun autre traitement anti-démence n'a été instauré. Le MMS du patient était de 4/30 en février 2006.

## **6) Cas particuliers des diagnostics différentiels.**

16 patients déments de type Alzheimer bénéficiant d'un traitement « anti-démence » ont présenté des troubles attribués initialement, entre autres, aux anticholinestérasiques ou à la mémantine. Les examens complémentaires réalisés au cours de la démarche diagnostique ont permis d'établir une autre étiologie à l'origine des troubles.

4 patients (3 sous donépézil et 1 sous galantamine) ont présenté une perte de poids avec asthénie et anorexie d'origine néoplasique (1 cancer du sein, 2 cancers utérins et 1 tumeur cérébrale).

8 patients (2 sous donépézil, 3 sous rivastigmine et 3 sous galantamine) ont présenté des diarrhées.

Pour 6 d'entre eux, l'origine était médicamenteuse (célécoxib, hydroquinidine, benfluorex, allopurinol, bédazépril et ranélate de strontium).

Une diverticulose colique a été diagnostiquée pour les 2 autres patients. Pour ces 2 derniers patients, le traitement par anticholinestérasiques a probablement majoré les diarrhées.

2 patients (1 sous donépézil et 1 sous rivastigmine) ont présenté une dyspepsie avec des nausées dues à un reflux gastro-oesophagien avec hernie hiatale.

Les anticholinestérasiques sont susceptibles d'augmenter la sécrétion d'acide gastrique, mais la symptomatologie présentée par les patients était antérieure à l'instauration du traitement anticholinestérasique. Celui-ci a été maintenu et un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (ésoméprazole) a été introduit pour le reflux gastro-oesophagien. La symptomatologie s'est amendée.

1 patient (sous rivastigmine et mémantine) a présenté des troubles associant agitation, agressivité et perte de poids.

Ces symptômes sont retrouvés au cours de l'évolution de la démence Alzheimer mais une hyperthyroïdie avec goitre multihétéronodulaire toxique a été également diagnostiquée.

1 patient traité par rivastigmine a présenté des troubles du sommeil avec réveils fréquents la nuit et hyper-somnolence diurne. Une prise de poids importante de 7 kilos en quelques mois, un ronflement et des apnées étaient associés au tableau clinique. Les investigations complémentaires ont permis de diagnostiquer un syndrome d'apnée du sommeil.

### Exemple :

Madame Z., 83 ans, est suivie en consultation mémoire depuis août 2006 pour une démence de type Alzheimer évoluée avec un MMS à 17/30.

Un traitement par rivastigmine est introduit en août 2006.

En février 2007, devant l'aggravation des troubles du comportement de Madame Z. (agitation, insomnie et agressivité à l'égard de son mari notamment), un traitement par mémantine et neuroleptique avait été associé à la rivastigmine. Une hospitalisation de « répit » de la patiente avait alors été proposée à sa famille.

Dans les antécédents médicaux, on retrouvait un reflux gastro-oesophagien.

Le traitement au long cours associait : rivastigmine (4.5mgx2), mémantine (10mg), mirtazapine 15mg, cyamémazine buvable, zopiclone 3,25 mg et oméprazole 20 mg.

L'examen de la patiente retrouvait un MMS à 13/30, une agitation, une agressivité.

Il y avait par ailleurs une perte de poids de 3 kilos en un an. Le reste de l'examen clinique était sans particularité.

L'électrocardiogramme était sinusal, régulier, sans trouble de la repolarisation ou de la conduction. La fréquence cardiaque était de 81 pulsations par minute et la tension artérielle à 130/70 mm Hg aux deux bras.

Les examens biologiques réalisés devant ce tableau d'agitation et de perte de poids ont mis en évidence une hyperthyroïdie avec une TSH effondrée < à 0,01 mUI avec une T3 libre et une T4 libre normales. Le bilan thyroïdien effectué (échographie et scintigraphie thyroïdienne) a permis de diagnostiquer un goitre multihétéronodulaire toxique.

La symptomatologie présentée par Madame Z. est retrouvée dans l'évolution de la démence de type Alzheimer. Par ailleurs, les troubles à type d'agitation, d'agressivité décrits comme des effets indésirables possibles d'un traitement par rivastigmine, font également partie du tableau clinique d'une hyperthyroïdie.

Madame Z. a bénéficié en avril 2007 d'un traitement par iode radioactif pour cette hyperthyroïdie.

La patiente est depuis institutionnalisée en EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes) et guérie de son hyperthyroïdie. Les troubles associant agitation et agressivité se sont en partie amendés.

Le traitement par rivastigmine et mémantine a été maintenu.

**QUATRIEME PARTIE :**  
**DISCUSSION**

Ce travail est fondé sur l'analyse de 391 dossiers de patients déments de type Alzheimer, suivis en consultation mémoire de 2001 à 2007, bénéficiant d'un traitement par IACE et/ou mémantine, et le recueil des effets indésirables imputés à ces traitements.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACE) et la mémantine sont les seuls traitements indiqués dans la maladie d'Alzheimer (MA).

Leur bénéfice thérapeutique, bien que prouvé, est limité et reste pour certains auteurs discutable (119, 120, 121).

La réévaluation des médicaments anti-Alzheimer, menée par la Commission de Transparence de la HAS en août 2007, a conclu que le service médical rendu de ces médicaments restait important (intérêt clinique dans la stratégie thérapeutique et apport en terme de santé publique). En revanche, l'amélioration du service médical rendu (progrès thérapeutique apporté par un médicament) par chacun de ces médicaments a été jugée mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la maladie (120, 121).

Cependant, d'après les résultats de l'étude REAL.FR (étude prospective multicentrique ayant inclus entre 2000 et 2002, 693 patients présentant une maladie d'Alzheimer selon les critères du DSM-IV et du NINCDS-ADRAD, de forme légère à modérée), il semble exister un ralentissement du déclin physique et cognitif de patients atteints de MA légère à modérément sévère au bout d'un an de prise en charge par les méthodes non pharmacologiques associées aux médicaments spécifiques (IACE), avec notamment un moins grand risque de détérioration cognitive rapide, moins d'institutionnalisation et moins de pertes de poids (122).

Dans l'attente d'alternatives thérapeutiques, il est important de bien connaître les propriétés pharmacologiques de ces médicaments afin de minimiser la survenue d'effets indésirables et d'optimiser le bénéfice pour le patient.

L'objectif principal de ce travail était d'observer la tolérance des traitements spécifiques des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer à partir d'observations concrètes et issues de situations réelles, ce qui est complémentaire des données recueillies dans les essais cliniques où certains patients sont exclus ou perdus de vue, et où le contrôle des risques éventuels dépend d'un protocole bien établi.

Les objectifs secondaires étaient de comparer la fréquence des effets indésirables recueillis avec les données de la littérature, de mettre en évidence les multiples diagnostics différentiels de ces effets indésirables et de discuter des recommandations actuelles pour l'introduction et le suivi des traitements par IACE et mémantine.

Ces résultats apportent un certain nombre d'informations que nous allons comparer aux données de la littérature.

## **I) POPULATION ETUDIEE :**

Concernant les 391 patients inclus dans l'étude, il s'agit d'une population gériatrique d'âge moyen de 76.9 (+/- 5 ans), composée de 60.6% de femmes et de 39.4% d'hommes (sex ratio de 1,54).

Selon les données de l'INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques) datant de 1999, les femmes représentent 64.2% des plus de 75 ans.

Cela rejoint les données de l'institut national d'études démographiques qui donnent une espérance de vie à la naissance de 84.5 ans pour les femmes et de 77.6 ans pour les hommes (04/04/2008).

Dans pratiquement toutes les enquêtes (21), dans la maladie d'Alzheimer, il existe une prépondérance féminine, globalement de 2/1, qui croît également avec l'âge. Une explication possible, et qui rend probablement compte d'une bonne partie de cet effet, est liée à la différence d'espérance de vie selon le sexe.

D'après les résultats de l'enquête PAQUID, l'incidence de la maladie d'Alzheimer est stable jusqu'à 75 ans et augmente de façon linéaire avec l'âge après 75 ans (21).

La cohorte PAQUID a révélé une prévalence de maladie d'Alzheimer supérieure chez les hommes avant 75 ans et supérieure chez les femmes après 75 ans (13.2% chez les hommes et 20.5% chez les femmes après 75 ans).

Nous pouvons conclure, sans connaître les données épidémiologiques exactes de la population de 76.9 ans, que le pourcentage plus élevé de femmes dans notre population de patients reste logique.

121 patients, soient 30.9% des 391 patients inclus dans notre étude, ont présenté un effet indésirable imputé à leur traitement.

Ces 121 patients constituent une population gériatrique d'âge moyen de 79,4 ans composée de 66.1% de femmes et de 33.9% d'hommes.

Le sex ratio était de 1.95 (80 femmes et 41 hommes) .

Le pourcentage plus élevé de femmes parmi ces patients reste logique pour les mêmes raisons énoncées précédemment.

Dans 39.7 % des cas, l'effet indésirable survenait à l'instauration du traitement, ce qui pouvait correspondre à la date de découverte de la maladie pour ces patients.

D'autre part, l'âge moyen des patients, au moment de l'effet indésirable, était sensiblement identique pour les 4 médicaments : 80 ans pour le donépézil, 78 ans pour la rivastigmine, 79 ans pour la galantamine et 80 ans pour la mémantine.

Dans notre étude, les patients ayant présenté une intolérance à leur traitement sont sensiblement plus âgés (de 2.5 ans) que l'ensemble de la population dont ils sont issus. L'âge pourrait être un facteur de risque d'une mauvaise tolérance aux IACE et à la mémantine.

75.6 % des 391 patients étudiés, étaient atteints de polypathologie (au moins une maladie chronique en plus de la maladie d'Alzheimer) avec 4 comorbidités en

moyenne. Ce résultat est comparable aux données de différentes études européennes (123).

En effet, l'étude prospective multicentrique de la cohorte REAL.FR concernant des patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérément sévère et vivant à domicile, a montré l'existence d'une ou plusieurs pathologies associées chez au moins 75% des patients à leur inclusion (123).

Parmi les 121 patients qui ont présenté un effet indésirable, 77.7% avaient une poly-pathologie (4.1 comorbidités en moyenne) soit un pourcentage sensiblement supérieur (2.1%) à celui de la population dont ils étaient issus.

Le nombre moyen de comorbidités dans les 2 groupes est sensiblement identique. Cela laisse supposer que les patients ayant présenté un effet indésirable sous traitement n'étaient pas plus atteints de comorbidités que la population dont ils étaient issus ainsi qu'une population plus générale de patients candidats à ces traitements.

Les 121 patients de la consultation qui ont présenté un effet indésirable imputé à leur traitement, sont des patients déments de type Alzheimer âgés (79.4 ans), à nette prédominance féminine (66.1%), et polypathologiques (4.1 comorbidités en moyenne). L'âge et les comorbidités de part leurs traitements médicamenteux (risque majoré d'interaction médicamenteuse), pourraient être des facteurs favorisants de la survenue d'un effet indésirable aux IACE et à la mémantine.

## **II) LES MEDICAMENTS :**

Le nombre moyen de médicaments dans notre population de 391 patients (4,5 médicaments) est légèrement supérieur aux résultats de la cohorte PAQUID, qui met en évidence 4,06 médicaments par jour en moyenne chez 3777 patients d'âge moyen 75,4 ans vivant à domicile (124).

Il en est de même pour les 121 patients qui ont présenté un effet indésirable : 4.8 médicaments en moyenne ce qui est légèrement supérieur à la population dont ils sont issus.

Les 121 patients de la consultation qui ont présenté un effet indésirable imputé à leur traitement, sont donc des patients déments de type Alzheimer âgés (79.4 ans), à nette prédominance féminine (66.1%), avec plusieurs comorbidités et des coprescriptions fréquentes et importantes.

Dans la survenue d'effets indésirables, le donépézil est le plus souvent en cause dans les résultats de notre étude (100 effets indésirables soit 63 patients soit 33.5% des 188 patients de la consultation traité par donépézil), suivi de la rivastigmine (51 effets indésirables soit 38 patients soit 31.9% des 119 patients traités par rivastigmine), de la galantamine (18 effets indésirables soit 13 patients soit 20% des 65 patients traités par galantamine) et de la mémantine (8 effets indésirables soit 7 patients soit 11,5% des 61 patients traités par mémantine).

Le donépézil est en cause pour 56.5% des effets indésirables recensés, suivi de la rivastigmine avec 28.8% , suivie de la galantamine avec 10.2%, suivie de la mémantine avec 4.5%.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette première place du donépézil :

- ✓ Le donépézil est l'IACE le plus prescrit dans notre étude (188 patients) suivi par la rivastigmine (119), la galantamine (65) et la mémantine (61).

Le donépézil est probablement le plus prescrit pour différentes raisons :

La date initiale de commercialisation du donépézil en 1998 est plus ancienne que celle de la galantamine en 2001, mais la rivastigmine est sortie la même année en 1998.

D'autre part le donépézil s'administre en une seule prise par jour au lieu de 2 prises pour la rivastigmine (aucun patient inclus dans l'étude ne bénéficiait encore de rivastigmine par voie transdermique), ce qui constitue un avantage considérable chez les patients atteints de troubles cognitifs.

Cette hypothèse semble confirmée par les résultats de Doucet et al (125) qui ont étudié les traitements de la maladie d'Alzheimer chez 58 patients hospitalisés au CHU de Rouen. Parmi ces patients, 42 recevaient un IACE dont 27 le donépézil, 12 la rivastigmine et 3 la galantamine.

- ✓ Il existe un certain nombre d'arguments pharmacologiques (101) qui pourraient expliquer un plus grand risque d'effets indésirables avec le donépézil :

Dans notre étude, 33.5% des patients sous donépézil ont présenté un ou plusieurs effets indésirables contre 31.9% des patients sous rivastigmine et 20% des patients sous galantamine.

Le donépézil a une très longue demi-vie plasmatique (70 heures) comparée à la rivastigmine (1 à 2 heures environ) et à la galantamine (8 heures).

Mais ceci est contrebalancé par la liaison de type pseudo-irréversible de la rivastigmine à l'acétyl et la butyrylcholinestérase alors que celle du donépézil (et de la galantamine) à l'acétylcholinestérase est réversible.

D'autre part, la liaison aux protéines plasmatiques est plus élevée pour le donépézil (96%) que pour la rivastigmine (40%) et la galantamine (18%).

De plus, le métabolisme des trois médicaments est hépatique (faisant intervenir le cytochrome P450 pour le donépézil et la galantamine mais pas pour la rivastigmine) avec élimination urinaire des métabolites, à la différence que 17% du donépézil est éliminé sous forme inchangée contre l'absence de forme inchangée dans les urines pour la rivastigmine.

- ✓ Ces arguments pharmacologiques sont discutés par les résultats des essais cliniques :

Certains essais comparant donépézil et rivastigmine ont déterminé le nombre de patients sortis de l'étude en raison d'un effet indésirable.

L'étude de Bullock et al (112) est en faveur d'un nombre significativement plus élevé d'arrêt de traitement pour intolérance avec la rivastigmine, et celle de Wilkinson et al (126) va dans le même sens mais sans significativité.

D'après la méta-analyse de la Cochrane Collaboration, plus d'effets indésirables graves ont été observés sous rivastigmine que sous donépézil (114). L'incidence des effets indésirables chez les patients traités par un IACE comparée au groupe placebo était plus faible pour le donépézil par rapport aux autres IACE.

Dans notre étude le pourcentage de patients ayant présenté un effet indésirable à leur traitement est légèrement plus important pour le donépézil (33.5 %) que pour la rivastigmine (31.9%).

De plus, 12 patients ont présenté un effet indésirable grave dans notre étude (6 sous donépézil, 4 sous rivastigmine et 2 sous mémantine). Plus d'effets indésirables graves (hépatite, trouble de conduction cardiaque, crise d'épilepsie) ont été observés avec le donépézil dans notre étude contrairement aux données issues des méta-analyses (114). Cependant la fréquence des effets indésirables cardiovasculaires est plus importante dans notre étude pour la rivastigmine (4.2% des patients sous rivastigmine) que pour le donépézil (1.59% des patients sous donépézil) ce qui irait dans le sens des conclusions de la méta-analyse Cochrane (114).

La galantamine est le dernier IACE commercialisé (mai 2001) et s'administrait initialement en 2 prises par jour, ce qui peut expliquer le plus faible nombre de patients traités par ce médicament dans l'étude (65). Depuis janvier 2006 est commercialisée une forme à libération prolongée permettant une seule prise par jour.

Sa pharmacocinétique est un peu intermédiaire avec une demi-vie plasmatique terminale de 7 à 8 heures et une faible liaison aux protéines plasmatiques (18%). Le métabolisme hépatique fait intervenir les cytochromes P450 2D6 et 3A4 avec jusqu'à 75% de la dose administrée éliminée sous forme de métabolites, et une élimination urinaire des métabolites, la clairance du médicament diminuant avec la clairance de la créatinine chez l'insuffisant rénal.

Dans notre étude, la galantamine est l'IACE le mieux toléré, avec une fréquence d'effet indésirable de 20%.

D'après la revue de la littérature de la Cochrane Collaboration (111), les essais cliniques concernant la galantamine ont mis en évidence les mêmes effets indésirables dose-dépendants qu'avec les autres IACE ce que l'on retrouve dans notre analyse à l'exception des effets indésirables cardiaques et neurologiques (aucun effet indésirable recensé pour la galantamine dans notre étude rétrospective).

La forme à libération prolongée avec une seule prise par jour semble avoir le même profil de tolérance que la forme galénique en deux prises par jour : dans notre analyse 20.6% des patients recevant la forme en deux prises par jour, ont présenté un effet indésirable contre 19.35% recevant la forme à libération prolongée.

La mémantine est commercialisée depuis 2003 et s'adresse aux patients plus avancés dans la pathologie (indication dans la MA modérée à sévère).

Il s'agit d'une classe thérapeutique différente des IACE, dont les effets indésirables attendus semblent moins importants, puisque leur incidence globale n'est pas supérieure à celle du groupe placebo dans les essais cliniques (116), à l'exception de certains effets comme la sensation de malaise, la constipation, les nausées, la dyspnée, les confusions, les céphalées, l'incontinence urinaire et la cataracte (117).

Les nausées et les confusions ont été retrouvées dans notre analyse. L'effet pharmacologique est antagoniste non compétitif des récepteurs de type N-méthyl D-aspartate (NMDA) du glutamate qui interviendraient dans la neurotoxicité médiée par celui-ci en bloquant ses effets toxiques.

La mémantine est éliminée par voie rénale avec 80% de forme inchangée. C'est pourquoi il existe une adaptation de la prescription à la fonction rénale. Ceci limite l'utilisation de la mémantine chez les patients très âgés en raison de la fréquence des insuffisances rénales et peut expliquer le relatif faible taux de patients de la consultation bénéficiant d'un traitement par mémantine (15.6% : 61 patients dont 42 en association avec un IACE et 19 en prescription seule) et le nombre faible d'effets indésirables recensés (8 effets indésirables soit 7 patients).

7 patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables concernant une association IACE avec mémantine: l'IACE était suspect pour 4 patients (1 avec le donépézil et 3 avec la rivastigmine) et la mémantine était incriminée pour 3 patients. Il est à noter que cette association n'est pas encore validée mais néanmoins utilisée d'après certains essais cliniques (89) et les dernières recommandations de l'HAS (22).

En conclusion, le donépézil est le plus souvent en cause dans la survenue d'effets indésirables et la galantamine semble être l'IACE le mieux toléré dans notre étude.

### **III) LES EFFETS INDESIRABLES :**

#### **A) DESCRIPTION ET FRÉQUENCE :**

La totalité des effets indésirables recensés dans notre étude sont bien décrits dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) publiés dans le dictionnaire Vidal® 2008 (100). Les effets indésirables digestifs (nausées, vomissements et diarrhées) sont prépondérants (42.9% des effets indésirables), suivis par les pertes de poids (19.8%).

#### **1) Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACE):**

De nombreux effets indésirables sont liés à l'action inhibitrice de l'acétylcholinestérase entraînant une stimulation cholinergique indirecte dont la traduction clinique est assez simple pour les effets périphériques.

Les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), les pertes de poids, les agitations, insomnies, convulsions, les bradycardies et troubles de la conduction cardiaque ont bien été rapportés dans notre étude comme décrits dans les RCP des IACE. Il est à noter qu'il n'y a pas eu de bronchospasme, risque qui figure dans les chapitres « mise en garde » des RCP (100).

Egalement, il n'y a pas eu d'effets indésirables cutanés recensés (rash, prurit).

Par ailleurs, 8 cauchemars ont été rapportés avec le donépézil. Cet effet indésirable ne figure pas dans le RCP du produit, mais il est bien décrit néanmoins dans les essais cliniques avec le donépézil (127).

Dans notre étude comme dans les essais cliniques, la fréquence des effets indésirables avec les IACE est importante : 114 patients soient 30.6% des patients de la consultation bénéficiant d'un traitement par IACE ont présenté un ou plusieurs effets indésirables. Cette grande fréquence des effets indésirables peut s'expliquer par la confusion inévitable entre les effets liés à la pathologie sous-jacente ou au vieillissement et les symptômes qui pourraient être d'authentiques effets iatrogènes.

On peut aussi penser que les patients âgés sont plus sensibles aux effets indésirables de tous les médicaments, particulièrement ceux qui ont des propriétés pharmacologiques objectives susceptibles d'entraîner des effets indésirables.

Les 121 patients qui ont présenté des effets indésirables avaient une moyenne d'âge de 79.4ans et étaient légèrement plus âgés (2.5 ans) que la population dont ils étaient issus.

Par ailleurs, il ressort très clairement une fréquence prépondérante des effets indésirables digestifs (respectivement 21.3% des patients pour le donépézil, 15.9% pour la rivastigmine et 7.7% pour la galantamine) et des pertes de poids (6.9% pour le donépézil, 11.7% pour la rivastigmine et 12.9% pour la galantamine) ce qui est conforme aux données des RCP (100, 101, 102, 103).

#### **a) Concernant les patients sous donépézil :**

33.5 % des patients sous donépézil ont eu au moins un effet indésirable, ce qui est important mais inférieur aux données de la littérature. Dans l'étude de Rogers et al. (77) prolongée sur 4.9 ans, 19% des patients sont sortis de l'étude en raison d'un effet indésirable et 86% des patients ont eu au moins un effet indésirable, les plus fréquents étant digestifs (34%). Les effets neurologiques étaient également fréquents avec une incidence touchant plus de 5% des patients.

Ces deux derniers résultats sont comparables (bien que supérieurs) à ceux de notre étude où 21.3 % des patients sous donépézil ont présenté un effet indésirable digestif (effet indésirable le plus fréquent) et 4,8% un effet indésirable neurologique.

La fréquence des pertes de poids de 6.9% recensés dans notre analyse, est bien retrouvée dans le RCP et les différentes études (entre 1 et 10%)

La fréquence des effets indésirables cardiovasculaires, de 1.59%, est basse et légèrement supérieure aux données du RCP (entre 0.1 et 1%, malaises et lipothymies exclus) et de la littérature.

Tous les effets indésirables rapportés dans notre étude sont bien notifiés au niveau du RCP (101), à l'exception de 8 cauchemars. Cet effet indésirable ne figure pas dans le RCP, mais il est bien décrit néanmoins dans les essais cliniques de Seltzer et al. avec le donépézil (127).

19.1% des 188 patients sous donépézil ont arrêté leur traitement suite à un effet indésirable ce qui est comparable à la plupart des études où ce nombre est compris entre 5 et 20%. (77,128)

Par ailleurs, dans la littérature, l'incidence et la sévérité des effets indésirables seraient liées à l'augmentation de posologie du donépézil.

D'après les conclusions des méta-analyses Cochrane sur le donépézil où l'incidence et la sévérité des effets indésirables augmentent avec la majoration des posologies, la tolérance à 5 mg semble être meilleure. (108)

Dans notre étude, 21.3% des patients sous 5mg de donépézil ont présenté un effet indésirable et 19.3% sous 10 mg : la tolérance du donépézil semble être identique à 5mg qu'à 10 mg.

De plus, 64,5 % des patients ayant présenté un effet indésirable recevaient 5mg de donépézil et 35,5% 10mg.

L'hypothèse d'une tolérance du donépézil améliorée par une augmentation lente de la posologie (bien supérieure au délai d'un mois recommandé dans le RCP du donépézil) permettrait peut-être de diminuer l'incidence des effets indésirables au donépézil.

D'autre part, 66% des effets indésirables sont survenus pendant la phase d'ajustement posologique du donépézil (instauration du traitement et augmentation posologique) soit 66.6% des patients qui ont présenté un effet indésirable ce qui est conforme aux données du RCP (101) où la majorité des effets indésirables surviendrait en début de traitement pendant la période d'adaptation posologique.

#### **b) Concernant les patients sous rivastigmine :**

31.9% ont eu au moins un effet indésirable, ce qui est comparable aux données de la méta-analyse Cochrane des études randomisées rivastigmine versus placebo (109).

Tous les effets indésirables recensés sont bien décrits dans le RCP de la rivastigmine (102). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été d'ordre digestif à 37.25%, soit une fréquence de 15.9%, inférieure aux données de la littérature aux environs de 30% en moyenne (109).

Les effets indésirables cardio-vasculaires représentent 15.7% des effets indésirables recensés sous rivastigmine dans notre étude : ce nombre semble important mais il ne représente que 5 patients. En effet parmi ces 5 patients, 3 ont présenté une bradycardie associée à une hypotension orthostatique (soient 2 effets indésirables pour le même patient).

En effet, dans notre étude nous avons comptabilisé tous les effets indésirables d'où le possible recueil de plusieurs effets indésirables pour un même patient.

Ainsi la fréquence des effets indésirables cardiovasculaires sous rivastigmine est de 4.2%, ce qui reste supérieur aux données du RCP (entre 0.1 et 1%, malaises et lipothymies exclus) et supérieur à la fréquence sous donépézil de 1.59%.

12.6% des 119 patients sous rivastigmine ont arrêté leur traitement suite à un effet indésirable ce qui est inférieur aux 25% retrouvés dans la plupart des études. (128)

Environ 46.9% des effets indésirables sont survenus pendant la phase d'ajustement posologique de la rivastigmine (instauration du traitement et augmentation de posologie) soit 44.7% des patients qui ont présenté un effet indésirable ce qui

est conforme aux données du RCP (102) où la majorité des effets indésirables surviendrait en début de traitement pendant la période d'adaptation posologique.

Dans notre analyse: 11.7 % des patients sous 3 mg de rivastigmine, 12.5% sous 6mg, 19% sous 9mg et 26.6% sous 12mg ont présenté un ou plusieurs effets indésirables : il y aurait ainsi une corrélation entre l'incidence, la sévérité des effets indésirables et l'augmentation des posologies conformément aux résultats de la méta-analyse Cochrane des études randomisées rivastigmine versus placebo (109).

Cela étant, dans la consultation, l'intervalle entre chaque augmentation de posologie est souvent bien supérieur aux 2 semaines préconisées dans le RCP et pour de multiples raisons : augmentation volontaire de l'intervalle entre chaque palier pour éviter la survenue d'effets indésirables digestifs notamment, délai d'attente entre les consultations d'un même patient, problème d'observance thérapeutique...

Cette augmentation plus lente des posologies explique peut être la tolérance légèrement meilleure de la rivastigmine par rapport au donépézil.

### **c) Concernant les patients sous galantamine:**

Dans notre étude, les effets indésirables sont essentiellement digestifs à 33.3 % (9% des patients sous galantamine) et les pertes de poids à 44.4% (12,32% des patients sous galantamine) ce qui est comparable à l'essai randomisé versus placebo de Tariot (129).

Aucun effet indésirable cardiovasculaire ou neurologique n'a été relevé dans notre analyse contrairement aux données de la littérature. (103, 130)

9.2% des 65% patients sous galantamine ont arrêté leur traitement suite à un effet indésirable ce qui est comparable à la plupart des études où ce nombre est compris entre 6 et 21% (128)

Par ailleurs, 77,7 % de ces effets indésirables concernaient des patient sous 8 mg de galantamine ce que l'on ne retrouve pas dans la grande majorité des essais cliniques où la tolérance est inversement proportionnelle à l'augmentation de la posologie comme décrit dans l'essai de Raskind (131). Dans notre analyse, la fréquence des effets indésirables était de 29% sous 8 mg, 10.7% sous 16 mg et 16.6% sous 24mg de galantamine.

L'hypothèse d'une tolérance de la galantamine améliorée par une augmentation lente des doses (bien supérieure au délai de 4 semaines entre chaque augmentation de posologie préconisée dans le RCP) permettrait d'expliquer cette différence.

En effet dans la consultation, l'intervalle entre chaque augmentation de posologie est souvent bien supérieur aux 4 semaines préconisées, pour de multiples raisons : augmentation volontaire de l'intervalle entre chaque palier pour éviter la survenue d'effets indésirables digestifs notamment, délai d'attente entre les consultations d'un même patient, problème d'observance thérapeutique...

Cette hypothèse semble être confirmée par l'essai randomisé de Tariot de 5 mois galantamine versus placebo (129).

Aussi, 44.3% des effets indésirables sont survenus pendant la phase d'ajustement posologique de la galantamine (instauration du traitement et augmentation posologique) soit 46.1% des patients qui ont présenté un effet indésirable. Ceci

est conforme aux données du RCP (103) où la majorité des effets indésirables surviendrait en début de traitement pendant la période d'adaptation posologique.

#### **d) Comparaison entre les IACE :**

Dans notre étude, le donépézil semble être l'IACE le moins bien toléré et la galantamine l'IACE le mieux supporté: la fréquence des effets indésirables sous donépézil est de 33.5 % et sous rivastigmine de 31.9%. La fréquence des effets indésirables sous galantamine est plus faible aux environs de 20%.

Ainsi la galantamine serait mieux tolérée que le donépézil ou la rivastigmine de tolérance presque égale. Le mode de mise en route du traitement est beaucoup plus progressif avec la rivastigmine ou la galantamine ce qui pourrait expliquer cette moins bonne tolérance du donépézil.

Pourtant, ces résultats ne sont pas retrouvés dans l'étude Bullock et al (112) où le donépézil serait mieux toléré que la rivastigmine, et dans la méta-analyse Lanctôt et al. (113) comparant les trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase entre eux. Dans cette dernière méta-analyse, le pourcentage d'événements indésirables le plus faible a été retrouvé sous donépézil (différence de 6% avec le placebo), alors qu'il a été plus élevé avec la rivastigmine (différence de 8%) et la galantamine (différence de 14%).

De même, selon les méta-analyses Cochrane sur les anticholinestérasiques (114), le risque de survenue d'un effet indésirable par rapport au placebo a été le plus élevé sous galantamine et le plus faible sous donépézil. Selon les conclusions des auteurs de la méta-analyse, il ne peut-être exclu que la galantamine et la rivastigmine aient une tolérance comparable à celle du donépézil si une période de titration prudente et graduelle de 3 mois est mise en œuvre. En effet, comme nous l'avons signalé précédemment, dans la consultation, l'intervalle entre chaque augmentation de posologie pour les patients sous galantamine et rivastigmine est souvent bien supérieur respectivement aux 4 et 2 semaines préconisées dans les RCP (102, 103).

#### **e) Alternative thérapeutique :**

Dans notre analyse, lorsqu'un patient présentait un effet de classe des IACE qui nécessitait d'interrompre son traitement, un autre IACE lui était substitué avec succès (donépézil remplacé par galantamine, rivastigmine remplacé par donépézil...). La tentative de substitution a reproduit l'effet indésirable (diarrhée et vomissements) pour seulement 2 patients (tentative de substitution du donépézil par la rivastigmine et de la galantamine par le donépézil).

Cette alternative thérapeutique est retrouvée dans la littérature où certains auteurs comme Auriacombe ont tenté de démontrer qu'un deuxième IACE pouvait se substituer avec succès à un premier mal toléré : en particulier, les effets indésirables sous donépézil n'étaient pas prédictifs d'effets similaires avec la rivastigmine (115).

Il n'y aurait pas d'intolérance croisée, les effets secondaires pouvant survenir avec l'une des molécules et pas les autres.

Ceci s'explique probablement par les différences pharmacologiques entre les molécules, en particulier pharmacocinétiques. Le mode de mise en route du traitement est aussi différent, beaucoup plus progressif avec la rivastigmine ou la galantamine.

## **2) Pour la mémantine :**

11.5% des 61 patients sous mémantine ont présenté un effet indésirable.

Nous ne disposons que de 8 effets indésirables recensés (7 patients) : 3 vomissements (dont 1 avec douleur abdominale) et 2 confusions qui sont cités dans la liste des effets indésirables du RCP (104).

La fréquence de ces effets indésirables est comparable aux données issues de la littérature (116) : 3 à 5% en moyenne.

Il y a eu également 2 épilepsies (prévalence de 3.28%) qui figurent dans le chapitre « mise en garde » du RCP mais aussi dans la liste des effets indésirables sous l'appellation de convulsion (rares : < 1/10000) : la prévalence dans notre étude est supérieure à celle du RCP.

Il n'y a pas eu d'effet indésirable cardiovasculaire recensé contrairement au RCP (hypertension).

87.5% des effets indésirables recensés dans notre étude étaient sous 10 mg de mémantine : il n'y a pas de corrélation entre l'incidence et la sévérité des effets indésirables et l'augmentation des posologies dans notre analyse.

## **3) Interactions médicamenteuses :**

Dans notre étude, une possible interaction entre un anticholinestérasique et un autre médicament a été mise en évidence pour 6 patients (fréquence de 1.53% dans les 391 patients de la consultation).

Pour un patient, il s'agissait de la survenue d'un ulcère gastrique hémorragique favorisée par l'association donépézil et acide acétylsalicylique.

Pour un deuxième patient, il s'agissait de crises d'épilepsies favorisées par l'association mémantine et donépézil. Dans ce cas, les crises d'épilepsie sont survenues après l'introduction de la mémantine (le patient était déjà sous donépézil) et ont cessé après son arrêt. Le traitement par donépézil, lui, a été maintenu sans problème ultérieur.

Pour les 4 autres patients, il s'agissait d'un effet indésirable cardio-vasculaire :

❖ 3 épisodes de bradycardie :

➤ 1 association médicamenteuse avec la rivastigmine :

malaises avec chutes, hypotension orthostatique et bradycardie favorisés par l'association de la rivastigmine avec un bêtabloquant, le métoprolol.

➤ 2 associations médicamenteuses avec le donépézil :

un malaise avec bradycardie favorisé par l'association du donépézil avec un bêtabloquant (l'aténolol) et une bradycardie avec chutes favorisée par l'association du donépézil avec un bêtabloquant (le métoprolol).

❖ 1 trouble de la conduction cardiaque : 1 malaise avec perte de connaissance secondaire à un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré favorisé par l'association du donépézil avec un inhibiteur calcique bradycardisant (association vérapamil et trandolapril) chez un patient aux antécédents de bloc bifasciculaire connu (bloc de branche droit et hémibloc antérieur gauche).

Le centre régional de pharmacovigilance de Toulouse a analysé les notifications d'effets indésirables liés à une interaction médicamenteuse avec un médicament anticholinestérasique de la maladie d'Alzheimer (donépézil, rivastigmine ou galantamine), enregistrées dans la base française de pharmacovigilance jusqu'au 31 mars 2006 (132) : 88 des 1 058 notifications d'effets indésirables concernaient des troubles graves et dus à une interaction médicamenteuse, dont 7 décès, principalement de cause cardiovasculaire. Pour 376 cas (35%) une interaction médicamenteuse était notifiée et pour 118 cas (11%) l'interaction médicamenteuse était directement en cause dans la survenue de l'effet indésirable.

Les médicaments en cause étaient : les médicaments bradycardisants (bêtabloquants, digoxine, amiodarone) à 54% ; les médicaments atropiniques (neuroleptiques phénothiaziniques, antiH1, antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens ; les médicaments cholinergiques ; les inhibiteurs du cytochrome P450 (paroxétine, fluoxétine, amiodarone, diltiazem, vérapamil) à 31%.

Dans notre étude, les médicaments bradycardisants (bêtabloquants, inhibiteurs calciques bradycardisants) sont en cause dans 66.6% des effets indésirables dus à une interaction médicamenteuse. Par ailleurs, 38.9% (152 patients) des 391 patients inclus dans l'étude bénéficiaient d'un traitement cardiovasculaire bradycardisant.

Ces chiffres montrent la grande fréquence de la coprescription IACE (et/ou méman-tine) et médicament bradycardisant ainsi que la responsabilité majeure de cette association dans la survenue d'effets indésirables par interaction médicamenteuse chez le patient dément de type Alzheimer.

La fréquence des effets indésirables dus à cette association reste faible : 4 patients sur 152 bénéficiant de cette association (dans notre population de 391 patients) ont présenté un effet indésirable consécutif à cette association médicamenteuse, soit une fréquence de 2.6%.

Il n'y a pas eu d'autres effets indésirables dus à d'autres interactions médicamenteuses (neuroleptiques, médicaments cholinergiques, inhibiteurs du cytochrome P450.....)

Dans notre analyse, la fréquence des effets indésirables consécutifs à une interaction médicamenteuse est basse (1.53% des patients) comparée à la polymédication des patients (4.5 médicaments en moyenne).

Néanmoins, il faut rester vigilant aux risques d'interactions médicamenteuses engendrés par la multiplicité des traitements concomitants chez un même patient.

## **B) GRAVITE :**

Un effet indésirable grave est un « effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. » (Art. R. 5121-153 du code de la santé publique).

Notre analyse a mis en évidence 4 effets indésirables qui ont entraîné une hospitalisation : un malaise secondaire à un trouble de la conduction cardiaque (favorisé par l'association d'un inhibiteur calcique bradycardisant et du donépézil) sans indication de stimulateur cardiaque, une hépatite iatrogène sous donépézil, un ulcère gastrique hémorragique favorisée par l'association acide acétylsalicylique et donépézil ainsi qu'une crise d'épilepsie favorisée par la prise de mémantine.

Une équipe du centre de pharmacovigilance de Caen a publié en octobre 2007 une étude recensant les effets indésirables des traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer, enregistrés par les quatre centres du Nord-Ouest (133): Depuis la mise sur le marché des IACE et de la mémantine jusque mars 2006, un tiers des effets indésirables (notifiés de part leur gravité) imputés aux médicaments était cardiaque et un tiers était neurologique.

Parmi les 71 notifications d'effets indésirables, 58% concernaient le donépézil, 22.5% la rivastigmine, 11% la galantamine et 8.5% la mémantine.

Dans notre étude, des résultats proches ont été rapportés :

- 13 patients parmi 391 (3.3%) ont présenté un effet indésirable grave ou potentiellement grave imputé à leur traitement : un ulcère hémorragique sous donépézil, une hépatite médicamenteuse sous donépézil, 5 bradycardies (2 sous donépézil et 3 sous rivastigmine), 3 troubles de la conduction cardiaque (1 sous donépézil et 2 sous rivastigmine) et 3 crises d'épilepsie (1 sous donépézil et 2 sous mémantine). 58.33 % de ces effets indésirables graves étaient cardiaques et 25% étaient neurologiques.

Parmi ces 13 effets indésirables, 46.2% concernaient le donépézil, 38.4% concernaient la rivastigmine, 15.4% concernaient la mémantine.

Aucun ne concernait la galantamine.

- 11 patients parmi 372 (2.9%) sous IACE ont présenté un effet indésirable grave, 72.7% d'origine cardiaque et 9% d'origine neurologique.

54.5% concernaient le donépézil et 45.5% la rivastigmine. Il n'y a eu aucun effet indésirable grave imputé à la galantamine dans notre étude.

- 2 patients parmi 61 (3.3%) sous mémantine ont présenté un effet indésirable grave, tous d'origine neurologique (crises d'épilepsie).

## **1) Effets indésirables cardiovasculaires :**

Il y a une grande anxiété chez les prescripteurs d'IACE concernant la survenue potentielle d'effets indésirables cardiovasculaires.

### **a) Dans notre étude rétrospective :**

Ils représentent 6.2 % des effets indésirables rapportés dans notre étude: 8 patients parmi 391 soit une fréquence de 2% (patients sous IACE et mémantine inclus) et une fréquence de 2.15% pour les 372 patients sous IACE de la consultation (95% des patients).

➤ Pour 3 d'entre eux, le donépézil a été mis en cause :

-Une bradycardie avec malaise (vertige) favorisée par l'association du donépézil avec un bêtabloquant, l'aténolol. Le donépézil 10 mg a été remplacé par de la galantamine LP 8mg.

- une bradycardie avec chutes favorisée par l'association du donépézil avec un autre bêtabloquant, le métoprolol. Le donépézil a été maintenu à 10mg mais la posologie du métoprolol a été diminuée.

- un malaise avec perte de connaissance (syncope) secondaire à un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré favorisé par l'association du donépézil 5mg avec un inhibiteur calcique bradycardisant (association vérapamil et trandolapril) chez un patient aux antécédents de bloc bifasciculaire connu (bloc de branche droit et hémibloc antérieur gauche). Pour ce dernier cas le donépézil a été arrêté et un traitement par mémantine a été instauré.

Ces 3 patients avaient des antécédents médicaux cardiovasculaires connus (hypertension artérielle, coronaropathie, artériopathie), un suivi cardiologique régulier et des traitements médicamenteux bradycardisants associés.

➤ Pour les 5 autres patients, la rivastigmine a été mise en cause :

-Il s'agissait de bradycardie et d'hypotension orthostatique pour 3 patients.

Pour un patient, l'imputabilité à la rivastigmine était douteuse : le bilan cardiologique réalisé ne confirmait pas les anomalies retrouvées en consultation (hypotension orthostatique et bradycardie relative avec notion de vertige), l'électrocardiogramme retrouvait un bloc de branche droit et un hémibloc antérieur gauche connus de longue date. Le patient était traité pour une hypertension artérielle par une association diurétique (spironolactone et altizide). Cependant le traitement par rivastigmine a été arrêté et un traitement par mémantine instauré.

Pour les deux autres patients, le bilan cardiologique a confirmé les effets indésirables. Pour l'un d'entre eux la rivastigmine (6 mg) était associée à un bêtabloquant (métoprolol). Ces deux patients avaient des antécédents cardiologiques connus (hypertension artérielle) et un suivi régulier. La rivastigmine a été arrêtée et remplacée par le donépézil et les traitements antihypertenseurs (et bradycardisant pour l'un des patients) ont été réadaptés.

-Il s'agissait de trouble de la conduction cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire du premier degré) pour les deux derniers patients : le trouble de la conduction existait avant l'introduction de la rivastigmine et s'est majoré sur le tracé de l'électrocardiogramme (il n'y avait pas de symptomatologie clinique). L'espace PR était passé de 0.20 secondes à 0.24 secondes pour l'un et de 0.28 secondes à 0.36 pour l'autre. Les deux patients avaient des antécédents cardiovasculaires connus (hypertension artérielle, valvulopathie, pontage coronarien) et un suivi régulier. Pour les deux patients la rivastigmine a été arrêtée et un traitement par mémantine instauré.

Ces 8 patients avaient des antécédents cardiovasculaires connus et un suivi cardiologique régulier qui pour deux d'entre eux a probablement évité la survenue d'effet indésirable plus grave (malaise, chute, accident).

Par ailleurs, 38.9 % des 391 patients inclus dans notre étude, recevaient un traitement cardiologique à visée anti-arythmique ou anti-hypertensive pouvant favoriser la survenue de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque (béta-bloquants, inhibiteurs calciques bradycardisants, digitaliques, amiodarone...).

Bien que non négligeable, la fréquence des effets indésirables cardiovasculaires observés dans notre étude (2.15 % pour les patients sous IACE) reste faible comparée aux risques potentiels d'interactions médicamenteuses entre ces multiples traitements. Ce chiffre de 2.15% est légèrement supérieur aux données des RCP des IACE (101, 102, 103).

En effet, la fréquence des effets indésirables cardiovasculaires pour le donépézil, la rivastigmine et la galantamine selon les RCP est comprise entre :

- 1 et 10 % pour les vertiges et les syncopes.

Dans notre étude, la prévalence des vertiges pour le donépézil est de 1.06% et pour la rivastigmine de 3.36% (et 2.52% d'hypotension orthostatique). Les causes des vertiges sont complexes et souvent multifactorielles (infections, hypotension orthostatique, anémie...) et les vertiges sont classés dans les RCP soient dans les effets indésirables cardiaques soient dans les effets indésirables neurologiques. Nous les avons classés dans les effets indésirables neurologiques.

- 1 et 0.01 % pour les bradycardies, fibrillation auriculaire et infarctus du myocarde.

Dans notre analyse, la fréquence des bradycardies pour le donépézil est de 1.06 % et pour la rivastigmine est de 2.52 % donc supérieure aux données du RCP.

- 0.001% et 0.1% pour les blocs sino-auriculaires et les blocs auriculo-ventriculaires.

Dans notre analyse, la fréquence des troubles de conduction cardiaque pour le donépézil est de 0.53% et pour la rivastigmine de 1.68% et est donc supérieure aux données du RCP.

Il n'y a pas eu d'effets indésirables cardiovasculaires imputés à la galantamine ou à la mémantine dans la consultation, bien que rapportés dans les RCP (101, 104, 114).

## **b) Comparaison aux données de la littérature :**

Dans les données issues de la littérature, en 2005, la méta-analyse de Kaduszkiewicz (119) reprenant les études randomisées effectuées avec les IACE ne mentionne pas d'effet secondaire cardiaque avec ces produits.

Néanmoins, des effets cardiovasculaires ont été rapportés chez les patients traités par IACE dès 2002 avec le donépézil : arythmie, bradycardie, bloc de conduction, infarctus myocardique, oedèmes, syncopes (134).

Parmi les troubles du rythme, les bradycardies sinusales sont probablement les plus connues des cliniciens. (135)

Le plus souvent modérées (fréquence cardiaque diminuée de l'ordre de 3 à 5 battements/ min), elles ont été rapportées dès les essais cliniques comparatifs pour le donépézil (107) et la galantamine (130), puis, plus récemment, en pharmacovigilance pour la rivastigmine (136).

Dans notre analyse, la fréquence des bradycardies pour le donépézil est de 1.06 % et pour la rivastigmine de 2.52 %.

Cependant, de façon inattendue, dans l'étude prospective sur 8 mois de Bordier et al. (137), l'association du donépézil à un médicament chronotrope négatif et/ou dromotrope négatif (bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, amiodarone, flécaïnide) ne se traduit pas par une addition des effets bradycardisants.

Des troubles de la conduction auriculoventriculaire ont également été décrits après la prise de donépézil (blocs auriculoventriculaires) (136) ou de galantamine (blocs auriculoventriculaires complets) (138, 139). Ces troubles sont susceptibles de survenir chez des sujets sans anomalie cardiaque connue et peuvent s'expliquer notamment par l'effet dromotrope négatif des IACE. (139)

Dans notre analyse, la fréquence des troubles de conduction cardiaque pour le donépézil est de 0.53% et pour la rivastigmine de 1.68%

Dans les études contrôlées versus placebo, la rivastigmine n'est pas associée de façon significative à des effets indésirables cardiovasculaires et il n'est en particulier pas observé de bradycardie, de trouble du rythme et d'anomalie électrocardiographique ou de variation tensionnelle, y compris dans les groupes à haut risque vasculaire (110, 140).

Dans notre étude, 5 patients sous rivastigmine ont présenté un effet indésirable cardiovasculaire (bradycardie, anomalie électrocardiographique ou variation tensionnelle) soit une fréquence de 4.2%.

En plus des troubles du rythme, un certain nombre de syncopes a été rapporté lors des essais cliniques comparatifs (114) et en pratique clinique (136, 141).

Les causes de syncopes (malaise avec perte de connaissance) peuvent être multiples. Si on estime que les « malaises » et lipothymies (malaise sans perte de connaissance) peuvent être des effets indésirables rythmiques du traitement, la fréquence de ces effets dans les essais apparaît supérieure avec les anticholinestériques par rapport au placebo : environ 5% sous donépézil, 15% sous galantamine et 20% sous rivastigmine (107).

Dans notre étude, nous avons recensé les causes de « malaises » en fonction des systèmes et organes concernés (cardiovasculaires, neurologiques) distinguant ainsi les troubles du rythme ou de conduction cardiaque, les crises d'épilepsie, les vertiges, etc... Ainsi, si l'on comptabilise uniquement les malaises, leur fréquence est de 2.13% pour le donépézil, de 5% pour la rivastigmine, de 0% pour la galantamine (aucun malaise recensé dans notre étude) et de 3.3% pour la mémantine.

Ces résultats sont bien inférieurs aux données de la littérature (107).

Bien que probable, un lien de causalité entre les IACE et les syncopes ne peut être établi formellement dans l'état actuel des connaissances. Les IACE pourraient être aussi à l'origine de syncopes d'origine non cardiaque (hypotension artérielle secondaire aux effets muscariniques périphériques : pertes hydriques par augmentation des sécrétions et/ou vasodilatation artérielle).

En effet, chez la personne âgée, la syncope est souvent la résultante de plusieurs causes associées : modifications physiologiques du rythme cardiaque, de la tension artérielle, de la sensibilité du baroréflexe (sensibilité aux cathécolamines diminuée) et des mécanismes régulateurs du débit sanguin cérébral, associées à une prévalence élevée des maladies chroniques et une polymédication fréquente.

Quelques cas d'allongement de l'intervalle QT ont été décrits avec la rivastigmine (142) mais aucun cas dans nos observations.

Néanmoins, les études montrent une bonne tolérance cardiovasculaire de ces produits à la réserve près que n'ont été analysés, notamment pour les études avec la galantamine, que les effets indésirables dont la fréquence de survenue sous traitement actif dépassait de 5 % celle des effets sous placebo.

Dans ce cas, il n'est pas mentionné de survenue de manifestations cardiovasculaires sous galantamine (méta-analyse Cochrane des études randomisées galantamine versus placebo (111)).

Cependant, les résultats de deux essais cliniques avec la galantamine ont été à l'origine d'alertes par les autorités de santé (110) : ces études avaient pour objectif d'évaluer l'impact de ce médicament sur le délai d'apparition de la démence chez des patients souffrant d'une altération légère de la fonction cognitive (mild cognitive impairment (MCI) ou troubles cognitifs légers). Elles montrent que la galantamine n'a pas allongé le délai de survenue de la démence mais surtout que la fréquence des décès était plus élevée dans le groupe de patients traités par galantamine (15 décès) comparativement au groupe placebo (5 décès). La cause des décès est variable, mais, dans la moitié des cas pour le groupe traité, l'origine est cardiovasculaire (infarctus du myocarde, mort subite, accident vasculaire cérébral).

Dans notre étude, il n'y a pas eu d'effet indésirable cardiovasculaire imputé à la galantamine.

En théorie, les IACE peuvent donc être responsables d'une bradycardie sinusale, de blocs sino-atriaux, de l'aggravation d'une maladie du noeud sinusal et de blocs auriculo-ventriculaires. L'acétylcholine, médiateur des voies cholinergiques centrales,

mais aussi des terminaisons parasympathiques cardiaques, a un effet dépresseur sur le noeud sinusal et le noeud auriculoventriculaire (143).

Sur le plan cardiovasculaire, l'inhibition de l'acétylcholine, en retardant la dégradation de l'acétylcholine, potentialise le tonus cardio-modérateur du système parasympathique et peut entraîner une bradycardie sinusale. Les inhibiteurs de l'acétylcholine diminuent la variabilité du rythme cardiaque. Les anticholinestérasiques, par une action centrale sur les récepteurs muscariniques, augmentent aussi légèrement la pression artérielle diastolique, ce qui doit faire surveiller la tension artérielle des hypertendus qui reçoivent ces produits. (143)

Les différences de profil d'activité et de voies métaboliques pourraient laisser supposer que les effets cardiovasculaires indésirables diffèrent avec les différents anticholinestérasiques proposés dans le traitement des démences. L'affinité de la rivastigmine est, en effet, 5 à 10 fois plus forte pour les récepteurs cérébraux de l'acétylcholine, que pour les récepteurs périphériques cardiaques et musculaires (139). La rivastigmine possède des effets inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase, alors que le donépézil et la galantamine sont des inhibiteurs spécifiques de l'acétylcholinestérase. La galantamine et le donépézil sont métabolisés par le cytochrome P450, ce qui peut entraîner des interactions avec des médicaments ayant la même voie métabolique (amiodarone, diltiazem...).

Les interactions médicamenteuses sont théoriquement nombreuses, mais les observations publiées sont exceptionnelles même si toutes ne sont probablement pas rapportées (144).

Aux posologies recommandées, l'effet cardio-inhibiteur des IACE est généralement mineur (143). Toutefois, il peut être marqué chez les patients âgés avec une comorbidité cardiovasculaire (dysfonctionnement sinusal, autre trouble de la conduction cardiaque...), chez les patients recevant un traitement concomitant par des médicaments bradycardisants ( $\beta$ -bloquants, digoxine, certains inhibiteurs calciques comme le diltiazem, les antiarythmiques de classe I et III, les antihypertenseurs centraux), recevant des médicaments allongeant l'intervalle QT (anti-psychotiques, amiodarone...), recevant des médicaments hypokaliémisants (risque de torsade de pointe), recevant des médicaments aux propriétés hypotensives (antihypertenseur, antidépresseurs tricycliques).

Ces pathologies et médicaments, exclus des différents essais cliniques, sont courants en pratique et requièrent une prise en charge prudente.

De plus, la prise d'IACE pourrait également révéler une pathologie cardiaque infra-clinique méconnue (143).

Dans notre étude, 75.6% des patients de la consultation avaient une polypathologie (40% d'hypertension artérielle par exemple), et 46.8% avaient un traitement à visée cardiaque (anti-arythmiques, hypotenseurs).

Comparé au risque potentiel d'effet indésirable cardiovasculaire (multiplicité des traitements médicamenteux, comorbidités), la fréquence de 2% d'évènements indésirables cardiovasculaires survenus dans notre étude est faible et peut s'expliquer par la prudence dans la prise en charge du patient, prise en charge multidisciplinaire avec avis cardiologique en cas de pathologie cardiaque préexistante ou survenant

au cours d'un traitement par IACE et par l'attention particulière apportée aux comorbidités et aux coprescriptions des patients (risque d'interaction médicamenteuse)

Dans notre étude, le risque d'effet indésirable cardiaque sous IACE est bas (fréquence de 2.15%) mais existe bel et bien : fréquence de 1.59% des patients sous donépézil et de 4.2% des patients sous rivastigmine donc supérieur à 1%, ce qui correspond à un effet indésirable fréquent dans la classification du VIDAL 2008 (fréquent : > 1/100 et <1/10). Comme nous l'avons vu précédemment les bradycardies et les troubles de la conduction recensés dans notre analyse (pour le donépézil et la rivastigmine) ont une fréquence (entre 0.5% et 2.5%) supérieure aux données du RCP.

**Conclusion** : Il est important de sensibiliser les prescripteurs à la possibilité d'effets indésirables cardiaques.

Il n'y a pas de consensus concernant le dépistage d'atteintes cardiaques. Comme nous l'avons vu dans la littérature et dans notre étude, la prévalence et l'incidence des effets indésirables cardiovasculaires imputés aux IACE sont basses et les effets indésirables graves peu fréquents.

Des investigations cardiologiques systématiques avant l'introduction d'un IACE ne seraient pas justifiées.

Cependant quelques précautions simples avant l'introduction d'un IACE et lors du suivi du patient doivent être envisagées.

En effet, le dépistage d'atteintes cardiaques avant l'introduction d'un traitement (antécédents cardiaques, mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque), une augmentation posologique plus progressive, une vigilance par rapport aux interactions médicamenteuses (cytochromes P 450) et un suivi médical régulier pourraient permettre de diminuer le nombre de ces effets indésirables.

L'ECG, peu ou pas modifié par les IACE, n'est peut-être pas suffisamment sensible comme méthode de dépistage d'une susceptibilité à développer des effets indésirables cardiaques (137, 140), malgré les récentes recommandations de l'HAS.

En effet, depuis mars 2008, la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) est recommandé par l'HAS avant la prescription d'un IACE chez les patients ayant des antécédents cardiaques, bradycardes ou sous traitement bradycardisant (bêta-bloquants, etc...). (22)

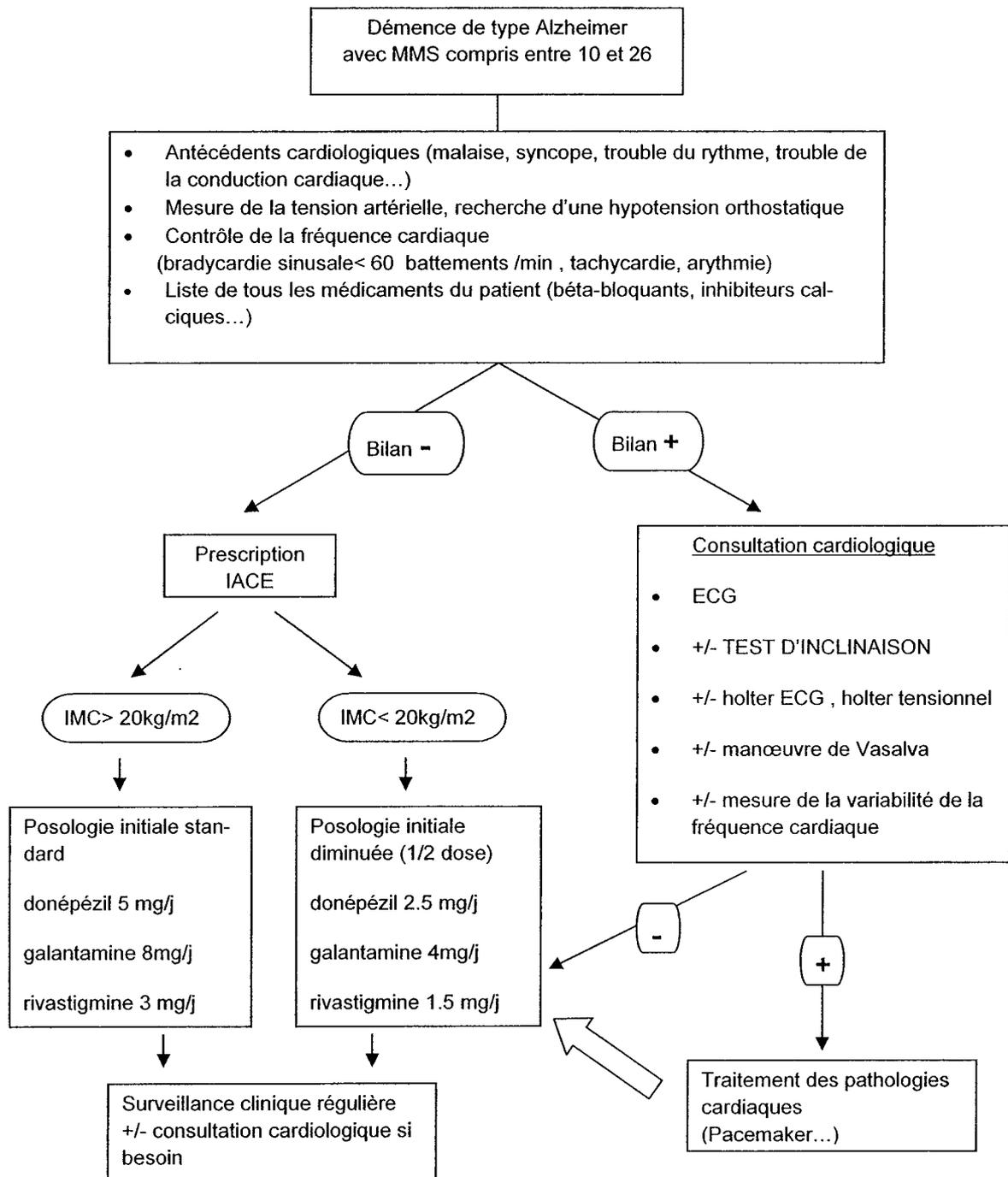
Quand une bradycardie sévère survient lors d'un traitement par IACE, jugé cliniquement bénéfique, la pose d'un pacemaker peut être préférable à l'arrêt des IACE (145, 146) : cette attitude est à pondérer au vu de l'âge du patient et de ses comorbidités.

Par ailleurs, selon les données issues des méta-analyses Cochrane, il n'y aurait pas de différence significative entre les 3 IACE dans la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires (114, 147).

Certains auteurs ont essayé de proposer des « protocoles » pour l'instauration et le suivi des traitements par IACE. (135, 147).

Un exemple de conduite à tenir en cas de prescription d'IACE (135) est détaillé à la page suivante (figure n°1).

**Figure n°1 (135) :** Conduite à tenir lors de la prescription d'inhibiteurs de la cholinestérase (IMC : indice de masse corporelle)



La prévention des complications cardiaques repose sur une bonne évaluation clinique avant l'introduction d'un IACE et sur un dépistage précoce des effets indésirables cardiaques sous traitement (notamment les bradycardies sinusales). Les effets indésirables graves et théoriques (cardiovasculaires) sont peu fréquents et en l'absence d'un consensus sur le sujet, justifieront en pratique d'une réflexion approfondie avant de suspendre ou de décider d'une prescription d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de mémantine.

En cas de pathologie cardiaque préexistante ou survenant au décours d'un traitement par IACE, une prise en charge multidisciplinaire avec un cardiologue est nécessaire.

Notre étude, n'a pas mis en évidence d'effets indésirables cardiovasculaires imputés à la mémantine. Dans le travail de Tariot et al. mené en double aveugle contre placebo chez des patients atteints de démences d'Alzheimer au stade modéré à sévère et recevant des doses fixes de donépézil, l'adjonction de la mémantine améliore l'évolution en termes de cognition et comportement en entraînant moins d'effets indésirables que le placebo, et l'association est notamment sans conséquence cardiovasculaire et ne modifie pas les paramètres électrocardiographiques (89).

Néanmoins, il convient de rester prudent si l'on s'en réfère aux données du RCP de la mémantine (en cas d'infarctus du myocarde, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque). (104)

## **2) Effets indésirables neurologiques :**

Ils représentent 9.7% des effets indésirables (14 patients) dont l'imputabilité est plausible ou vraisemblable.

Il y a eu 3 crises d'épilepsie recensées (fréquence de 0.77%), deux sous mémantine (fréquence de 3.28%) et une sous donépézil (fréquence de 0.53%). Le patient sous donépézil était épileptique connu et c'est l'augmentation de posologie (de 5 à 10 mg) qui a entraîné l'effet indésirable.

L'HAS ne recommande pas la réalisation d'un électroencéphalogramme lors de l'instauration ou le suivi d'un traitement par IACE ou mémantine (22).

Des vertiges et céphalées ont été recensés dans notre étude pour le donépézil et la rivastigmine. Ces effets indésirables sont rapportés dans les RCP (101) et les essais cliniques (106, 107, 109), à des prévalences comparables (entre 0.5 et 3%).

Aucun effet indésirable neurologique n'a été rapporté pour la galantamine dans notre étude contrairement au RCP (103).

## **3) Autres effets indésirables graves :**

Cependant, il ne faut pas sous-estimer la gravité d'un effet indésirable, du fait de la fragilité des patients polypathologiques (77.7% des 121 patients ayant présenté un effet indésirable dans notre étude).

Par exemple, des troubles digestifs avec pertes de poids (19.4% des effets indésirables soit 35 patients soit 8.9% des patients suivis en consultation) peuvent dans un second temps aboutir à une augmentation du risque de chute, parfois suivie d'une entrée en institution, voire d'un décès. Il en va de même pour les états d'agitation et de confusion (6 patients dans notre étude).

### **C) Imputabilité :**

Pour l'ensemble des observations analysées, un score d'imputabilité plausible (score =2) ou vraisemblable (score =3) a été trouvé pour 93.2% effets indésirables (110 patients) respectivement pour 153 (86,4%) et 12 (6,8%) effets indésirables.

Les imputabilités vraisemblables (6.8%) sont liées à une régression du symptôme à l'arrêt du médicament, avec réapparition lors de la réadministration.

Cette analyse de l'imputabilité permet avec des éléments objectifs de l'observation, de déterminer la probabilité d'une liaison causale entre le médicament et l'effet observé. Malgré des renseignements cliniques souvent complets et une forte présomption d'un rôle iatrogène du médicament, il est parfois impossible d'obtenir un score d'imputabilité élevé (chronologie compatible mais sans réintroduction, nombreux diagnostics différentiels possibles en l'absence d'examen spécifique).

Il n'y a pas eu de score d'imputabilité égal à 0 (imputabilité exclue) ou égal à 4 (imputabilité très vraisemblable) retrouvé dans notre travail.

### **D) Facteurs de risque.**

Les circonstances de survenue des effets indésirables avec les anticholinestérasiques ou la mémantine étaient parfois l'initiation du traitement, parfois les augmentations posologiques. L'apparition d'un effet indésirable dans les premiers jours de traitement concernait 48 patients soit 39.7 % (69 effets indésirables soit 38.9%).

Un effet indésirable est apparu dans les suites immédiates d'une augmentation posologique pour 21 patients soit 17.35% (35 effets indésirables soit 19.77%).

La mauvaise tolérance initiale de ces médicaments est bien connue et explique la nécessité d'une augmentation progressive des posologies, comme rappelé précédemment (100, 101, 102, 103, 104).

Contrairement aux données de la littérature, les résultats de notre étude ne montrent pas l'existence d'une dose seuil (pour les 3 IACE comme pour la mémantine) chez certains patients, au delà de laquelle les effets secondaires apparaissent : Il n'y a pas de corrélation franche entre l'incidence et la sévérité des effets indésirables et l'augmentation des posologies dans notre analyse, excepté peut être pour les patients sous rivastigmine (11.7 % des patients sous 3 mg de rivastigmine, 12.5% sous 6mg, 19% sous 9mg et 26.6% sous 12mg ont présenté un ou plusieurs effets indésirables).

En effet, selon les résultats de la méta-analyse Cochrane concernant la galantamine, aucune efficacité supplémentaire ne semble apportée par une augmentation posologique de 16 à 32 mg par jour (111). C'est pourquoi, selon cette même méta-analyse, la posologie de 16 mg semble la meilleure en terme de bénéfice/risque.

De même pour le donépézil, la tolérance est meilleure avec 5 mg par jour qu'avec 10 mg par jour d'après la revue de la Cochrane Collaboration (108). Les auteurs soulignent que le passage à 10 mg par jour ne s'accompagne que d'un faible gain théra-

peutique pour un coût deux fois supérieur. Par conséquent, la posologie de 5 mg par jour pourrait être la meilleure option.

Pour la rivastigmine, la dose thérapeutique testée dans les essais était la dose maximale tolérée par chaque patient, comprise entre 3 et 12 mg par jour. La posologie moyenne obtenue après une période de titration était comprise entre 8,5 et 10,4 mg par jour (109). L'efficacité de posologies plus faibles n'a pas été étudiée.

En outre, nos résultats montrent un âge ayant tendance à être plus élevé chez les patients ayant présenté un effet indésirable (79.4 ans) comparé à l'âge moyen de la population de 391 patients dont ils sont issus (76.9 ans).

L'âge pourrait être un facteur de risque d'une mauvaise tolérance à ces traitements.

D'autre part notre analyse montre une « consommation » moyenne de médicament légèrement supérieure chez les patients ayant présenté un effet indésirable (4.8 médicaments par patient en moyenne contre 4.5 pour les 391 patients de la consultation).

L'importance de la polymédication pourrait être aussi un facteur de risque d'une mauvaise tolérance au traitement du fait des possibles interactions médicamenteuses qu'elle peut entraîner.

Par ailleurs, dans notre étude, les 121 patients qui ont présenté des effets indésirables, n'avaient pas plus de comorbidités que les autres (77% avaient une polypathologie versus 75.6%).

Nos résultats ne permettent pas de conclure à un risque majoré d'effets indésirables lié au nombre de comorbidités d'un patient.

On peut aussi penser que la prise en charge pluridisciplinaire gériatrique (neurologique, cardiologique...) des patients suivis en consultation diminue le risque potentiel de survenue d'effets indésirables liés à ces comorbidités.

## **IV) COMORBIDITES ET POLYMEDICATION :**

Notre étude a montré que les patients déments de type Alzheimer qui présentaient des effets indésirables imputés à leur traitement, étaient âgés, avaient de multiples coprescriptions médicamenteuses, plusieurs comorbidités et que l'influence de celles-ci dans la survenue de la iatrogénie médicamenteuse était non négligeable.

Face au vieillissement de la population et à l'augmentation de la prévalence de la démence au fil des ans (21), le prescripteur devra accentuer ses efforts pour évaluer systématiquement les patients âgés sur le plan cognitif mais aussi ses comorbidités et ses traitements médicamenteux associés.

Il devra, en plus, mieux expliquer individuellement les prescriptions et vérifier le niveau de la compréhension de la thérapeutique mise en œuvre compte-tenu du risque d'erreur d'observance chez la personne âgée atteinte de troubles cognitifs évaluée entre 25 et 75% selon les auteurs (148).

### **A) COMORBIDITÉS: (149)**

Le terme de comorbidité désigne l'ensemble des affections ou déficiences aiguës ou chroniques et les incapacités fonctionnelles en résultant se distinguant de la morbidité étudiée, soit ici de la démence.

L'état de santé de la majorité des personnes âgées se caractérise par la coexistence, chez un même individu, de multiples affections plus ou moins sévères. Certaines de ces affections peuvent résulter du vieillissement comme la cataracte ou l'ostéoporose, de séquelles de maladies anciennes, ou encore de maladies chroniques en cours d'évolution (comme les cardiopathies ischémiques, la polyarthrite rhumatoïde, les bronchopathies chroniques obstructives BPCO). Le poids de ces maladies chroniques, ou comorbidités, augmente progressivement avec l'avancée en âge.

Pour le praticien, la comorbidité est importante à prendre en compte parce qu'elle influence les processus diagnostiques, l'approche et la prise en charge thérapeutique, et enfin l'espérance de vie du patient. Les connaissances actuelles montrent que plus la comorbidité est importante, plus elle augmente le risque de perte d'autonomie fonctionnelle, d'entrée en institution et de mortalité.

La comorbidité a également une importance en termes de santé publique en augmentant les coûts des soins et des hospitalisations qui lui sont associés. (150)

L'évaluation de la polypathologie des sujets âgés a un intérêt pronostique en termes de dépendance et de mortalité et permet d'anticiper des complications responsables d'hospitalisations et de coûts importants.

Plusieurs indices ( l'indice de Charlson et le Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) ) peuvent être utilisés pour la quantification du poids des comorbidités des sujets âgés (151).

Une meilleure connaissance de l'impact des comorbidités somatiques (aigues ou chroniques) sur le profil évolutif de l'affection et sur la mortalité et des interactions entre ces comorbidités et les fonctions cognitives est essentielle. L'efficacité et la tolérance des thérapeutiques médicamenteuses (anticholinestérasiques, mémantine) dans les essais comparatifs randomisés peut être influencée par certaines comorbidités non prises en compte dans les critères d'inclusion des études. Des interventions sur ces comorbidités pourraient potentialiser les effets de ces molécules.

Dans notre étude, 77.7 % des patients ayant présenté un effet indésirable attribué aux IACE ou à la mémantine, étaient atteints de polyopathologies (au moins une maladie chronique en plus de la maladie d'Alzheimer), dont 42% d'hypertension artérielle, 4% de BPCO, 7% de diabètes entre autres (4.1 comorbidités en moyenne). L'étude prospective multicentrique de la cohorte REAL.FR concernant des patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérément sévère et vivant à domicile, a montré l'existence d'une ou plusieurs pathologies associées chez au moins 75% des patients à leur inclusion (123) : 1.4 comorbidités (+/- 1.2) par patient en moyenne. Cela laisse supposer que les patients ayant présenté un effet indésirable sous traitement ne sont pas plus atteints de comorbidités qu'une population plus générale de patients candidats à ces traitements.

En effet, 75.6% des 391 patients bénéficiant d'un traitement anti-démence dans la consultation présentaient une polyopathologie (40% d'hypertension artérielle, 4% de BPCO ou d'asthme par exemple) avec 4 comorbidités en moyenne.

Ce nombre moyen de comorbidités est plus élevé que celui de la cohorte REAL.FR. Cette différence s'explique par le fait que symptômes et pathologies sont distingués dans la morbidité déclarée des données REAL.FR : ce mode de recueil est le relevé des pathologies par organe, comme par exemple « existe-t-il une pathologie cardiovasculaire? ». Ainsi chez un même patient, une hypertension artérielle associée à une cardiopathie ischémique et à une artériopathie oblitérante des membres inférieurs sera cotée pour une seule comorbidité au lieu de 3.

Les enquêtes décennales de l'INSEE fournissent des informations sur la morbidité déclarée (152). Ainsi, en moyenne, les personnes âgées de 65 à 79 ans déclarent avoir cinq maladies ; ce nombre reste stable au-delà de 80 ans. Les femmes déclarent plus d'affections que les hommes. Il est important de souligner que les « plus âgés » ont moins de maladies car les plus « fragiles » (plus polyopathologiques) sont décédés avant eux, ce qui explique la diminution de la comorbidité relevée après 90 ans.

Plusieurs études, essentiellement anglo-saxonnes (153) ont permis d'évaluer les principales comorbidités présentées par les sujets âgés hospitalisés (de 65 à 77ans, pathologies ostéoarticulaires et oculaires exclues) : Hypertension artérielle (70 %), diabète (35 %), cardiopathie ischémique (20 %), bronchite chronique obstructive (17 %) et cancers (10 %).

Dans la population âgée hospitalisée, la plupart des études retrouvent une plus grande fréquence de pathologies cardiovasculaires et leurs complications (hypertension artérielle, cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral), suivies par les

pathologies ostéoarticulaires, le diabète, les pathologies broncho-pulmonaires (BPCO), et les cancers.

Chez la personne âgée de 73 à 89 ans en soins de suite et réadaptation les principales comorbidités sont l'hypertension artérielle (30%), la dépression (22%). (150)

Certaines maladies sont certainement sous-évaluées, comme la démence ou certains cancers dans leurs formes débutantes, dont le diagnostic repose sur une évaluation spécialisée précoce. Pour ces maladies, le diagnostic ne sera la plupart du temps réalisé qu'après un long délai après le début des troubles.

Chez les patients présentant une démence, les maladies associées sont souvent sous-évaluées en raison des difficultés diagnostiques et des troubles mnésiques. Ces malades seront souvent considérés comme « en meilleure santé » que les patients sans troubles cognitifs.

Quelques études ont tenté de comparer les comorbidités de patients âgés non déments avec celles de patients déments (153, 154).

Ainsi les principales comorbidités (pathologies ostéoarticulaires et oculaires exclues) des patients déments hospitalisés de 65 à 77 ans sont : hypertension artérielle (80 %), diabète (40 %), cardiopathie ischémique (20 %), BPCO (10 %) et cancers (8 %) (152). Concernant les patients déments suivis en hôpital de jour de 75 à 88 ans, les principales pathologies sont l'hypertension artérielle (40%), les cardiopathies ischémiques (15%), les diabètes (8%) et les cancers (7%).(151)

Après de nombreux résultats contradictoires, on peut actuellement penser que les patients déments ont autant de maladies que les autres patients.

Doraiswamy (155) a montré que les patients présentant une maladie d'Alzheimer à un stade sévère avaient même plus de maladies associées qu'aux stades moins avancés de la maladie. Dans cette étude, le nombre moyen de comorbidité par patient était de 3.3 (plus de 45 % des patients présentent des affections musculo-squelettiques, génito-urinaires et ORL, plus de 30 % des affections cardiovasculaires et plus de 25 % des affections gastro-intestinales et/ou endocrino-métaboliques).

Chez des centenaires, on trouve moins de maladies associées avec une faible fréquence de pathologies cardiovasculaires (156) : 22 % d'hypertension artérielle et 3%de cardiopathie ischémique.

L'étude de Doucet et al. sur la prescription des IACE dans une unité de court séjour gériatrique (125) a montré que les effets indésirables recueillis de façon systématique étaient nombreux (35 effets pour 26 patients sur 58) et que les prescriptions étaient parfois illogiques ou inadaptées aux antécédents des patients. L'objectif de cette étude était d'évaluer si les prescriptions d'anticholinestérasiques tenaient compte de la comorbidité et de certains risques d'interactions médicamenteuses chez 58 malades hospitalisés d'un âge moyen de 82 ans. Les anticholinestérasiques prescrits étaient respectivement à l'admission et à la sortie de l'hôpital : donépézil (n = 27 et 34), galantamine (n = 12 et 19) et rivastigmine (n = 3 et 1). Dix neuf patients recevaient une association d'anticholinestérasique et d'anticholinergique, dont un antipsychotique muscarinique 15 fois. Douze malades présentaient 16 antécédents médicaux interférant avec l'anticholinestérasique : obstacle uréthro-

prostatique, insuffisance rénale chronique et bloc auriculo-ventriculaire. Trente cinq effets indésirables, en majorité digestifs, ont été enregistrés chez 26 patients. Le traitement anticholinestérasique a été modifié chez 18 patients seulement et 5 des 19 associations d'anticholinestérasique et d'anticholinergique ont été interrompues. En conclusion, les prescriptions inappropriées d'anticholinestérasiques en rapport avec le contexte pathologique et/ou médicamenteux (anticholinergiques) semblaient fréquentes, avec une prévalence d'effets indésirables supérieure à celle des études prospectives.

Ainsi, ces multiples comorbidités et leurs traitements médicamenteux spécifiques (médicaments anticholinergiques, antiarythmiques, antihypertenseurs...) peuvent favoriser ou majorer les effets indésirables potentiels des IACE et de la mémantine prescrits à un même patient. Il est donc important pour le clinicien d'évaluer ces pathologies associées avant d'instaurer un nouveau traitement.

Dans notre étude, 16 patients (4.1%) bénéficiant d'un traitement « anti-démence » ont présenté des troubles (perte de poids, diarrhée...) attribués initialement, entre autres, aux anticholinestérasiques ou à la mémantine.

Les examens complémentaires réalisés au cours de la démarche diagnostique ont permis d'établir une autre étiologie à l'origine de ces troubles (pathologie néoplasiques, gastro-intestinales et métaboliques, iatrogénie médicamenteuse ...).

Les effets indésirables des IACE et de la mémantine les plus souvent notifiés (perte de poids, diarrhée, anorexie, agitation, confusion) correspondent à des signes et symptômes peu spécifiques d'où la multiplicité des diagnostics différentiels possibles et un risque accru de diagnostics erronés ou tardifs.

Si on s'intéresse aux diarrhées, leurs causes chez la personne âgée sont multiples : infectieuses (les plus nombreuses) et non infectieuses (médicaments, diabète, hyperthyroïdie, lymphome ...). (157)

Les pertes de poids, effets indésirables bien connus et fréquents des IACE (9.4% des 372 patients sous IACE dans notre étude, soit 35 patients), sont aussi des symptômes de multiples pathologies, néoplasiques entre autres. Le cancer chez la personne âgée est un problème important, car l'incidence des cancers augmente avec l'avancée en âge tout particulièrement après 75 ans. La moitié des cancers apparaît chez des patients de plus de 65 ans et 70 % des décès par cancer surviennent après cet âge. A l'heure actuelle 25 % des nouveaux cas annuels de cancers concernent des personnes de plus de 75 ans ce qui représente aujourd'hui environ 70 000 nouveaux cas de cancers par an en France après cet âge. (158)

Certains cancers au-delà de 75 ans sont plus fréquents que d'autres. C'est ainsi que le cancer colo-rectal devient le premier cancer de la femme âgée avant le cancer du sein dont le pic d'incidence est plus précoce, autour de 65 ans. Chez l'homme, le cancer colo-rectal arrive en deuxième position après le cancer de la prostate qui est présent pratiquement chez tous les hommes après l'âge de 85 ans. (158).

Ces effets indésirables correspondent aussi à des signes ou symptômes de la maladie d'Alzheimer (perte de poids, anorexie, agitation, confusion) et risquent de passer inaperçus.

En outre, les patients ayant une maladie d'Alzheimer ont des difficultés à mémoriser leurs troubles, à exprimer leurs plaintes et à collaborer à l'examen clinique. Mc Cormick et al. (154) ont étudié les modes d'expression des comorbidités chez des patients atteints de démence en comparaison à deux groupes contrôles appariés sur le sexe et l'âge, un groupe contrôle avec plaintes cognitives sans démence et un groupe contrôle sans plainte cognitive. Alors que leur prévalence était identique dans les trois groupes, les plaintes gastro-intestinales, articulaires en particulier étaient moins souvent rapportées dans le groupe démence. Pour ces maladies, le diagnostic ne sera la plupart du temps réalisé qu'après un long délai après le début des troubles.

Chez les patients présentant une démence, les comorbidités, aiguës (infection, globe vésical, accident vasculaire cérébral...) ou chroniques, risquent d'être sous-évaluées en raison des difficultés diagnostiques et des troubles mnésiques. Il est donc important de repérer toute manifestation ou changement révélateur de morbidité incidente par une approche systématique et d'impliquer l'aidant dans ce repérage. (149)

Ainsi la prise en charge des patients Alzheimer, l'instauration de traitements médicamenteux spécifiques, nécessitent une évaluation et un suivi pluridisciplinaire gériatrique.

## **B) POLYMEDICATION :**

La maladie d'Alzheimer, survient le plus souvent à un âge avancé (21, 121), âge où polypathologie et polymédication sont fréquentes.

Le risque d'interaction médicamenteuse est donc élevé avec leur cascade de conséquences potentiellement graves chez les patients fragiles.

Une réflexion sur de possibles interactions médicamenteuses doit être systématique lors de la prescription d'un IACE ou de la mémantine.

En 2000, une étude nationale sur la consommation médicamenteuse des sujets âgés vivant à domicile a été réalisée par l'IRDES (Institut de Recherche et de Documentation en Économie de la Santé) (159) : elle montre qu'en moyenne la consommation journalière s'établit à 3,6 médicaments par personne âgée de plus de 65 ans, et qu'elle passe de 3 médicaments différents par jour pour les 65-74 ans, à 4 pour les 75-84 ans, et environ 5 pour les 85 ans et plus. Ainsi la consommation journalière de médicaments augmenterait avec l'âge.

Dans notre étude, le nombre moyen de médicaments prescrits par jour chez un même patient était de 4.5 médicaments (âge moyen de 76.9 ans).

Le nombre moyen de médicaments pour les 121 patients ayant présenté un effet indésirable est légèrement supérieur (4.8 médicaments) mais peut s'expliquer par un âge moyen plus élevé (79.4 ans).

Ces résultats sont légèrement supérieurs aux résultats de la cohorte PAQUID, qui met en évidence 4,06 médicaments par jour en moyenne chez 3777 patients d'âge

moyen 75,4 ans vivant à domicile (124), ce qui est logique puisque les 121 patients inclus dans notre étude, ayant présenté un effet indésirable, avaient un âge moyen légèrement supérieur (79.4 ans).

Cette consommation plus importante de médicaments peut expliquer en partie la survenue d'effets indésirables consécutive à une interaction médicamenteuse.

En effet, la multiplicité des coprescriptions médicamenteuses chez un même patient augmente inévitablement le risque de iatrogénie de part les profils pharmacologiques, pharmacodynamiques et les interactions potentielles des traitements prescrits.

Dans notre étude, nous l'avons vu précédemment, une possible interaction entre un anticholinestérasique et un autre médicament a été mise en évidence pour 6 patients (fréquence de 1.53% dans les 391 patients de la consultation).

Pour un patient, il s'agissait de la survenue d'un ulcère gastrique hémorragique favorisée par l'association donépézil et acide acétylsalicylique.

Pour un deuxième patient, il s'agissait de crises d'épilepsies favorisées par l'association mémantine et donépézil.

Pour les 4 autres patients, il s'agissait d'un effet indésirable cardio-vasculaire (interaction entre un IACE et un bêta-bloquant ou inhibiteur calcique bradycardisant)

Dans notre étude, les médicaments bradycardisants (bêtabloquants, inhibiteurs calciques bradycardisants) sont en cause dans 66.6% des effets indésirables dus à une interaction médicamenteuse. Nous rappelons aussi que 38.9% (152 patients) des 391 patients inclus dans l'étude bénéficiaient d'un traitement bradycardisant à visée cardiovasculaire.

Ces chiffres montrent la grande fréquence de la coprescription IACE (et/ou mémantine) et médicament bradycardisant ainsi que la responsabilité majeure de cette association dans la survenue d'effets indésirables par interaction médicamenteuse chez le patient dément de type Alzheimer.

Dans notre analyse, la fréquence des effets indésirables dus à cette association reste faible : 4 patients sur 152 bénéficiant de cette association (dans notre cohorte de 391 patients) ont présenté un effet indésirable consécutif à cette association médicamenteuse, soit une fréquence de 2.6%.

Néanmoins, il faut rester vigilant aux risques d'interactions médicamenteuses engendrés par la multiplicité des traitements concomitants chez un même patient.

Les résultats d'une étude sur les délivrances de médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer (anticholinestérasiques et mémantine) et des médicaments associés lors de ces délivrances sont parus en 2006 (160). Cette action, relative aux médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer, s'inscrivait dans le cadre conjoint d'une demande émanant du Comité Economique des Produits de Santé et d'une action de gestion du risque du Régime Social des Indépendants (RSI). L'étude des associations médicamenteuses a porté sur 30 695 délivrances pour 11 007 consommateurs d'anticholinestérasiques (soit 0.6% des assurés du Régime Social des Indépendants) et 7 614 délivrances pour 2964 consommateurs de mémantine (soit 0.2% des assurés). La période d'étude était le 2ème trimestre 2005.

Nous allons nous attarder sur quelques unes des multiples coprescriptions relevées dans cette étude.

Les médicaments les plus associés pour les deux classes thérapeutiques de médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer étaient les antidépresseurs (35.1%), les tranquillisants (22%) et les hypnotiques (10.5%). Ces associations ne sont pas surprenantes compte-tenu de la fréquence des troubles neuropsychologiques accompagnant la Maladie d'Alzheimer.

Cette association aux antidépresseurs se faisait préférentiellement avec les antidépresseurs sérotoninergiques, plus efficaces et mieux tolérés que les autres types d'antidépresseurs, notamment imipraminiques. Ces derniers ont des effets anticholinergiques mais aussi des effets secondaires potentiellement graves : arythmie, hypotension orthostatique.

A noter que la prudence reste cependant de mise même avec les antisérotoninergiques ; en effet, que ce soit pour les anticholinestérasiques ou pour la mémantine, il existe un risque d'accumulation des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine pour certains d'entre eux qui inhibent l'iso enzyme CYP 2D6 du cytochrome 450 (notamment pour paroxétine, citalopram et fluoxétine).

De même, les benzodiazépines, quelles qu'elles soient, sont susceptibles d'aggraver les troubles cognitifs que l'on cherche à traiter par les médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer. Les demi-vies longues majorent encore plus les risques de troubles cognitifs, de vertiges et de chutes chez la personne âgée.

Dans notre étude, 21% des 391 patients inclus avaient un antidépresseur (paroxétine pour la plupart), 11 % une benzodiazépine (lorazepam ou oxazepam), mais aucun effet indésirable dû à cette association n'a été rapporté.

Les neuroleptiques aussi, ont été fréquemment retrouvés en association avec les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer (19,3 %). Cette association fréquente s'explique par la fréquence de troubles du comportement dans cette pathologie. Dans notre étude 15% des patients inclus avaient un neuroleptique (rispéridone essentiellement) et aucun n'a présenté d'effet indésirable lié à cette association.

Cette association, peu recommandée (161), n'est pas sans risque iatrogène puisque les anticholinestérasiques associés aux neuroleptiques exposent d'une part aux effets d'additions extra-pyramidaux (dystonies, dyskinésies, syndromes parkinsoniens, akathisies, dyskinésies tardives) et d'autre part à une surmortalité possible d'origine cardio-vasculaire (132).

Une augmentation de la mortalité a même été rapportée chez des patients dans plusieurs essais thérapeutiques avec la galantamine (110, 144) ; la cause a souvent été un accident vasculaire cérébral. Un risque accru d'accident vasculaire cérébral lors de l'utilisation concomitante d'IACE et de neuroleptiques n'est donc pas exclu (132).

Par ailleurs, les neuroleptiques classiques et même les antipsychotiques atypiques ont des propriétés anticholinergiques c'est à dire qu'ils aggravent le déficit cholinergique censé être corrigé par les IACE. Ils « contribuent eux-même parfois à créer une confusion ou à aggraver une démence et à accélérer le déclin cognitif » (132). De plus les neuroleptiques peuvent abaisser le seuil convulsivant des patients (162).

Les médicaments à visée cardiovasculaire ont été aussi fréquemment retrouvés.

L'association à un anticholinestérasique d'un bêtabloquant était trouvée pour environ 10% des prescriptions d'anticholinestérasiques. Les effets potentiels secondaires des IACE sont notamment la bradycardie et les troubles de la conduction myocardique. Cette association bêtabloquant - anticholinergiques, qui se retrouve donc dans une ordonnance sur dix, nécessite des précautions d'emploi rigoureuses de la part des prescripteurs.

Ces mêmes précautions d'emploi, au regard du risque de bradycardie, s'imposent également au constat de l'association dans 5,1% des prescriptions d'IACE avec des antiarythmiques et dans 3,7% avec des glucosides non cardiotoniques (digoxine).

Les antiarythmiques de classe 1 (disopyramide) et 3 (amiodarone) majorent le risque de torsades de pointe (162) : le médicament de ces classes le plus souvent prescrit avec les anticholinestérasiques est l'amiodarone (3% des prescriptions).

Par ailleurs l'amiodarone est un des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du Cytochrome 450 ; elle diminue le métabolisme du donépézil et de la galantamine, ce qui expose à l'accumulation et à l'augmentation des effets indésirables dose-dépendants.

Deux antiarythmiques inhibiteurs calciques bradycardisants (diltiazem ; vérapamil) peuvent induire, en association avec les IACE, des torsades de pointe et sont également inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome 450, donc avec les mêmes risques d'accumulation délétères des deux anticholinestérasiques susmentionnés.

Dans notre analyse, parmi les 391 patients traités par IACE et/ou mémantine, 22.3% avaient un bêtabloquant, 7.1% un inhibiteur calcique bradycardisant, 4.8% un digitalique et 4.1% de l'amiodarone. Ces pourcentages sont assez similaires à ceux de l'étude sus-citée (Il faut noter la fréquence importante dans notre étude, de l'association bêtabloquant avec un IACE et/ou la mémantine : 22.3%).

Malgré tout, nous l'avons vu précédemment dans notre étude, la fréquence d'effets indésirables liés à ces associations est basse (2.54%).

De nombreuses autres coprescriptions ont été recensées comme les médicaments à action anticholinergique (antagonistes des IACE) prescrits dans l'incontinence (oxybutynine par exemple) ou des anti-nauséeux (métoclopramide ou métopimazine).

La mémantine qui peut donner des effets indésirables neurologiques (163), était associée avec d'autres médicaments à effets dopaminergiques dans 4,1% des délivrances avec la levodopa dans l'étude du RSI (160) ; il existe un risque potentiel de majoration de l'effet dopaminergique.

La mémantine exposerait à un risque d'effet convulsivant. Ses associations avec des médicaments pouvant abaisser le seuil convulsivant sont à prendre en compte.

Les médicaments qui abaissent le seuil convulsivant sont surtout des psychotropes tels que :

- les neuroleptiques
- les antidépresseurs imipraminiques et IMAO
- les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (9.6% des coprescriptions dans l'étude du RSI et 4.3% des patients sous mémantine dans la consultation de notre étude)

A noter également que les anticholinestérasiques eux-mêmes et les atropiniques abaissent le seuil convulsivant.

Dans notre étude, 10.7% des 391 patients de la consultation avaient un traitement associant IACE et mémantine soient 68.9% des patients sous mémantine. Parmi les 7 patients qui ont présenté un effet indésirable imputé à la mémantine, 3 (42.8%) avaient aussi un IACE mais un seul effet indésirable (crise d'épilepsie) était possiblement lié à cette association (donépézil avec mémantine) .

La fréquence des crises d'épilepsie secondaires à l'association mémantine et IACE, dans notre étude, reste basse à 2.38% (1 patient).

De nombreux médicaments peuvent engendrer des effets sur la fonction rénale des patients en général et des patients âgés en particulier : ces médicaments peuvent générer, à des degrés divers, des insuffisances rénales fonctionnelles ou organiques diminuant l'excrétion rénale de la mémantine (161).

Dans l'étude du RSI les pourcentages d'associations suivants ont été relevés: 8,2 % avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion( non associés) , 7,4 % avec les diurétiques de l'anse (non associés), 5,5 % avec des antagonistes de l'angiotensine II non associés, 3,3 % avec des antagonistes de l'angiotensine II associés.

Dans notre étude, environ 10% des patients avaient un inhibiteur de l'enzyme de conversion, 4.8% un diurétique de l'anse.

Dans notre analyse, la fréquence des effets indésirables, survenus sous IACE et/ou mémantine et dus à une possible interaction médicamenteuse, est basse (1.53%) comparée à la grande fréquence des coprescriptions potentiellement à « risque » citées précédemment.

Ceci confirme l'utilité et la nécessité d'une réflexion pluridisciplinaire systématique sur de possibles interactions médicamenteuses lors de la prescription d'un IACE ou de la mémantine.

En effet, l'incidence des effets indésirables liée à ces possibles interactions médicamenteuses est en partie limitée par la prise en charge multidisciplinaire gériatrique des patients.

La multiplicité des coprescriptions chez un même patient augmente inévitablement le risque de iatrogénie de part les profils pharmacologiques, pharmacodynamiques et les interactions potentielles des traitements prescrits.

En terme épidémiologique, l'importance de la iatrogenèse, à l'origine des hospitalisations notamment, a été soulignée depuis plusieurs années.

Les pathologies iatrogènes médicamenteuses représentent entre 5 et 10 % des motifs d'hospitalisation après 65 ans et plus de 20 % après 80 ans. Ainsi Gonthier (164, 165), évaluant les motifs d'hospitalisations de patients de 70 ans et plus, a montré que 8,46 % de ces patients (82,9 ans d'âge moyen) étaient hospitalisés du fait d'un événement indésirable médicamenteux. Manesse (166), en 2000, lors d'une enquête effectuée en Hollande, évalue ce taux à 12 %.

Il semble indispensable de réévaluer ces prescriptions en s'interrogeant régulièrement sur le bien fondé de maintenir ou non certains médicaments au cours de l'évolution de la maladie afin de prévenir les effets indésirables potentiels.

### **C) UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE ET PLURIDISCIPLINAIRE.**

Les dernières recommandations professionnelles de l'HAS de mars 2008 (23) pour le diagnostic et le suivi des malades Alzheimer, insistent sur le caractère pluridisciplinaire des compétences mises en œuvre pour une meilleure prise en charge des patients tant au niveau du diagnostic qu'au niveau du suivi et de l'instauration des traitements.

Le suivi de ces malades souvent d'âge avancé, âge où polyopathie et polymédication sont fréquentes, nécessite l'intervention de professionnels d'horizons et de pratiques différentes : les 391 patients inclus dans notre étude avaient un âge moyen de 76.9 ans, 4.5 médicaments en moyenne et 4 comorbidités. Les comorbidités, la polymédication et l'âge étaient sensiblement plus importants chez les 121 patients qui ont présenté un effet indésirable.

Chez le malade dément de type Alzheimer, le vieillissement physiologique et la fréquence des comorbidités modifient le rapport bénéfice-risque des médicaments. La connaissance de ces facteurs et leur évaluation systématique sont indispensables pour améliorer la qualité de la prescription médicamenteuse. (167)  
La fréquence des effets indésirables comme nous l'avons vu précédemment est favorisée par plusieurs facteurs :

- les modifications de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des médicaments liées à l'âge, liées au vieillissement physiologique (augmentation du temps de vidange gastrique, diminution de la motilité gastro-intestinale, diminution du compartiment hydrique, augmentation de la masse grasse et diminution de la masse musculaire, diminution des protéines plasmatiques, diminution du métabolisme hépatique, diminution de la filtration glomérulaire ...)
- la polymédication (consécutives à la polyopathie) ,
- l'automédication,
- l'intrication de pathologies aiguës et chroniques chez le sujet âgé (comorbidités),
- le manque d'essais thérapeutiques chez le sujet âgé,
- la mauvaise observance thérapeutique (troubles mnésiques chez le patient Alzheimer, incapacité fonctionnelle, isolement social et familial...)

Le médecin traitant est le pivot de l'organisation des soins centrés sur le patient. Il collabore, pour le diagnostic et le suivi, avec un neurologue, un gériatre ou un psychiatre, et peut être aidé à des moments divers de l'évolution par de nombreux professionnels, y compris pour la coordination des soins.

Les traitements sont institués par un médecin spécialiste à la dose minimale et la posologie est augmentée progressivement jusqu'à la dose maximale préconisée et tolérée.

Il convient d'insister sur l'importance de l'évaluation gériatrique préalable au choix des traitements et des objectifs thérapeutiques en terme de qualité de vie du patient et de son entourage. Il est indispensable d'évaluer correctement le profil de tolérance des patients avant la mise en route d'un anticholinestérasique et/ou de la mémantine: fonction rénale, état nutritionnel, stade de la maladie et profil des troubles, maladies associées, traitements concomitants incompatibles ou illogiques d'un point de vue pharmacologique, présence ou non d'un aidant

La surveillance de l'observance et de la tolérance doit être assurée, en ayant recours éventuellement, notamment chez les personnes isolées, à un professionnel de santé. Le patient doit être revu à un mois pour une évaluation de la tolérance et un ajustement de la posologie soit par le médecin primo-prescripteur, soit par le médecin traitant ou un autre spécialiste qui assure le suivi du patient.

Le suivi par un médecin spécialiste est recommandé 6 mois après l'annonce du diagnostic ou à la fin de la titration des traitements spécifiques, puis au minimum tous les ans pour réévaluer et éventuellement ajuster le diagnostic, l'efficacité et la tolérance du traitement pharmacologique ainsi que la prise en charge.

Cette évaluation multidisciplinaire peut se faire en plusieurs temps ou être regroupée dans le cadre d'une consultation mémoire, voire d'une séance d'hôpital de jour.

L'évaluation de suivi est médicale (patient et aidants), sociale et juridique.

L'évaluation médicale comporte l'examen clinique du patient (poids, pouls, pression artérielle, recherche d'une hypotension orthostatique, état nutritionnel, appétit...) mais doit insister sur les comorbidités et la iatrogénie.

Notre étude montre bien l'importance de cette prise en charge pluridisciplinaire gériatrique.

Dans la consultation, les patients qui ont présenté des effets indésirables à leur traitement sont nombreux (30.9% des patients).

Cependant, l'approche globale gériatrique et l'attention particulière portée à la polymédication et aux comorbidités permet de limiter en partie la responsabilité de celles-ci dans la survenue d'effets indésirables: faible fréquence des effets indésirables graves (cardiovasculaires notamment : 2%), faible fréquence des effets indésirables dus à une interaction médicamenteuse (1.53%) et influence minorée des polyopathologies dans la survenue d'effets indésirables.

Toujours selon l'HAS, un suivi rapproché par le médecin traitant est nécessaire, au minimum tous les 3 mois pour réévaluer cliniquement le patient, l'observance, la tolérance et l'efficacité des traitements pharmacologiques et des interventions non médicamenteuses et surveiller attentivement toutes les comorbidités.

Cette approche gériatrique et pluridisciplinaire du patient dément de type Alzheimer en tant que patient fragile, âgé, polyopathologique, parfois limité dans l'expression de ses troubles, permettrait d'améliorer sa prise en charge et limiterait les «erreurs» diagnostiques (fréquence de 4.1% de diagnostics différentiels des effets indésirables dans notre étude).

## CONCLUSION

---

Le vieillissement démographique s'accompagne d'une augmentation de la fréquence des démences, en particulier la maladie d'Alzheimer. La prévalence de la maladie d'Alzheimer et la charge économique et sociale qu'elle fait peser sur la société en font un problème majeur de santé publique en France.

Il existe actuellement quatre médicaments indiqués spécifiquement dans cette pathologie : le donépézil, la rivastigmine et la galantamine qui sont trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la mémantine qui est un antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl D-Aspartate du glutamate.

Les effets indésirables de ces médicaments sont assez bien connus (digestifs mais aussi cardiaques, neurologiques et psychiatriques), malgré une probable sous-estimation des conséquences de leurs effets iatrogènes chez des patients âgés fragiles. La majorité des effets indésirables surviennent en début de traitement pendant la période d'adaptation posologique et sont principalement d'ordre digestif.

Les effets les plus souvent notifiés sont peu spécifiques et peuvent aussi correspondre aux signes et symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Les effets indésirables graves et théoriques (cardiovasculaires) sont peu fréquents et en l'absence d'un consensus sur le sujet, justifieront en pratique d'une réflexion approfondie avant de suspendre ou de décider d'une prescription d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de mémantine.

La maladie d'Alzheimer survient le plus souvent à un âge avancé, âge où polypathologie et polymédication sont fréquentes. La prise en charge de ces patients doit être globale, gériatrique et pluridisciplinaire.

Il convient d'insister sur l'importance de l'évaluation gériatrique préalable au choix des traitements et des objectifs thérapeutiques en terme de qualité de vie du patient et de son entourage.

En effet, il semble nécessaire d'évaluer correctement le profil de tolérance des patients avant la mise en route d'un anticholinestérasique et/ou de la mémantine: fonction rénale, état nutritionnel, stade de la maladie et profil des troubles, maladies as-

sociées, traitements concomitants incompatibles ou illogiques d'un point de vue pharmacologique, présence ou non d'un aidant.

Ces éléments devraient systématiquement accompagner l'évaluation pluridisciplinaire gériatrique et neurologique qui mène à poser cette indication thérapeutique et être régulièrement réévalués lors du suivi car cela permettrait de limiter l'incidence des effets indésirables médicamenteux entre autres.

Le risque d'effets indésirables augmente probablement avec la durée du traitement, qui par ailleurs n'empêche pas l'évolution de la pathologie avec une modification potentielle des paramètres pharmacocinétiques des patients (dénutrition, hypoprotidémie, déshydratation et insuffisance rénale).

Il est également indispensable de réévaluer les prescriptions médicamenteuses en s'interrogeant régulièrement sur le bien fondé de maintenir ou non certains médicaments au cours de l'évolution de la maladie.

L'efficacité au long cours est encore mal évaluée pour ces médicaments et reste sans doute faible puisque limitée à un effet symptomatique.

En l'absence de réel consensus concernant les traitements à long terme, les patients sont parfois traités le plus longtemps possible sans réelle réévaluation du rapport bénéfice/risque qui devrait pouvoir conduire à envisager une réduction posologique ou un arrêt du médicament.

Dans l'attente de nouvelles approches thérapeutiques, il est donc fondamental de pratiquer les règles de bonne prescription en gériatrie lorsque l'on souhaite prescrire un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ou la mémantine, en particulier avoir un objectif thérapeutique bien défini, définir la posologie la mieux adaptée au patient et évaluer l'efficacité et la tolérance pour remettre le traitement en question si le résultat n'est pas satisfaisant.

En conséquence, le choix des médicaments doit se faire avec beaucoup de soin pour maintenir la qualité de vie d'un patient atteint d'une maladie d'Alzheimer et ne pas ajouter de problèmes iatrogènes à la maladie.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- 1- ALZHEIMER A.  
Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde.  
Allgemeine Zeitschrift für psychiatrie und Psychisch-Gerichtlich-Medizine.  
1907; 64: 146-148.
- 2- ALLAIN H, BARJONET A, BERR C et al.  
Les nouveaux défis de la maladie d'Alzheimer, bilans et prospectives.  
Ouvrage collectif. Edition MEDIGONE. 2002.
- 3- HAUW JJ, ESCOUROLLE F, COLLE MA, DUYCKAERTS C.  
Neuropathology of Alzheimer's disease.  
Ann Pathol 2000; 20: 448-457
- 4- SELKOE DJ, IHARA Y, SALAZAR FJ.  
Alzheimer's disease: insolubility of partially purified paired helical filaments in sodium dodecyl sulfate and urea.  
Science 1982; 215 (4537): 1243-5.
- 5- DUYCKAERTS C, DELAERE P, HAUW JJ et al.  
Rating of the lesions in senile dementia of the Alzheimer type: concordance between laboratories. A European multicenter study under the auspices of EURAGE.  
J Neurol Sci 1990; 97 (2-3): 295-323.
- 6- SELKOE DJ.  
The cell biology of beta-amyloid precursor protein and presenilin in Alzheimer's disease.  
Trends Cell Biol 1998; 8 (11): 447-53.

- 7- GOMEZ-ISLA T, PRICE JL, MCKEEL DW JR et al.  
Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease.  
J Neurosci 1996 ; 16 (14) : 4491-500.
- 8- GREIG NH, LAHIRI DK, SAMBAMURTI K.  
Butyrylcholinesterase: an important new target in Alzheimer's disease  
Int Psychogeriatr. 2002; 14 Suppl 1: 77-91.
- 9- PERRY E, MCKEITH I, BALLARD C.  
Butyrylcholinesterase and progression of cognitive déficits in dementia with Lewy bodies.  
Neurology. 2003; 60 (11): 1852-3.
- 10- CUMMINGS JL, KAUFER D.  
Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited.  
Neurology 1996; 47 (4): 876-83.
- 11- BIERER LM, HAROUTUNIAN V, GABRIEL S et al.  
Neurochemical correlates of dementia severity in Alzheimer's disease: relative importance of the cholinergic deficits.  
J Neurochem; 64 (2): 749-60.
- 12- BELMIN J.  
Le glutamate, un neuromédiateur impliqué dans le vieillissement cérébral et la maladie d'Alzheimer.  
Revue Gériatrie 2003; 28 (6): 493-500.
- 13- DANYSZ W, PARSONS CG, MÔBIUS HJ, STÔFFLER A, QUACK G.  
Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease: A unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action.  
Neurotoxicity Res 2002; 2: 85-97.
- 14- BLISS TV, COLLINGRIDGE GL.  
A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus.  
Nature 1993; 361 (6407): 31-9.
- 15- MEGA MS, MASTERMAN DM, O'CONNOR SM et al.  
The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease.  
Arch Neurol. 1999; 56 (11): 1388-93.
- 16- LI S, MALLORY M, ALFORD M, TANAKA S, MASLIAH E.  
Glutamate transporter alterations in Alzheimer disease are possibly associated with abnormal APP expression.  
J Neuropathol Exp Neurol 1997; 56 (8): 901-11.

- 17- CACABELOS R, TAKEDA M, WINBLAD B.  
The glutamatergic System and neurodegeneration in dementia: préventive stratégies in Alzheimer's disease.  
Int J Geriatr Psychiatry 1999 ; 14 (1) : 3-47.
- 18- KORNHUBER J, WELLER M.  
Psychotogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy.  
Biol Psychiatry 1997 15; 41 (2): 135-44.
- 19- LANCELOT E, BEAL MF.  
Glutamate toxicity in chronic neurodegenerative disease.  
In: Progress in brain research. Ottersen OP, Langmoen IA, Gjersatd L (Eds). 1998, 116: 331-347.
- 20- HAUW J, DUBOIS B, VERNY M, DUYCKAERTS C.  
La maladie d'Alzheimer.  
Editions John Libbey Eurotext, 1997, 162 pages.
- 21- RAMAROSON H, HELMER C, BARBERGER-GATEAU P, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, PAQUID.  
Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les patients de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID.  
Rev Neurol 2003 ; 159 : 405-11.
- 22- HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS).  
Recommandations professionnelles. « Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées », Mars 2008.  
([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).
- 23- DARTIGUES JF.  
Epidémiologie des démences.  
2002, in Démences. C. Duyckaerts, F Pasquier, eds Doin, 5-16.
- 24- BLASS JP.  
Pathophysiology of the Alzheimer's syndrome.  
Neurology 1993 ; 43 (4 Suppl) : 25S- 38S.
- 25- HELMER C, PERES K, LETENNEUR L et al.  
Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort; prevalence and burden by severity.  
Dement Geriatr. Cogn. Disord., 2006;22(1):87-94.
- 26- LAUNER LJ, ANDERSEN K, DEWEY ME et al.  
Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses.  
Neurology. 1999, 52: 78-84.

- 27- SWAN GE, DECARLI C et al.  
Association of middle blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology.  
Neurology 1998; 51: 986-993.
- 28- FORETTE F, SEUX ML et al.  
Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe trial.  
Lancet 1998; 352: 1347-1351.
- 29- LEVY-LAHAD E, WIJSMAN EM, NEMENS E et al.  
A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1.  
Science 1995 ; 269 (5226) : 970-3
- 30- LAMBERT JC, WAVRANT-DE VRIEZE F, AMOUYEL P et al.  
Association at LRP gene locus with sporadic late-onset Alzheimer's disease.  
Lancet. 1998 ; 351 (9118) : 1787-8.
- 31- DALLONGEVILLE J.  
Apolipoprotéine E : propriétés physiologiques, polymorphisme et athérosclérose.  
Sang Thromb Vaiss 1998 ; 5 : 707-17.
- 32- AMOUYEL P.  
Apolipoprotéine E et maladie d'Alzheimer.  
Sang Thromb Vais 1998 ; 10 (5) : 281-90.
- 33- HOFMAN A, OTT A, BRETELER MM, BOTS ML et al.  
Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study.  
Lancet 1997; 349 (9046) : 151-4
- 34- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition revised.  
Washington: American Psychiatric Association. 1994.  
Traduction française par JD Guelfi et al. Paris: Masson, 1996.
- 35- MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D, STADLAN EM.  
Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.  
Neurology 1984 ; 34 (7) : 939-44.
- 36- LAURENT B, THOMAS-ANTERION C, ALLEGRI RF.  
Mémoires et démences.  
Revue Neurologique (Paris) 1998 ; 154 Suppl 2, S33-49.

- 37- GROBER E, BUSCHKE H.  
Genuine memory deficits in dementia.  
Dev Neuropsychol 1987 ; 3 : 13-36
- 38- SARAZIN M, HORNE N, DUBOIS B.  
Natural history of Alzheimer's disease and other dementing illness.  
In: Gauthier S, Cummings JL, eds.  
Alzheimer's disease and related disorders 2002; 183-198.
- 39- BADDELEY AD, BADDELEY HA, BUCKS RS ET WILCOCK GK.  
Attentional control in Alzheimer's disease.  
Brain 2001; 124: 1492-1508.
- 40- PERRY RJ, HODGES JR.  
Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review.  
Brain 1999; 122:383-404.
- 41- CARDEBAT D, AITHAMON B, PUEL M.  
Les troubles du langage dans les démences de type Alzheimer.  
In Eustache F, Agniel A (Eds.), Neuropsychologie clinique des démences:  
Evaluations et prises en charge 1995 ; 213-223. Marseille : Solal.
- 42- BLONDEL A, EUSTACHE F.  
Les troubles de l'organisation gestuelle dans la maladie d'Alzheimer.  
In Viader F, Eustache F, Lechevalier B (Eds.), Espace, gestion, action.  
Neuropsychologie des agnosies spatiales et des apraxies 2000 ; 223-253.
- 43- WILSON RS, KASZNIAK AW, BACON LD et al.  
Facial recognition memory in dementia.  
Cortex 1982; 18: 329-336.
- 44- FINKEL S, SILVA JC, COHEN G et al.  
Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus  
statement on current knowledge and implications for research and treatment.  
Int J Geriatr Psychiatry 1997 ; 12 :1060-1061.
- 45- DEROUESNE C, PIQUARD A, THIBAUT S et al.  
Les manifestations non cognitives de la maladie d'Alzheimer.  
Rev Neurol 2001; 157: 162-177.
- 46- CHUI HC, LYNESS SA, SOBEL E, SCHNEIDER LS.  
Extrapyramidal signs and psychiatric symptoms predict faster cognitive de-  
cline in Alzheimer's disease.  
Arch Neurol 1994; 51: 676-681.
- 47- VOLICER L, SMITH S, VOLICER BJ.  
Effect of seizures on progression of dementia of the Alzheimer type.  
Dementia 1995; 6:258-263.

- 48- DESGRANGES B, FAURE S, EUSTACHE F.  
L'évaluation des syndromes démentiels. In Seron X, van der Linden M (Eds.),  
Traité de neuropsychologie clinique 2000 ; Tome 1 : 317-333.
- 49- FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR.  
"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.  
J Psychiatr Res 1975; 12 (3): 189-98.
- 50- TOMBAUGH TN, MCLNTYRE NJ.  
The mini-mental state examination: a comprehensive review.  
J Am Geriatr Soc 1992 ; 40 (9) :922-35.
- 51- BRAEKHUS A, LAAKE K, ENGEDAL K.  
A low, "normal" score on the Mini-Mental State Examination predicts development of dementia after three years.  
J Am Geriatr Soc 1995 ; 43 (6) : 656-61.
- 52- DUBOIS B, TOUCHON J, PORTET F, OUSSET PJ et al.  
Les 5 mots, épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'ALZHEIMER.  
Press Med 2002; 31 (36): 1696-9.
- 53- ROSEN WG, MOHS RC, DAVIS KL.  
A new rating scale for Alzheimer's disease.  
Am J Psychiatry 1984; 141 (11): 1356-64.
- 54- SAXTON J, MCGONIGLE-GIBSON K, SWIHART A et al.  
Assessment of severely impaired patients: description and validation of a new neuropsychological test battery.  
Psychol Assess 1990; 2: 298-303.
- 55- SCHNEIDER LS, OLIN JT, DOODY RS et al.  
Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change. The Alzheimer's Disease Cooperative Study.  
Alzheimer Dis Assoc Disord 1997; 11 (Suppl 2): S22-32.
- 56- KNOPMAN DS, KNAPP MJ, GRACON SI, DAVIS CS.  
The Clinician Interview-Based Impression (CIBI): a clinician's global change rating scale in Alzheimer's disease.  
Neurology. 1994 ; 44 (12) : 2315-21.
- 57- CLEMENT JP, NASSIF RF, LEGER JM, MARCHAN F.  
Mise au point et contribution à la validation d'une version française brève de la Gériatrie dépression scale de Yesavage.  
L'encéphale 1997; XXIII: 91-99.

- 58- CUMMINGS JL, MEGA M, GRAY K et al.  
The Neuropsychiatry Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia.  
Neurology 1994; 44 (12): 2308-14.
- 59- ROBERT PH, MEDECIN I, VINCENT S et al.  
L'inventaire neuropsychiatrique: validation de la version française d'un instrument destiné à évaluer les troubles du comportement chez le sujet dement.  
L'Année Gériatrique 1998, 5 : 63-86.
- 60- LAWTON MP, BRODY EM.  
Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living.  
Gerontologist 1969; 9 (3): 179-86.
- 61- MORRIS JC.  
The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules.  
Neurology 1993; 43 (11): 2412-4.
- 62- Agency for Health Care Policy and Research.  
Recognition and initial assessment of Alzheimer's disease and related dementias.  
Rockville (MD): AHCPR; 1996.).
- 63- GROBER E, BUSCHKE H.  
Genuine memory deficits in dementia.  
Develop Neuropsychology 1987; 3: 13-36.) et le California Verbal Learning Test (Delis DC, Kramer JH, Kaplan E et al. The California Verbal Learning Test.  
Research edition. Psychological Corporation, New York, 1987).
- 64- WECHSLER D.  
Echelle clinique de mémoire (forme révisée) (éd. française)  
Centre de Psychologie Appliquée, Paris, 1991
- 65- RICHARDS SS, HENDRIE HC.  
Diagnosis, management, and treatment of Alzheimer disease: a guide for the internist.  
Arch Intern Med 1999; 159 (8): 789-98.
- 66- MCKEITH IG, GALASKO D, KOSAKA K et al.  
Consensus guidelines for the clinical and pathologie diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop.  
Neurology 1996; 47 (5): 1113-24.

- 67- LUND AND MANCHESTER GROUPS.  
Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia.  
J Neurol Neurosurg Psychiatr 1994 ; 57 (4) : 416-8.
- 68- LITVAN I, AGID Y, CALNE D et al.  
Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop.  
Neurology 1996; 47:1-9
- 69- SANO M, ERNESTO C, THOMAS RG et al.  
A controlled trial of selegiline, alphatocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Coopérative Study.  
N Engl J Med 1997; 336 (17): 1216-22.
- 70- RIGAUD AS, ANDRE B, VELLAS BET al.  
Traitement estroprogestatif en association à la rivastigmine chez des femmes ménopausées atteintes de la maladie d'Alzheimer.  
Presse Méd 2003 ; 32 (35) : 1649-54.
- 71- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products-Committee for Proprietary Medicinal Products.  
Note for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease. Septembre 1997.
- 72- GRUTZENDLER J, MORRIS JC.  
Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease.  
Drugs 2001; 61 (1): 41-52.
- 73- VANDENBERG C et al.  
Cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease in the elderly.  
Drugs and Aging 2000; 16 (2): 123-138.
- 74- GILLETTE-GUYONNET S, NOURHASHEMI F, ANDRIEU S et al.  
REAL.FR Group.  
The REALFR research program on Alzheimer's disease and its management: methods and preliminary results.  
J Nutr Health Aging. 2003; 7 (2): 91-6.
- 75- BRYSON HM, BENFIELD P.  
DONEPEZIL.  
Drugs Aging 1997; 10 (3) : 234-9.
- 76- ENZ A, AMSTUTZ R, BODDEKE H ET AL.  
Brain selective inhibition of acetylcholinesterase: a novel approach to therapy for Alzheimer's disease.  
Prog Brain Res 1993; 98 : 431-8.

- 77- ROGERS SL, DOODY RS, PRATT RD, IENI JR.  
Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study.  
Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10 (3) : 195-203.
- 78- DORAISWAMY PM, KRISHNAN KR, ANAND R et al.  
Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sustained benefits?  
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002; 26 (4): 705-12.
- 79- FARLOW M, ANAND R, MESSINA J JR, HARTMAN R, VEACH J.  
A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease.  
Eur Neurol 2000; 44 (4): 236-41.
- 80- ROSLER M, ANAND R, CICIN-SAIN A ET AL.  
Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial.  
BMJ 1999; 318 (7184): 633-8.
- 81- WILCOCK GK, LILIENTHAL S, GAENS E.  
Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial.  
Galantamine International-1 Study Group.  
BMJ 2000; 321 (7274): 1445-9.
- 82- MARCUSSON J, BULLOCK R, GAUTHIER SET al.  
Galantamine demonstrates efficacy and safety in elderly patients with Alzheimer's disease.  
Alzheimer Dis Assoc Disord. 2003; 17 (Suppl 3): S86-91.
- 83- RASKIND MA, PESKIND ER, TRUYEN L, KERSHAW P, DAMARAJU CV.  
The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial.  
Arch Neurol 2004; 61 (2): 252-6.
- 84- ALBUQUERQUE EX, ALKONDON M, PEREIRA EF et al.  
Properties of neuronal nicotinic acetylcholine receptors: pharmacological characterization and modulation of synaptic function.  
J Pharmacol Exp Ther 1997; 280 (3): 1117-36.
- 85- JAIN KK.  
Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia.  
Expert Opin Investig Drugs 2000; 9 (6): 1397-406.

- 86- PARSONS CG, DANYSZ W, QUACK G.  
Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist-a review of preclinical data.  
Neuropharmacology 1999; 38 (6): 735-67.
- 87- DANYSZ W, PARSONS CG, MÔBIUS HJ, STÔFFLER A, QUACK G.  
Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease: A unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action.  
Neurotoxicity Res 2002; 2: 85-97.
- 88- FRANKIEWICZ T, PARSONS CG.  
Memantine restores long term potentiation impaired by tonic N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor activation following reduction of Mg<sup>2+</sup> in hippocampal slices.  
Neuropharmacolog 1999 ; 38 (9) : 1253-9.
- 89- TARIOT PN, FARLOW MR, GROSSBERG GT et al. for the Memantine Study Group.  
Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial.  
JAMA 2004; 291: 317-24.
- 90- MACKENZIE IR, MUNOZ DG.  
Non steroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer-type pathology in aging.  
Neurology 1998 ; 50 (4) : 986-90
- 91- TANG MX, JACOBS D, STERN Y et al.  
Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease.  
Lancet 1996 ; 348 (9025) : 429-32.
- 92- SHUMAKER SA, LEGAULT C, KULLER L, RAPP SR, THAÏ L et al.  
Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: Women's Health Initiative Memory Study.  
JAMA. 2004; 291: 2947-58.
- 93- LYKETSOS CG, SHEPPARD JM, STEELE CD et al.  
Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the Depression in Alzheimer's Disease study.  
Am J Psychiatry 2000; 157 (10): 1686-9.

- 94- SUH D, ARCONA STEPHEN, THOMAS S et al.  
Risk of antipsychotic drug use in patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine.  
Drugs Aging 2004 ; 21 (6): 395-403.
- 95- LEBERT F, PASQUIER F.  
Traitement médical des manifestations psychiatriques et comportementales de la maladie d'Alzheimer.  
Rev Neurol 2003; 159: 825-30.
- 96- DE DEYN PP, RABHERU K, RASMUSSEN A et al.  
A randomized trial of risperdone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia.  
Neurology 1999; 53: 946-955.
- 97- CLARK WS, STREET JS, FELDMAN PD, BREIER A.  
The effects of olanzapine in reducing the emergence of psychosis among nursing home patients with Alzheimer's disease.  
J Clin Psychiatry 2001; 62: 34-40.
- 98- TARIOT PN, ERB, PODGORSKI CA.  
Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia.  
Am J Psychiatry 1998;155: 54-61
- 99- BADDELEY AD (1986).  
Working Memory  
Oxford:Oxford University Press. (1986).
- 100- Dictionnaire Vidal® 2008. Ed Vidal.  
Disponible sur le site <http://www.vidal.fr/>.
- 101- Documentation fournie par le laboratoire EISAI S.A.  
Résumé des caractéristiques du produit du Donépézil (Aricept®), octobre 2007.  
Laboratoire EISAI Tour Manhattan 5/6, place de l'Iris. 92095 Paris-La Défense 2.
- 102- Documentation fournie par le laboratoire NOVARTIS PHARMA.  
Résumé des caractéristiques du produit de la Rivastigmine (Exelon®), octobre 2007.  
Novartis Pharma SAS 2-4, rue Lionel-Terray. 92500 Rueil-Malmaison.
- 103- Documentation fournie par le laboratoire JANSSEN CILAG.  
Résumé des caractéristiques du produit de la galantamine (Reminyl®), mars 2008.  
JANSSEN-CILAG 1, rue Camille-Desmoulins. TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux cdx 9 .

- 104- Documentation fournie par le laboratoire LUNDBECK .  
Résumé des caractéristiques du produit de la mémantine (Ebixa®), 2007.  
LUNDBECK SAS 37, av Pierre Ier-de-Serbie. 75008 Paris.
- 105- ALLAIN P.  
Acétylcholine, acétylcholinomimétiques.  
« Les médicaments » CdM Editions 2004: 64-69.
- 106- CRISMON ML.  
Pharmacokinetics and drug interactions of cholinesterase inhibitors administered in Alzheimer's disease.  
Pharmacotherapy 1998;18: 47-54.
- 107- GAUTHIER S.  
Cholinergic adverse effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: epidemiology and management.  
Drugs Aging 2001; 18:853-62.
- 108- BIRKS J, HARVEY RJ.  
Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease (review).  
The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 1.
- 109- BIRKS J, GRIMLEY EVANS J, IAKOVIDOU V, TSOLAKI M.  
Rivastigmine for Alzheimer's disease (review).  
The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; Issue 4.
- 110- FRIOCOURT P., GEFFROY C.  
Effets cardiovasculaires des médicaments non cardiovasculaires chez le sujet âgé.  
Neurologie - Psychiatrie – Gériatrie, avril 2007: 18-29.
- 111- LOY C, SCHNEIDER L.  
Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (review).  
The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 1.
- 112- BULLOCK R, TOUCHON J, BERGMAN H et al.  
Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period.  
Curr Med Res Opin 2005; 21(8): 1317-27.
- 113- LANCTÔT KL, HERRMANN N, YAU KK et al.  
Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis.  
CMAJ 2003; 169(6): 557-64.
- 114- BIRKS J.  
Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (review).  
The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 1.

- 115- AURIACOMBE S, PERE JJ, LORIA-KANZA Y, VELLAS B.  
Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil.  
Curr Med Res Opin 2002; 18 :129-38.
- 116- AREOSA SA, SHERRIFF F, MCSHANE R.  
Memantine for dementia.  
Cochrane Database Systematic Reviews 2005.
- 117- ROSSOM R, ADITYANJEE, DYSKEN M.  
Efficacy and tolerability of memantine in the treatment of dementia.  
Am J Geriatr Pharmacother 2004; 2 : 303-12.
- 118- BEGAUD B, EVREUX JC, JOUGLARD J, LAGIER G.  
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France.  
Thérapie 1985 ; 40 : 111-8.1.
- 119- KADUSZKIEWICZ H, ZIMMERMANN T, BECK-BORNHOLDT HP et al.  
Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials.  
Br Med J 2005; 331: 321-7.
- 120- HAS.  
« Quelle place pour les médicaments anti-Alzheimer dans la prise en charge des patients ? »  
Août 2007. ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).
- 121- HAS.  
« La réévaluation des médicaments anti-Alzheimer. »  
Septembre 2007. ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).
- 122- CORTES F, GILLETTE-GUYONNET S, NOURHASHEMI F et al.  
Recent data on the natural history of Alzheimer's disease: results from the REAL.FR Study.  
J Nutr Health Aging 2005;9: 86-93.
- 123- ARTAZ MA, BODDAERT J, HERICHE-TAILLANDIER E et al.  
Comorbidités et maladie d'Alzheimer : données à l'inclusion de la cohorte gériatrique REAL.FR.  
Rev Med Int 2006; 27: 91-7.
- 124- SALLES-MONTAUDON N, FOURRIER A, DARTIGUES JF et al.  
Evolution des traitements médicamenteux des personnes âgées vivant à domicile.  
Rev Med Int 2000 ; 21 : 664-71.

- 125- DOUCET J, KALIMOUTOU S, CHEDRU C et al.  
Les prescriptions de médicaments anticholinestérasiques sont-elles adaptées au contexte médical au cours de la démence de type Alzheimer ?  
Thérapie 2006 ; 61: 23-27.
- 126- WILKINSON DG, PASSMORE AP, BULLOCK R et al.  
A multinational, randomized, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease.  
Intern J Clin Pract 2002 ; 56 : 441-6.
- 127- SELTZER B, ZOLNOUNI P, NUNEZ M et al.  
Donepezil 402 Study group. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer's disease.  
Arch Neurol 2004; 61: 1852-6.
- 128- NORDBERG A, SVENSSON AL.  
Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. A comparison of tolerability and pharmacology.  
Drug Saf 1998; 19: 465-80.
- 129- TARIOT PN, SOLOMON PR, MORRIS JC et al.  
A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group.  
Neurology 2000; 54 (12): 2269-76.
- 130- PEARSON VE.  
Galantamine: a new alzheimer drug with a past life.  
Ann Pharmacother 2001, 35: 1406-13.
- 131- RASKIND MA, PESKIND ER, WESSEL T, YUAN W.  
Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group.  
Neurology 2000; 54(12):2261-8.
- 132- « Médicaments anti-Alzheimer : des effets indésirables graves parfois mortels »  
Rev Prescrire 2007 ; 27 (289) : 828.
- 133- DE LA GASTINE B, MOSQUET B, COQUEREL A.  
Evaluation de la tolérance des traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer : analyse des notifications adressées aux centres régionaux de pharmacovigilance du Nord Ouest de la France.  
La Revue de Gériatrie, 2007 ; 18(32) : 575-584.
- 134- INGLIS F.  
The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia.  
Int J Clin Pract Suppl 2002; (127): 45-63.

- 135- FERRERI F, AGBOKOU C, GAUTHIER S.  
Effets cardio-vasculaires des inhibiteurs de la cholinestérase dans la maladie d'Alzheimer.  
Rev Neurol (Paris) 2007 ; 163 : 10, 968-974.
- 136- World Health Organization (WHO).  
Cholinesterase inhibitors and cardiac arrhythmias.  
WHO Drug Information – Safety and efficacy issues 2004; 18: 273-4.
- 137- BORDIER P, GARRIGUE S, LANUSSE S et al.  
Cardiovascular effects and risk of syncope related to donepezil in patients with Alzheimer's disease.  
CNS Drugs 2006; 20: 411-7.
- 138- BREMBILLA-PERROT B, REGENT MC, HANESSE B et al.  
Troubles de la conduction auriculoventriculaire paroxystiques liés à la prise d'un anticholinestérasique.  
Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux 2004 ; 97: 1265-7.
- 139- LEENTJENS AF, KRAGTEN JA.  
Complete atrioventricular block during galantamine therapy.  
Ned Tijdschr Geneesk 2006; 150: 563-6.
- 140- MORGANROTH J, GRAHAM S, HARTMAN R et al.  
Electrocardiographic effects of rivastigmine.  
J Clin Pharmacol 2002; 42: 558-68.
- 141- PAKRASI S, MUKAETOVA-LADINSKA EB, MCKEITH IG, O'BRIEN JT  
Clinical predictors of response to Acetyl Cholinesterase Inhibitors: experience from routine clinical use in Newcastle.  
Int J Geriatr Psychiatry 2003; 18: 879-86.
- 142- WALSH E, DOURISH J.  
Prolonged QT interval with rivastigmine.  
Br J Psychiatry 2002; 180: 466.
- 143- MASUDA Y.  
Cardiac effect of cholinesterase inhibitors used in Alzheimer's disease from basic research to bedside.  
Curr Alzheimer Res 2004; 1: 315-21.
- 144- Collectif. Maladie d'Alzheimer.  
« gare aux interactions avec les anticholinestérasiques ».  
Prescrire 2006 ; 26 : 111-115.
- 145- BORDIER P, LANUSSE S, GARRIGUE S et al.  
Causes of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil.  
Drugs Aging 2005, 22:687-94

- 146- GAUTHIER S.  
Managing discontinuation syndrome in patients with dementia.  
J PsychiatryNeurosci 2006; 31: 72.
- 147- ROWLAND J, RIGBY J., HARPER A. et al.  
Cardiovascular monitoring with acetylcholinesterase inhibitors: a clinical protocol .  
Advances in Psychiatric Treatment (2007), vol. 13, 178–184
- 148- MADDIGAN SL, FARRIS KB, KEATING N et al.  
Predictors of older adults' capacity for medication management in a self-medication program: a retrospective chart review.  
J Aging Health 2003; 15 :332-52.
- 149- JEANDEL C.  
Maladie d'Alzheimer et comorbidités somatiques en EHPAD.  
[www.gerosante.fr/IMG/pdf/ma-co-morbidites.pdf](http://www.gerosante.fr/IMG/pdf/ma-co-morbidites.pdf)
- 150- HARBOUN M.  
Épidémiologie des comorbidités chez les personnes âgées.  
NPG 2007 ; 7 (37) : 11-13.
- 151- CHARLSON ME, POMPEI P, ALES KL, MACKENZIE CR.  
A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.  
J Chronic Dis 1987; 40 : 373-83.
- 152- BOCOGNAMO A, DUMESNIL S, FREROT L et al.  
Santé, soins et protection sociale en 1998.  
Paris : CREDES éditions, 1999.
- 153- SCHUBERT CC, BOUSTANI M, CALLAHAN CM et al.  
Comorbidity profile of dementia patients in primary care: are they sicker?  
J Am Geriatr Soc 2006 ; 54 : 104-9.
- 154- MCCORMICK WC, KUKULL WA, VAN BELLE G et al.  
Symptom patterns and comorbidity in the early stages of Alzheimer's disease.  
J Am Geriatr Soc 1994 ; 42 : 517-21.
- 155- DORAISWAMY P, LEON J, CUMMINGS JL et al.  
Prevalence and impact of medical comorbidity in Alzheimer's disease.  
J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002 ; 57: 173-7.
- 156- SCHOENHOFEN EA, WYSZYNSKI DF, ANDERSEN S et al.  
Characteristics of 32 supercentenarians.  
J Am Geriatr Soc 2006 ; 54 : 1237-40.

- 157- ADIGA GU, DHARMARAJAN TS , PITCHUMONI CS.  
Diarrhea in older adults.  
Practical gastroenterology, 2005: 63-82.
- 158- REMONTET L, ESTEVE J, BOUVIER AM et al.  
Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000.  
Rev Epidemiol Sante Publique 2003; 51: 3-30.
- 159- SERMET C.  
Enquête santé et protection sociale du CREDES (devenu IRDES), des données de remboursements de la sécurité sociale et de l'enquête permanente sur la prescription médicale, 2000.
- 160- BLUM-BOISGARD C, ULMANN P.  
Médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer.  
Régime social des indépendants. Septembre 2007. ([www.le-rsi.fr](http://www.le-rsi.fr))
- 161- Personnes âgées démentes : moins de neuroleptiques.  
Prescrire. Avril 2007. Tome 27 ; n° 282: 293.
- 162- Interactions Médicamenteuses-Comprendre et Décider.  
Supplément Prescrire - Edition 2006 n°270.
- 163- Mémantine (Ebixa) ; une évaluation médiocre et un intérêt incertain dans la maladie d'Alzheimer.  
Prescrire juillet août 2003 – Tome 23 n° 241: 485-488.
- 164- GONTHIER R, CATHEBRAS P, DELHOMME M et al.  
Iatrogénèse médicamenteuse à l'origine d'une hospitalisation après 70 ans.  
Rev Med Interne 1994; 15 (suppl 3): 343.
- 165- LESOURD B, MATHIEU AM, ANKRI J et al.  
Iatrogénie médicamenteuse hospitalière évitable et personnes âgées.  
Revue de la littérature. Ann Med Interne 2002; 153 : 13-20.
- 166- MANNESSE CK, DERKX FH, DE RIDDER MA et al.  
Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients.  
Age Ageing 2000; 29:35-9.
- 167- LEGRAIN S, LACAÏLLE S.  
Prescription médicamenteuse du sujet âgé.  
EMC-Médecine 2 (2005) : 127-136.

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

AMM	Autorisation de mise sur le marché
CAT	Choline acétyltransférase
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
ECG	Electrocardiogramme
HAS	Haute Autorité de Santé
IACE	Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
MA	Maladie d'Alzheimer
MMS	Mini Mental State
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NYHA	New York Heart Association
PAQUID	QUID des personnes âgées
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
REAL-FR	Réseau sur la maladie d'Alzheimer français
SCPD	Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence
U.S.S.R.	Unité de Soins de Suite et de Réadaptation

VU

NANCY, le 21 août 2008  
Le Président de Thèse

**Professeur A. BENETOS**

NANCY, le 2 septembre 2008  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 4 septembre 2008

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

**Professeur J.P. FINANCE**



---

## RESUME DE LA THESE

**Objectifs** : Analyse de la tolérance des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine chez 391 patients âgés de 55 à 95 ans suivis en consultation mémoire au Centre Hospitalier de Saint Nicolas de Port entre janvier 2001 et décembre 2007.

Comparaison aux données de la littérature et discussion des recommandations actuelles.

**Méthode** : Etude rétrospective de 391 dossiers de consultation de patients déments de type Alzheimer traités par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et/ou mémantine.

**Résultats** : 177 effets indésirables ont été recensés pour 121 patients d'âge moyen 79.4 ans soit 30.9% des patients.

Il y avait 66.1% de femmes et 33.9% d'hommes.

Ces patients avaient un profil sensiblement différent de la population dont ils étaient issus : plus âgés (79.4 ans versus 76.9 ans en moyenne), ils recevaient plus de médicaments (4.8 médicaments versus 4.5 en moyenne). Cependant, ils n'avaient pas plus de comorbidités (4.1 versus 4 en moyenne).

Les principaux effets indésirables étaient digestifs à 42.9%, psychiatriques à 10.2%, neurologiques à 9%, cardiaques à 6.2%. Les pertes de poids représentaient 19.8 % des effets indésirables.

La fréquence des effets indésirables graves, cardiovasculaires notamment, a été basse (3.3% des 391 patients).

Le donépézil était le plus souvent en cause (63 patients) et la galantamine a été le traitement le mieux toléré (13 patients).

**Conclusion** : La maladie d'Alzheimer survient le plus souvent à un âge avancé, âge où polypathologie et polymédication sont fréquentes.

La prise en charge des patients, l'instauration de traitements médicamenteux spécifiques aux effets indésirables bien connus (digestifs mais aussi cardiaques, neurologiques et psychiatriques), nécessitent une évaluation et un suivi pluridisciplinaire gériatriques.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Adverse effects of specific drug treatments of Alzheimer's disease.

Retrospective study of a series of 391 patients in a specialized memory consultation.

---

## THESE MEDECINE GENERALE, ANNEE 2008

---

## MOTS CLEFS

Donépézil – Rivastigmine – Galantamine – Mémantine – Effets indésirables des médicaments

Traitements de la maladie d'Alzheimer – Consultation mémoire

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

**Faculté de médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex