



Maladie d'Alzheimer: Perspectives thérapeutiques

Pr. F. BLANCHARD (CHU de REIMS)

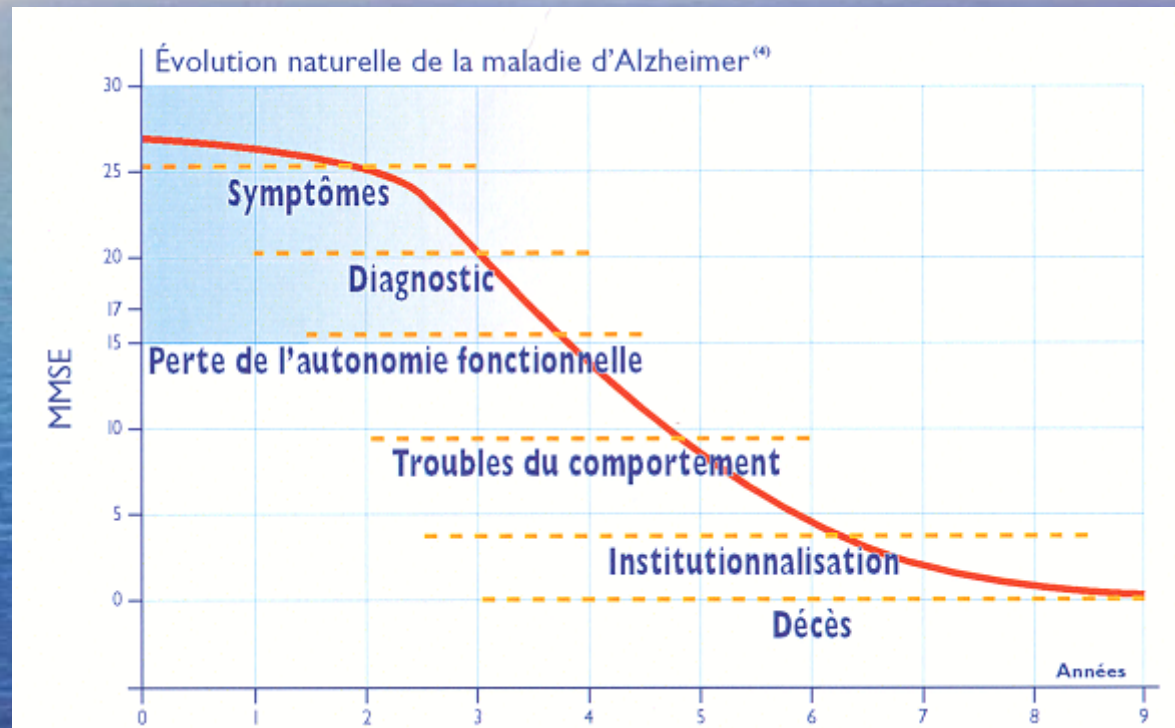
Pr. S. BAKCHINE (CHU de REIMS)

Pr. J-L. NOVELLA (CHU de REIMS)

Plan

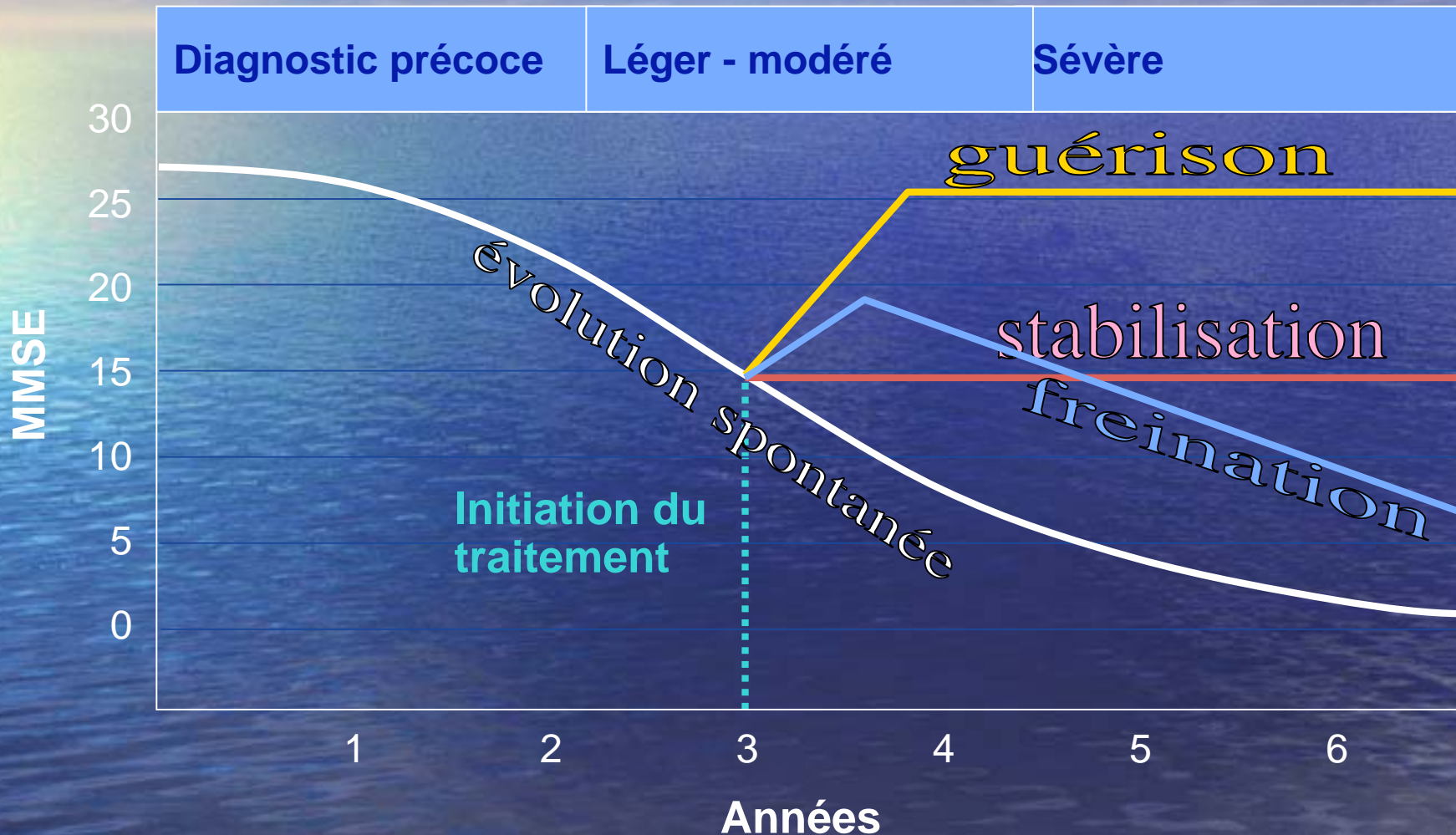
- traitements symptomatiques
- traitements à visée préventive
- troubles du comportement
- impact physiopathologique ?

Evolution naturelle de la maladie d'Alzheimer



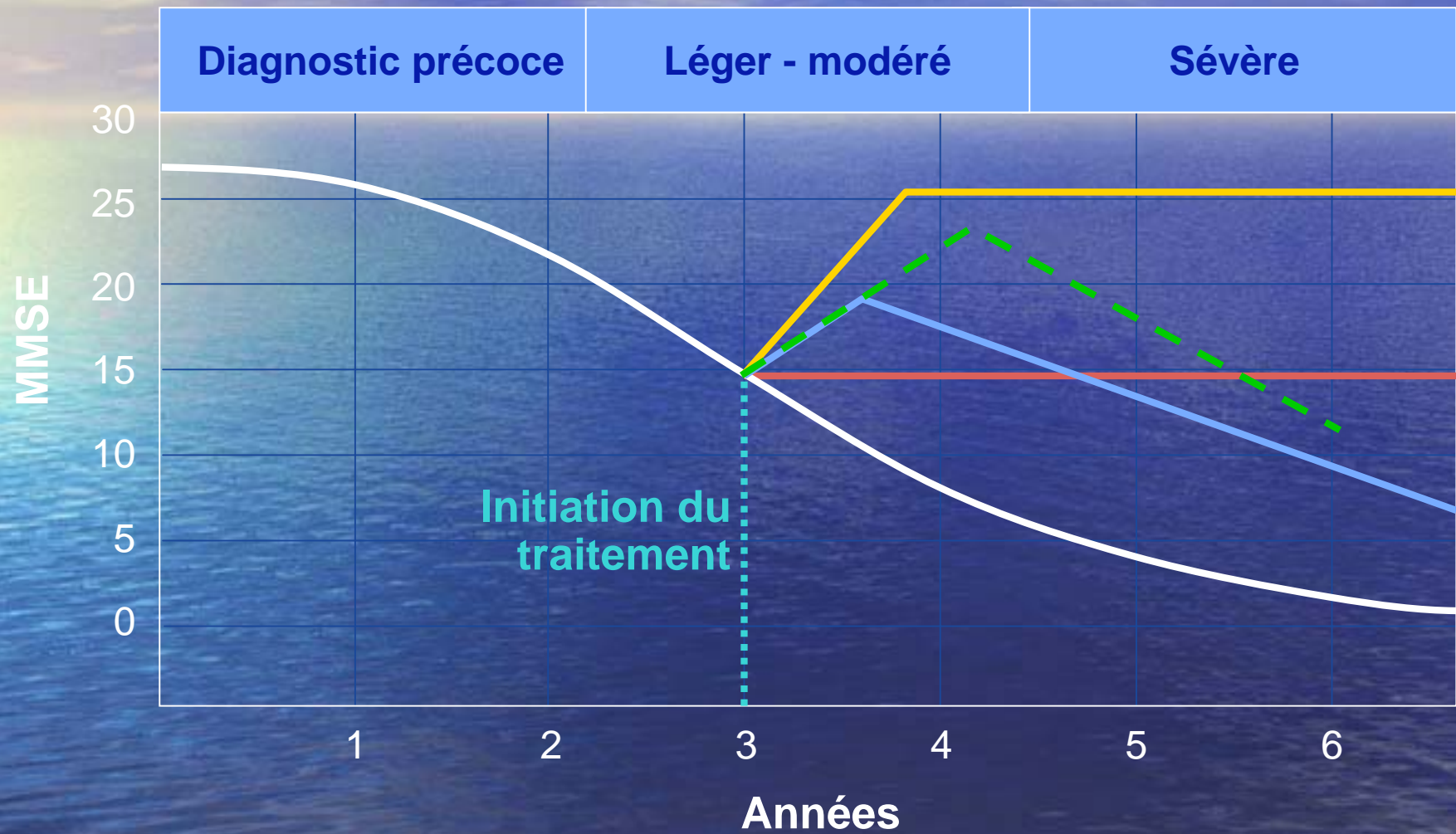
D'après Feldman H et al. Symptomatic treatments for Alzheimer's disease. In: Clinical diagnosis and Management of Alzheimer's disease. Gauthier S ed; Martin Dunitz, Londres, 1999: 249-62

MA: quelle réponse possible aux traitements



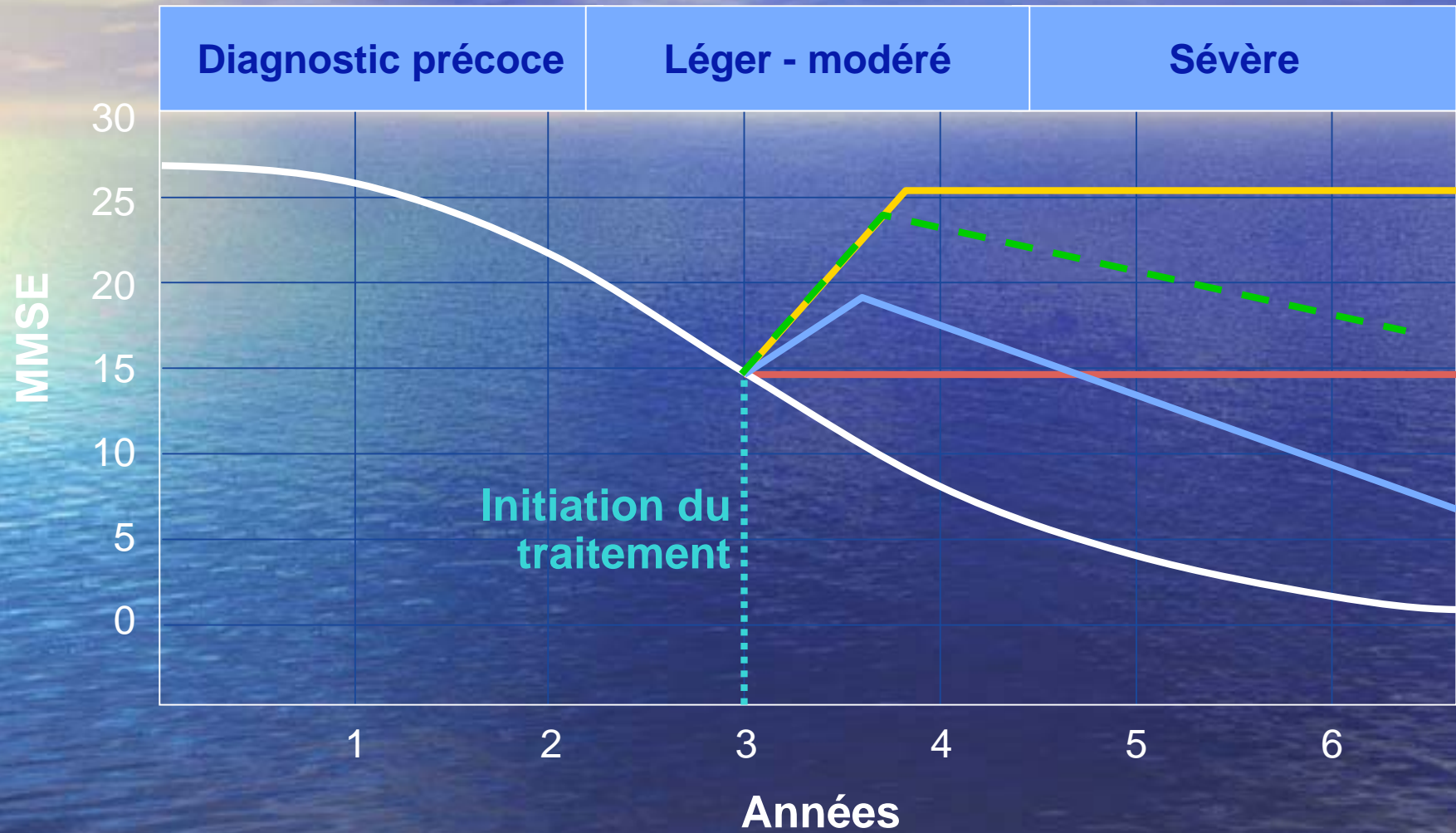
Hypothèse de combinaison thérapeutique

Effet symptomatique



Hypothèse de combinaison thérapeutique

Neuroprotection



Maladie d'Alzheimer - Traitements médicamenteux

Différentes approches

- La voie des neuro-transmetteurs
- La voie de la dégénérescence neuronale
- La voie de la circulation cérébrale
- La voie hormonale
- La voie de l'inflammation
- La voie immunologique

La voie des neurotransmetteurs

Pour chaque synapse inter-neuronale
⇒ Un type de neurotransmetteur

Baisse progressive
de la transmission cholinergique
corrélée au nombre de plaques séniles

Base antérieure du cerveau
et cortex pariétal, frontal, temporal

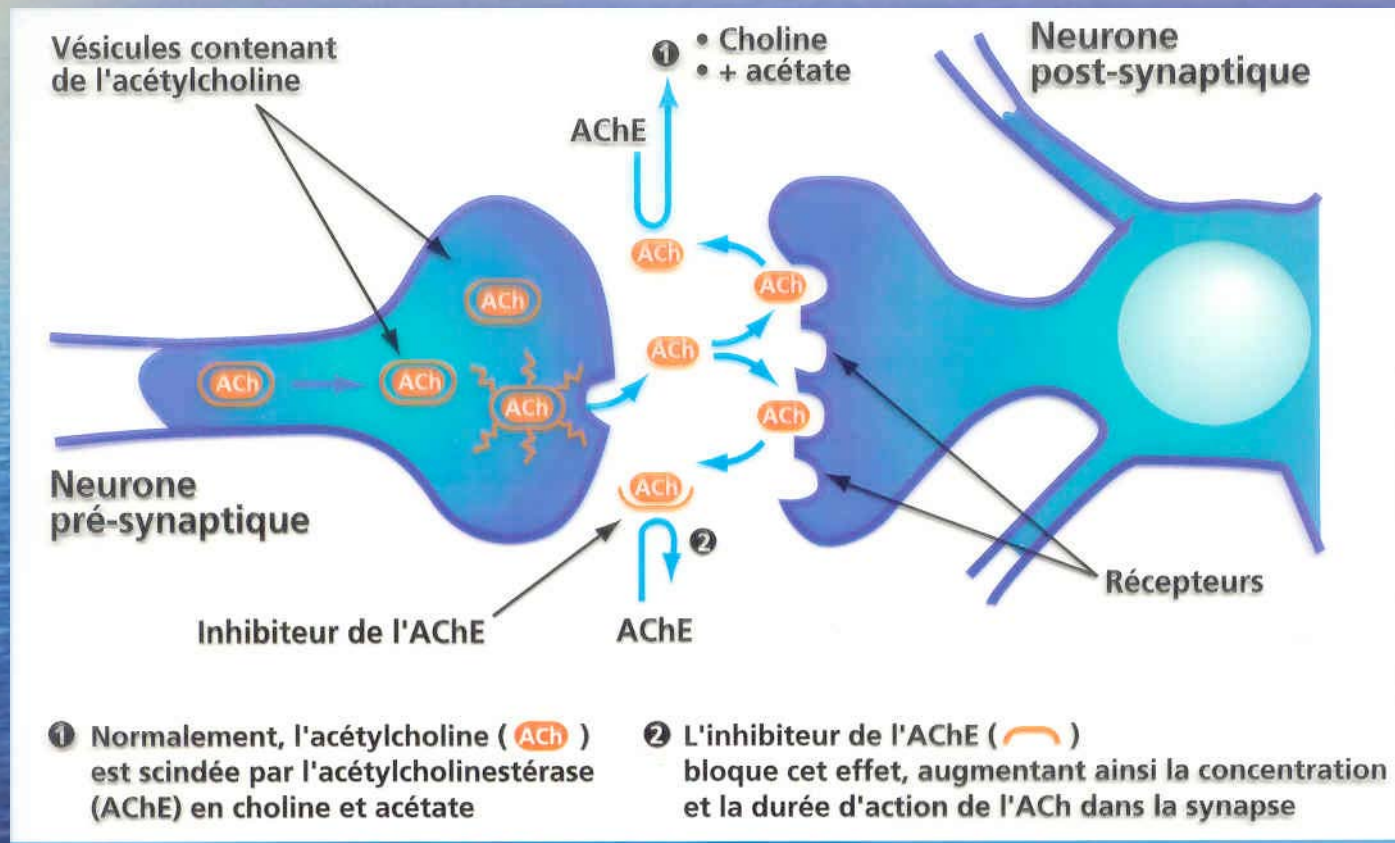
Hypotheses Cholinergique

- Rôle
 - Acetylcholine (ACh) est un neurotransmetteur important dans les régions cérébrales impliquées dans mémoire
- Impact
 - ↘ ACh dans l'Alzheimer est corrélée avec le déclin mnésique
- Traitement
 - La Majoration de la fonction cholinergique peut stabiliser ou améliorer la fonction cognitive et peut améliorer la capacité à réaliser les AVQ

Hypotheses Cholinergique

- **Le déficit Cholinergique contribue au déclin cognitif /AD**
- **Il peut contribuer aux symptômes comportementaux**
 - **Agitation**
 - **Apathie-indifférence**
 - **Désinhibition**
 - **Comportement moteur anormal**

Mode d'action des anticholinestérasique



Développement Inhibiteur Acetylcholinesterase



La voie des neurotransmetteurs

- ✓ Ralentir la dégradation des neurotransmetteurs
Inhibiteurs de la cholinestérase

3 Groupes principaux :

- ➔ Inhibiteurs réversibles

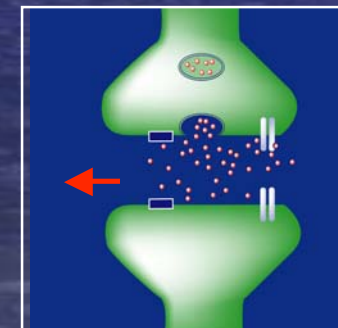
 - Tacrine
 - Velnacrine
 - Donepezil
 - Galantamine

- ➔ Inhibiteurs réversibles lents (carbamate)

 - Physostigmine
 - Heptastigmine
 - Rivastigmine

- ➔ Inhibiteurs irréversibles

 - Métrifonate



Traitements symptomatiques

- Agents Cholinergiques

- Cholinesterase inhibiteurs

- Tacrine (Cognex[®]) *
 - Donepezil (Aricept[®]) *
 - Rivagstimine (Exelon[®]) *
 - Galantamine (Reminyl[®]) *
 - Metrifonate[°]

- Agonistes muscariniques

- Milameline[°]
 - Xanomeline[°]

- Agents non Cholinergiques

- Propentofylline[°]

- Mémantine (Ebixa[®]) *

- Estrogènes (?)

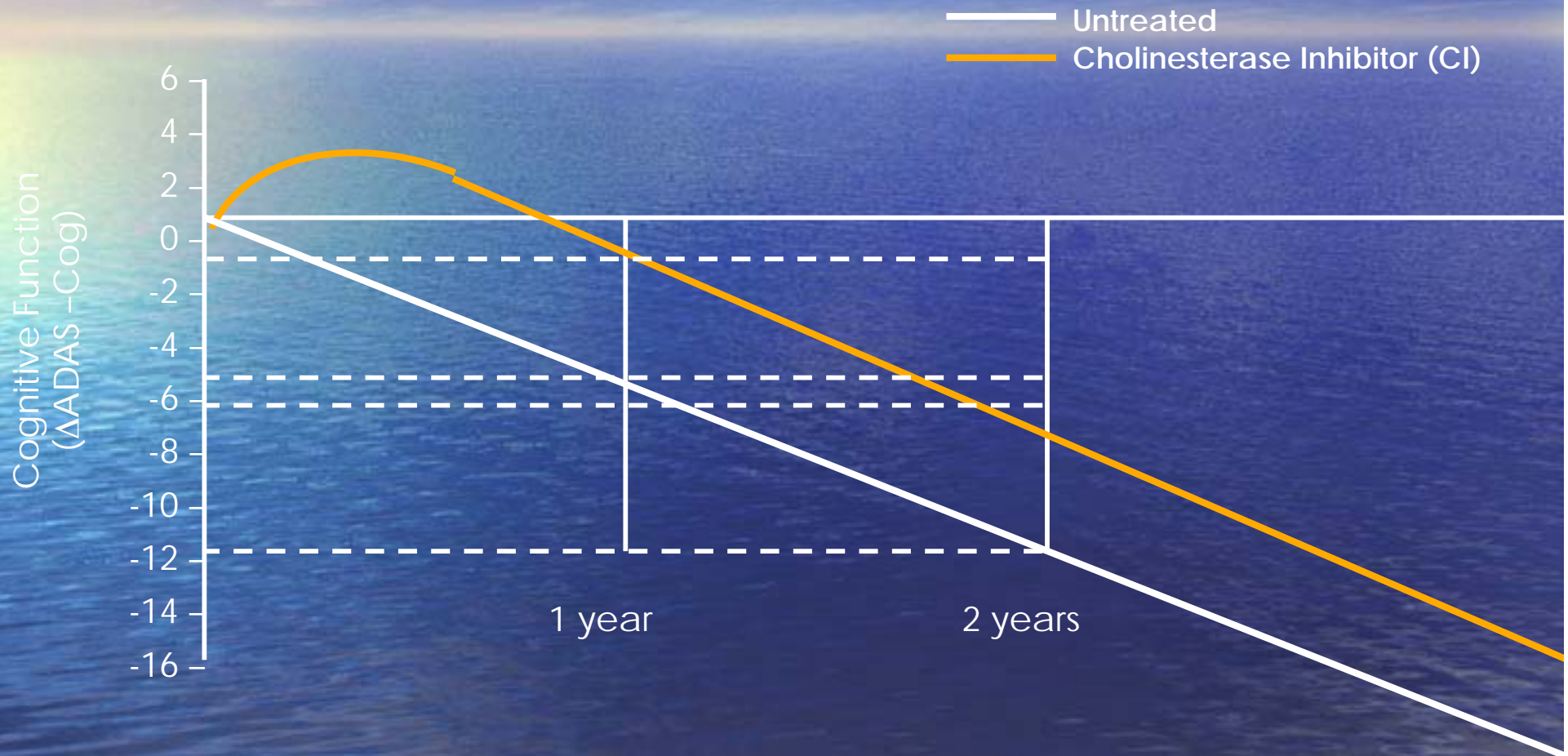
* : AMM obtenue

° : arrêt du développement

Les inhibiteurs de l'acetylcholinesterase (IACHÉ)

- Amélioration modérée mais significative :
 - Fonctionnement global
 - Fonctions Cognitives
 - Vie quotidienne
 - Comportement
- Effets secondaires cholinergiques
- Bénéfice persistant par rapport au placebo

Les Anticholinesterasiques



Hypotheses Cholinergique

- **D'autres anomalies neurochimiques et neurohistologiques contribuent à la maladie d'Alzheimer**
- **La thérapie Cholinergique peut partiellement améliorer les symptômes comportementaux**
- **La thérapie Cholinergique n'interrompt pas**

Les Anticholinesterasiques

- Doses
 - Tacrine: 80 to 160 mg/d
 - Donepezil: 5 and 10 mg/d
 - Rivastigmine: 6 to 24 mg/d
 - Galantamine 8 to 24 mg/d
- Efficace dans les formes légères à modérées AD
- Information limitée sur traitement à long terme et dans les formes sévères
- Peut être utile dans la maladie à corps Lewy

Les Anticholinestérasiques

Les anticholinestérasiques commercialisés en France

Indications : formes légères à modérément sévères

Galantamine	Donepezil	Rivastigmine
Reminyl®	Aricept®	Exelon®
2/jour	1/jour	2/jour
8 à 32 mg	10 mg	9 à 12 mg

Effets secondaires :

- Digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)
- Cardiaques (syncope, troubles du rythme)
- Neuropsychiques sommeil

Amélioration cognitive, AVQ, impression clinique

Témoins : 10 % versus Traités : 20 %

Retard déclin de quelques mois à 2 ans

Les Anticholinestérasiques

- Précaution / bradycardie (FC < 50)
- Profils d'effet secondaire semblable
 - Tacrine : toxicité de foie, nausée, vomissements, diarrhée
 - Donepezil : nausée, vomissements, diarrhée, crampes musculaire
 - Rivastigmine : nausée, vomissements, diarrhée, céphalées, vertige
 - Galantamine : nausée, vomissements, agitation, perturbations du sommeil

TT IAcHE

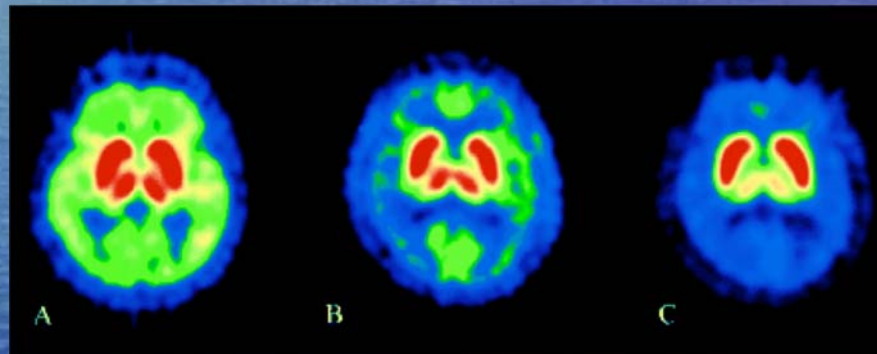
	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine
Class	Piperidine	Carbamate	Tertiary alkaloid and phenanthrene derivative
Mechanism	Reversible AChE inhibitor	Pseudo-irreversible AChE/BuChE inhibitor	Reversible AChE inhibitor and allosteric modulator of nicotinic receptors
Pharmacokinetics	Rapidly absorbed; highly bound to plasma proteins; liver metabolism (P450 Isozymes 2D6 and 3A4)	Rapidly absorbed; food delays; hydrolyzed by esterases; duration of ChEI in the CNS is 10 hours	Rapidly absorbed; food delays; liver metabolism (P450 Isozymes 2D6 and 3A4)
Half-Life	70 hours	1-2 hours	5-7 hours
Drug Interactions	Might interact with drugs metabolized by P450 isoenzymes; drugs which affect cholinergic system	Drugs which affect cholinergic system	Might interact with drugs metabolized by P450 isoenzymes; drugs which affect cholinergic system
Starting Dose	5 mg OD	1.5 mg BID	4 mg BID
Escalation	To 10 mg OD in 4 weeks as tolerated	To 3.0 mg BID in 4 weeks, with option to go to 4.5 mg BID in 4 weeks, with option to go to 6.0 mg BID in 4 weeks, as tolerated	To 8 mg BID in 4 weeks with option to go to 12 mg BID in 4 weeks, as tolerated
Maximum Dose	10 mg OD	6.0 mg BID	12 mg BID
Common Adverse Effects	Nausea, diarrhea, vomiting, insomnia, muscle cramps, anorexia	Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, anorexia, weight loss	Nausea, vomiting, dizziness, diarrhea, anorexia, weight loss

Donepezil (Aricept®)

- 1er inhibiteur cholinesterase deuxième génération
- 1/2 vie de 70 heures
- Dosage une fois-jours de 5 à 10 mg
- Métabolisé par cytochrome P450 isoenzymes CYP3A et CYP2D6
- ↗ doses associées aux E2 cholinergiques, mais généralement bien tolérée

Bryson HM, Benfield P. *Drugs Aging*. 1997;10:234-239.
Aricept® package insert.

PET SCAN ARICEPT



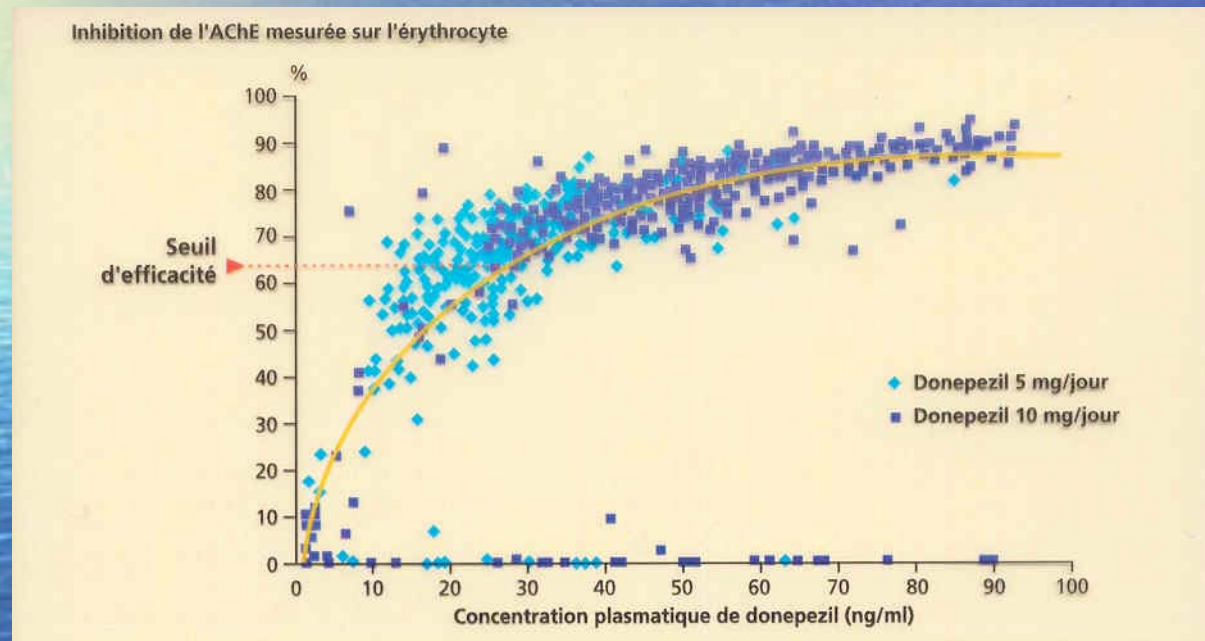
NORMAL

ALZHEIMER +
DONEPEZIL

ALZHEIMER

Aricept®

Un seuil d'efficacité clinique obtenu dès 5 mg/jour



5 mg/j : 63,7 %
10 mg/j : 77,3 %

Rivastigmine (Exelon®)

- 2nd inhibiteur 2^{ème} génération
- 1/2 vie de 1.5 heures
- Dosage de 3 à 12 mg/jour
- Métabolisme est presque totalement indépendant / cytochrome P450
- E2 digestifs sont commun, incluant la perte de poids

Exelon® package insert.

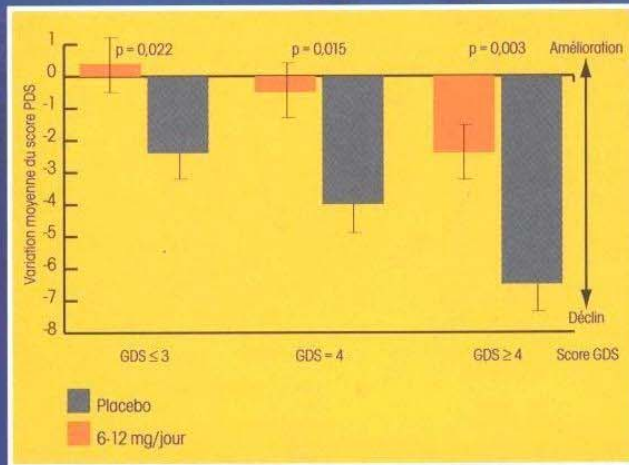
EXELON®

(rivastigmine)

Les activités de vie quotidiennes sont significativement améliorées...⁽¹⁾

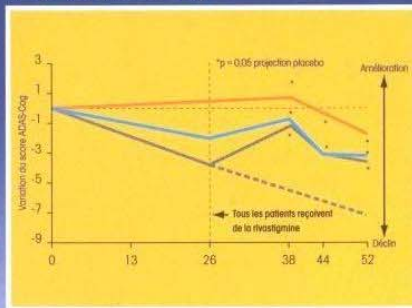
Evaluation de l'effet de 26 semaines de traitement de rivastigmine 6-12 mg/j ou de placebo sur les activités de vie quotidiennes. Les résultats de 3 études menées en double aveugle, contrôlées versus placebo sont poolés. Au total, les résultats sur la PDS de 2105 patients ont été poolés. Les patients étaient répartis en 3 groupes selon leur GDS :

- GDS ≤ 3
- GDS = 4
- GDS ≥ 5



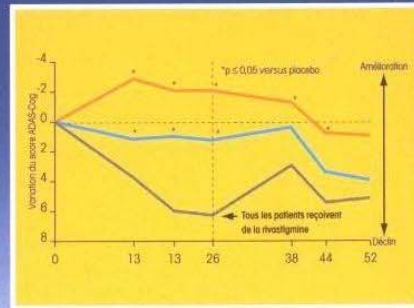
...ainsi que les fonctions cognitives^(2,3)

Pour les stades légers à modérément sévères...
+ 4,9 à l'ADAS-Cog



Etude contrôlée B352 - Résultats «Cas observés»
 - rivastigmine : 6-12 mg/j
 - rivastigmine : 1-4 mg/j
 - Placebo
 - Proj-Placebo
 n = 699

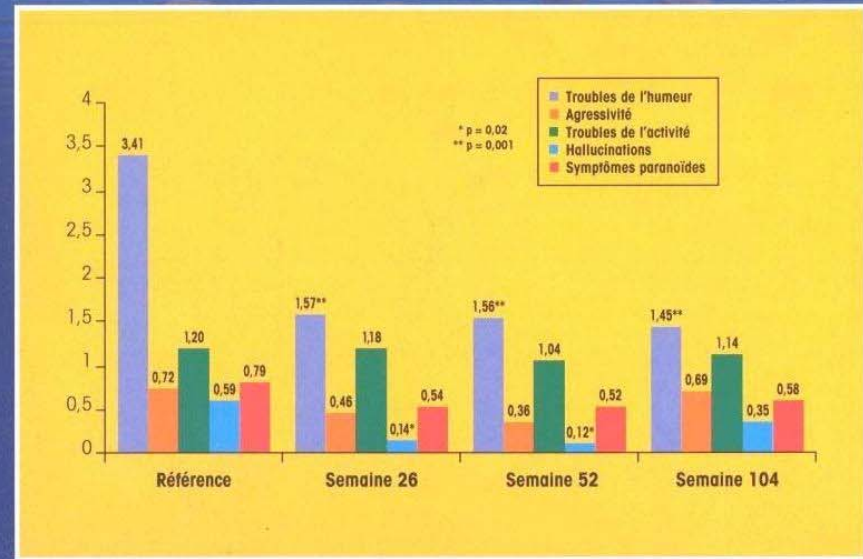
... et + 8,1 à l'ADAS-Cog pour les plus évolués d'entre eux



Etude contrôlée B352 - Résultats «Cas observés»
 - rivastigmine : 6-12 mg/j
 - rivastigmine : 1-4 mg/j
 - Placebo
 n = 513

LE CHOIX D'ÊTRE EFFICACE SUR LES SYMPTÔMES À TOUS LES STADES DE LA MALADIE DES FORMES LÉGÈRES À MODÉRÉMENT SÉVÈRES

Evaluation à 2 ans sur les troubles du comportement⁽⁴⁾



(1) Polkin S et al. Impact of Alzheimer's disease and rivastigmine treatment on activities of daily living over the course of mild to moderately severe disease. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 26 (2002) : 713-20.

(2) Academic Highlights. Alzheimer disease : translating neurochemical insights into clinical benefits. *J Clin Psychiatry* 61 :10. Oct. 2000 : 791-802.

(3) Doraiswamy M 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 may, 26 (4) : 705-12.

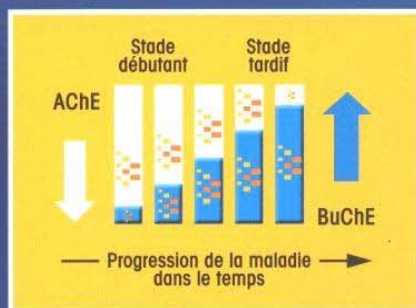
(4) Rosler M et al. Effects of two year treatment with cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology* 1998/1999 ; 11 : 211-216.



EXELON®

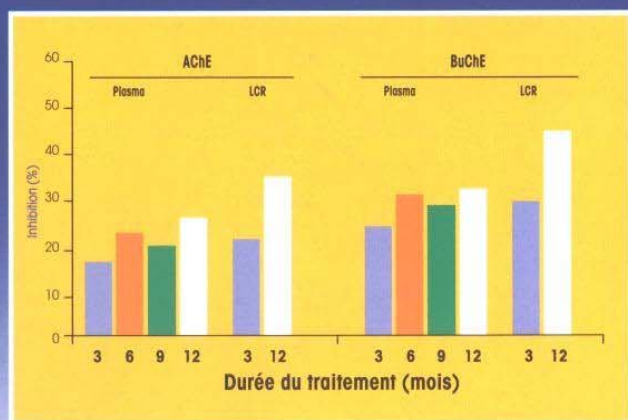
(rivastigmine)

Pour suivre le cours physiologique de la maladie ...



- Dans le cerveau sain⁽¹⁾ :
L'AChE prédomine (80 %), la BuChE joue un rôle mineur
- Dans le cerveau Alzheimer :
L'activité AChE diminue tandis que celle de la BuChE augmente

... et permettre une inhibition maintenue sur les deux enzymes AChE-BuChE*⁽²⁾



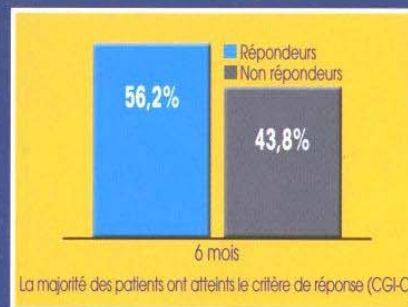
Pourcentage d'inhibition de l'AChE et de la BuChE dans le plasma et le LCR. 11 patients Alzheimer :
 • MMSE : 24,9 ± 0,8
 • Âge : 70,4 ± 1,8 ans
 • Posologie :
 - 3 mois : 6,9 ± 1,1 mg/j et 8,3 ± 1,3 mg/j
 - 12 mois : 6,9 ± 1,1 mg/j et 8,3 ± 1,3 mg/j
 • Durée du traitement : 12 mois

DOUBLE INHIBITEUR AChE-BuChE*

Une efficacité démontrée après échec d'un premier traitement ...⁽³⁾

Etude RIVAGE

Ouverte, prospective, multicentrique sur 6 mois, 382 patients, MMSE moyen de 16,6 ± 4,2. Chaque patient a été traité sans succès par donépézil 10 mg/jour pendant au moins 6 mois (moins en cas d'intolérance).
 Motifs d'arrêt : • 11 % pour intolérance • 9,4 % Inefficacité + intolérance • 79,6 % pour manque d'efficacité



- Baisse moyenne du MMSE des patients inclus dans l'étude et précédemment traités pendant au moins 6 mois par donépézil :
- 3,8
- Hausse moyenne du MMSE chez les patients répondeurs à Exelon® :
+ 0,9
(p < 0,0001)

• Répondeurs : pourcentage de patients avec un score CGI-C par rapport à l'inclusion ≥ 0 aux semaines 16 à 26.
 • Etude ouverte, multicentrique n = 382

... sans intolérance croisée

84,6 % de patients intolérants au donépézil ont pu être traités par Exelon®

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont conformes au profil connu d'Exelon®

* Résumé des Caractéristiques du Produit.

- (1) Greig NH et al. A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: attention to butyrylcholinesterase. *Curr Med Res Opin* 2001 ; 17(3) : 159-65.
- (2) Darreh-Shori T. et al. Sustained cholinesterase inhibition in AD patients receiving rivastigmine for 12 months. *Neurology* 2002, 54 : 563-72.
- (3) Auriacombe S. Efficacité et tolérance de la rivastigmine chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer et ne répondant pas au donépézil. *Current Medical Research and Opinion* 2002 ; 18(3) : 129-137.



EXELON[®]

(rivastigmine)

Un développement clinique incluant une population au plus proche de la réalité du terrain ...^(1,2)

- Essais menés dans les hôpitaux, centres spécialisés, cliniques privées
- Chez patients âgés :
73 ans en moyenne (de 41 à 95 ans)
avec plus de 40 % de patients de 75 ans et plus
- Avec une majorité de femmes : 59 %
- Incluant des patients polypathologiques :
Pathologie associée dans 86 % des cas
Co-médication pour 75 % des patients

86 % de pathologies associées

	Exelon [®]	Placebo
Appareil locomoteur	35 %	36 %
Système cardiovasculaire	31 %	29 %
Vision	22 %	20 %
Tractus gastro-intestinal	22 %	20 %

75 % de co-médications

	Exelon [®]	Placebo
Nutrition et métabolisme	36 %	33 %
Système nerveux	32 %	31 %
Système cardiovasculaire	35 %	32 %

UNE MOLÉCULE ADAPTÉE AUX PROFILS DE VOS PATIENTS

... pour pouvoir répondre spécifiquement à leurs besoins

- Administration possible à des populations particulières⁽³⁾ :
Pas de perturbations des paramètres biologiques⁽²⁾
- Faible risque d'interactions médicamenteuses dans une population polypathologique (dépression, insomnies associées chez plus de 30 % des patients...)⁽⁴⁾
Faible liaison aux protéines plasmatiques (40 %)
Biotransformation hépatique mineure
Métabolisme largement indépendant du système microsomal hépatique
- Pas de risque d'accumulation⁽³⁾
Demi-vie d'élimination courte
Élimination urinaire quasi totale (90%) en 24 heures

(1) Ariand R et al. Mise au point sur l'efficacité et la tolérance de l'EXELON. In Maladie d'Alzheimer Recherche et Pratique Clinique EDS Française-Paris-1999 vol 2 ; 235-240.

(2) Dossier d'AMM. Programme ADENA.

(3) RCP Exelon.

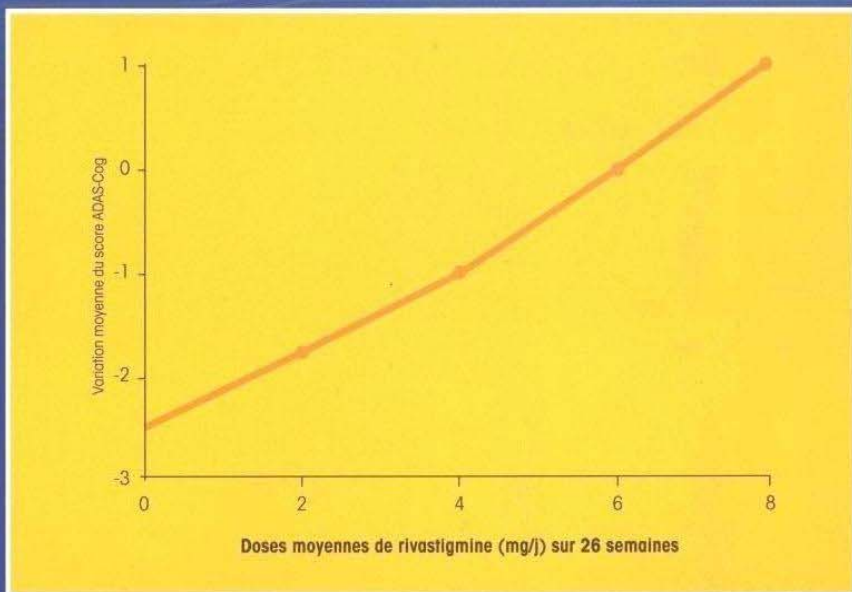
(4) Corey-Bloom J, Galasko D. Adjunctive therapy in patients with Alzheimer's disease. A practical approach Drugs Aging. 1995 Aug ; 7(2) : 79-87.



EXELON®

(rivastigmine)

Grâce à son efficacité dose dépendante ... ⁽¹⁾



Résultats poolés de 3300 patients inclus dans 3 études internationales du programme clinique d'évaluation ADENA : B 351, B 303, B 352.

3 études prospectives, randomisées, double aveugle, contrôlées versus placebo, en groupes parallèles.

Étude B 351 : placebo versus 3, 6, 9 mg de rivastigmine par jour.

Étude B 303, B 352 : placebo versus groupe de dosage bas : 1-4 mg de rivastigmine par jour et groupe de dosage haut : 6-12 mg de rivastigmine par jour.

26 semaines de traitement

(1) - Schneider LS et al. Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with Alzheimer's disease Int J Geriatr Psychopharmacol, 1998 ; vol 1 (suppl 1) : S26-S34.

POUR ACCOMPAGNER LE PATIENT TOUT AU LONG DE SA MALADIE

... et son schéma posologique progressif
répondant à l'évolution de la maladie

Initiation*

1,5 mg + 1,5 mg

Matin Soir

=

3 mg/j

1 mois**

Dose cible

3 mg + 3 mg

Matin Soir

=

6 mg/j

1 mois ou plus**

Et pour aller plus loin***
et accompagner votre patient***

4,5 mg + 4,5 mg

Matin Soir

=

9 mg/j

1 mois ou plus**

6 mg + 6 mg

Matin Soir

=

12 mg/j

Dose d'entretien maximale

* Ordonnance initiale : neurologues, gériatres, psychiatres, médecins généralistes et spécialistes ayant une capacité en gériatrie. Ordonnance de suivi : tout médecin.

** Minimum 2 semaines de traitement à chaque palier posologique. La progression des doses proposées est en fonction de la tolérance. L'efficacité maximale correspond à la dose d'entretien maximale tolérée par le patient. L'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doit être étroitement suivi en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère à modérée.

*** Une posologie individualisée guidée par l'efficacité et la tolérance.



Aricept®

Plus de patients à la dose maximale que le comparateur

- Aricept®, près de 9 patients sur 10 à la dose maximale efficace à 10 mg/j
- Satisfaction / facilité d'emploi au quotidien
- Donepezil : 87,5 % des patients à la dose maximale versus 47,3% pour le comparateur
comparateur = rivastigmine

Etude multicentrique randomisée en ouvert : 12 semaines, 111 patients, âge moyen : 74 ans \pm 7. Maladie d'Alzheimer formes légères à modérément sévères. Donepezil: 10 mg (après 4 semaines à 5 mg/j) vs rivastigmine : 3 mg/j pendant 2 semaines puis 6 mg/j jusqu'à la 4ème semaine, puis 9 mg jusqu'à la 6ème semaine, et 12 mg/j jusqu'en fin d'étude (en 2 prises par jour). Analyse en intention de traiter. Critères principaux d'évaluation: tolérance, ADAS-cog, MMSE, questionnaires de satisfaction/facilité d'emploi. L'évaluation de la satisfaction / facilité d'emploi était significativement en faveur du donepezil à la 4e et 12e semaine et en fin d'étude.

Wilkinson DG, Passmore P, Bullock R, et al. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002; 56 (6): 441-6.

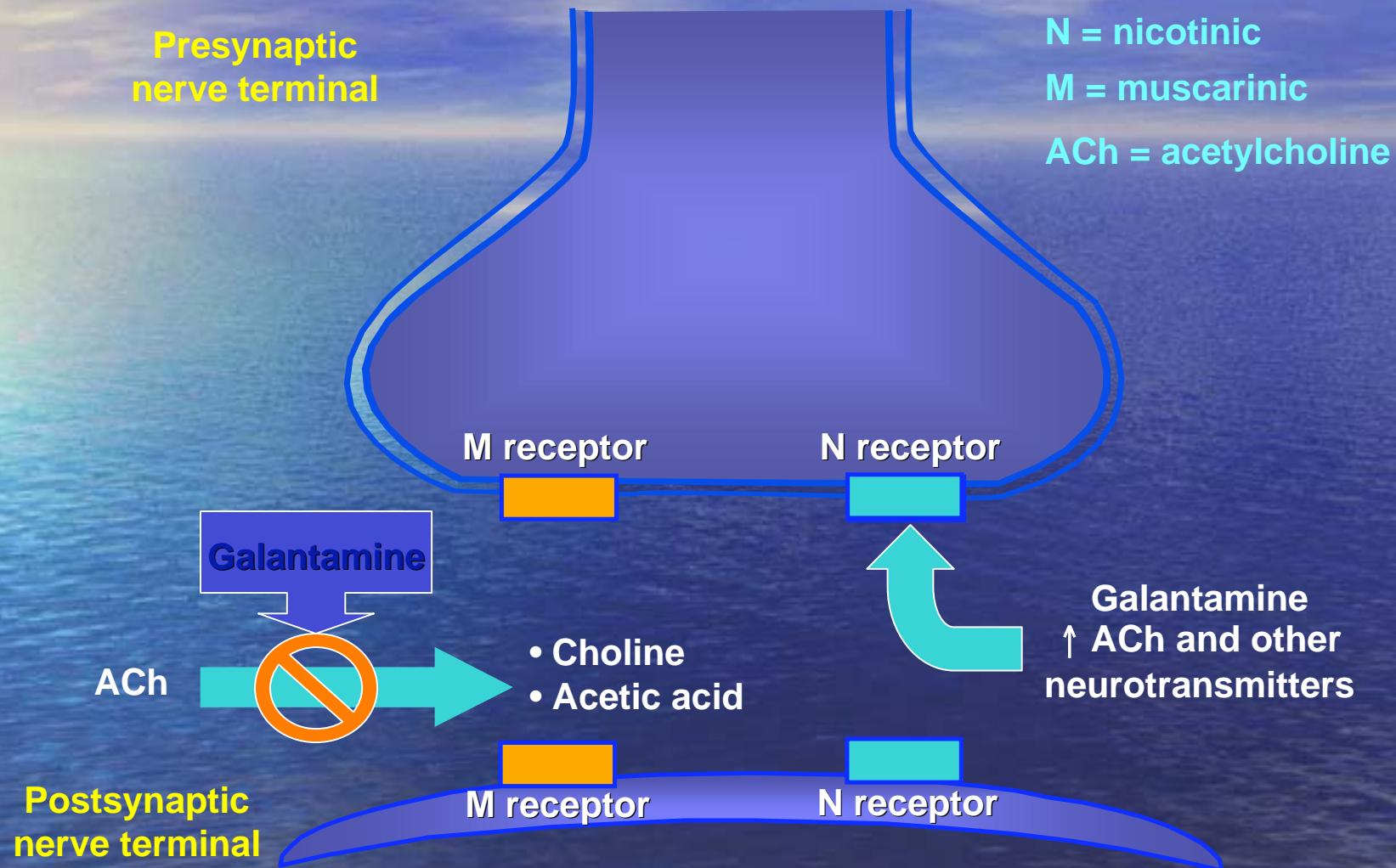
Galantamine (Reminyl®)

- Galantamine ⇒ double mécanisme d'action
- Inhibiteur Compétitif / acetylcholinesterase
- Modulateur Allosterique des récepteurs nicotinique pré et post synaptique
- Dosage de 8 à 24 mg/jour
- Galantamine améliore les aspects principaux AD
- Galantamine est généralement sûre et bien tolérée

1. Tariot PN et al. *Neurology*. 2000;54:2269-2276.

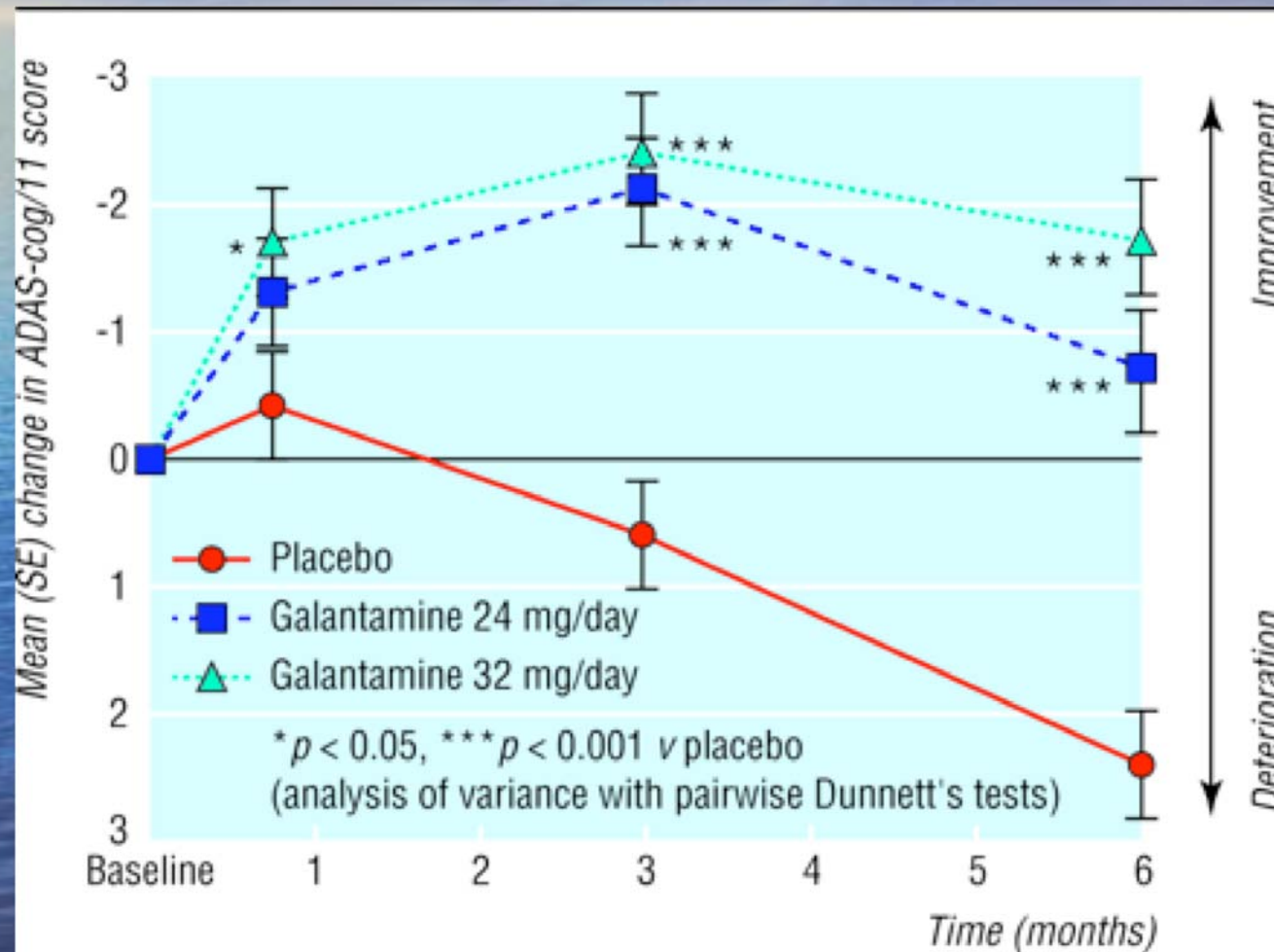
2. Maelicke A, Albuquerque EX. *Eur J Pharmacol*. 2000;393:165-170.

Double Mécanisme d'Action



Maelicke A, Albuquerque EX. *Eur J Pharmacol.* 2000;393:165-170.
Tariot PN et al. *Neurology.* 2000;54:2269-2276.

MODIFICATION ADAS GALANTAMINE



Traitement symptomatiques: les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

- *tacrine-Cognex* ®, *donépézil-Aricept* ®,
rivastigmine-Exelon®, *galantamine-Réminyl*®
- effets attendus et leurs limites des IAC
- quand arrêter un traitement par IAC ?
- prédiction de la réponse aux IAC ?
- indications potentielles autres que la MA?

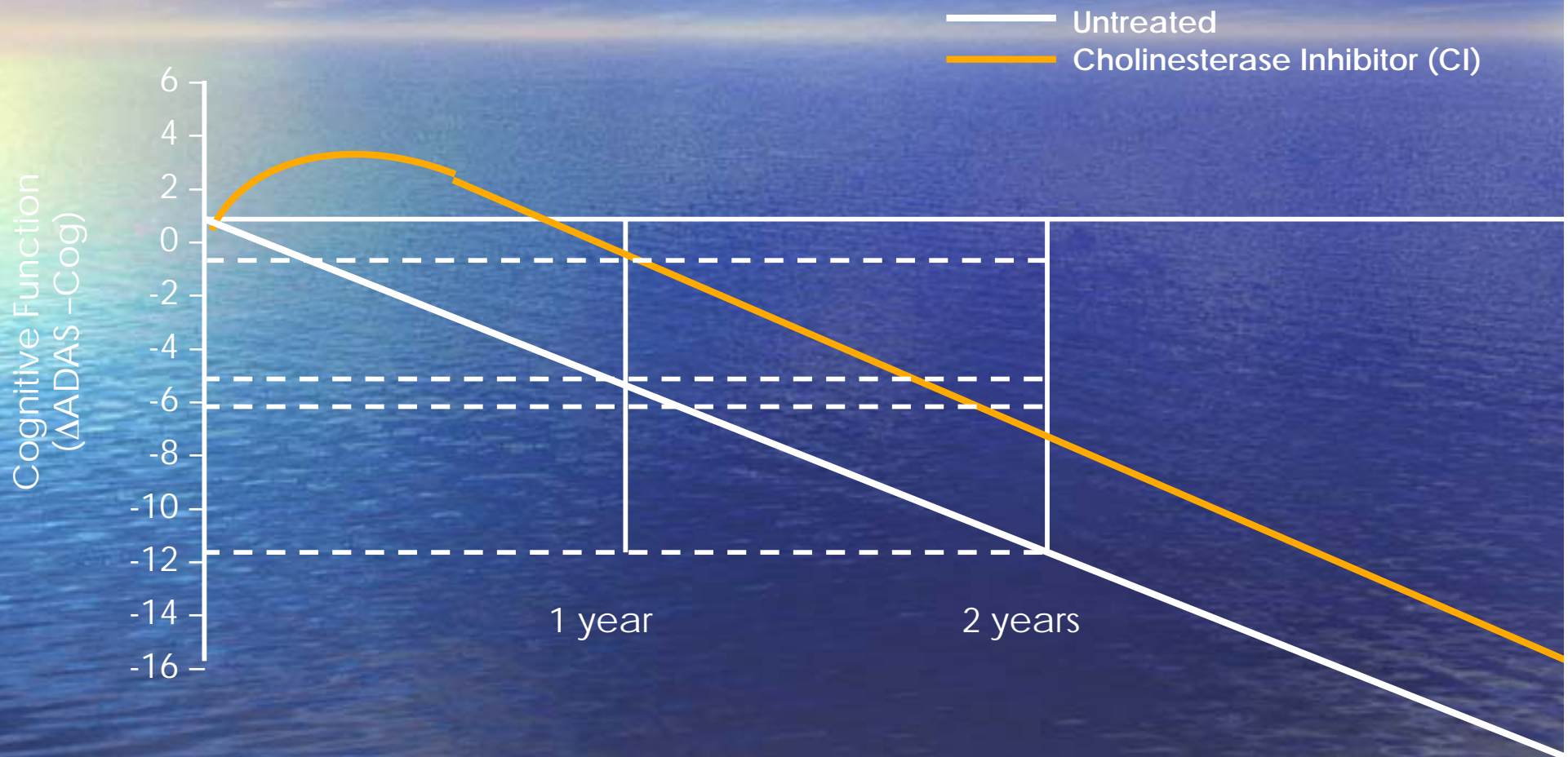
Les IAC: *combien de temps les prescrire ?*

- - prescription limitée aux MA légères à modérées
- - que faire quand le stade sévère est atteint ?
 - Feldman et al (S79.003) n: 291, multicentrique, donépezil sur MA modérée à sévère (MMS: $11,8 \pm 3,6$) sur 6 mois. 16% sorties, effet positif sur index cognitifs, autonomie et comportement.
 - Cummings et al (AAN, n°S79.002): étude multicentrique n:173, institutionnalisés, MMS 6 à 15). Stabilité cognitive sur 6 mois
 - Intérêt de la SIB

Les IAC: *comment prédire les répondeurs ?*

- Les déclineurs rapides ? (Farlow, AAN, S79.004): étude sur 26 mois rivastigmine, les fast decliners (≥ 4 points ADAS-cod en 6 mois) sont les meilleurs répondeurs ?
- Un profil cognitif différent?
- étude donepezil sur n:30 traités 6 mois par 10 mg/j
 - prédiction réponse: femme, moindre atteinte dénomination, langage, et attention
 - aucun effet apoE4, score MMSE inclusion

Les Anticholinesterasiques



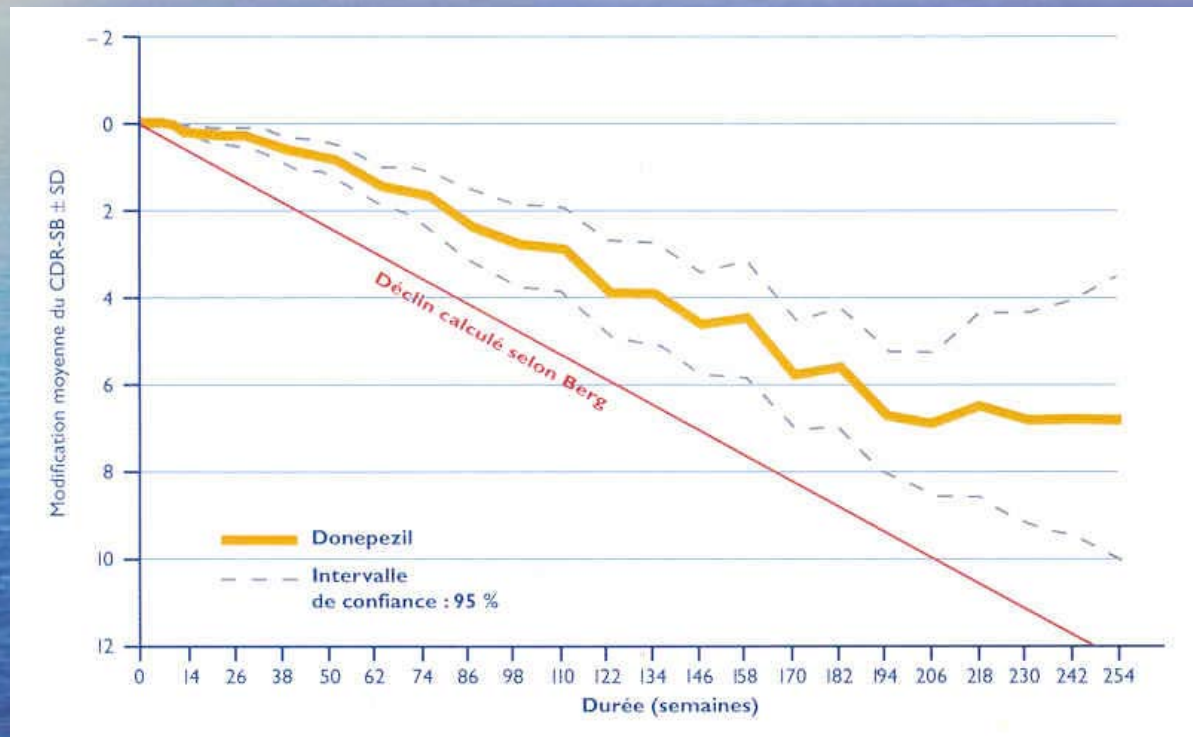
Les IAC: *effets attendus et limites*

- *Doody et al. (2001 : bénéfice maximum à 6 mois des IAC par rapport au placebo*

<u>échelles</u>	<u>∂ à 6 mois</u>
• MIMS (0-30)	1.4
• ADAS-cog (0-70)	4.9
• CIBIC (1-7)	0.4
• NPI (0-124)	2.5
• ADSC-ADL (0-78)	3.5

Et à long terme ...

Aricept®, un bénéfice cognitif maintenu à plus de 4 ans



Etude ouverte (n=133),
extension de l'étude
201 (randomisée en
double aveugle).

Le donepezil a été
administré à un
maximum de 10 mg/j en
prise unique.

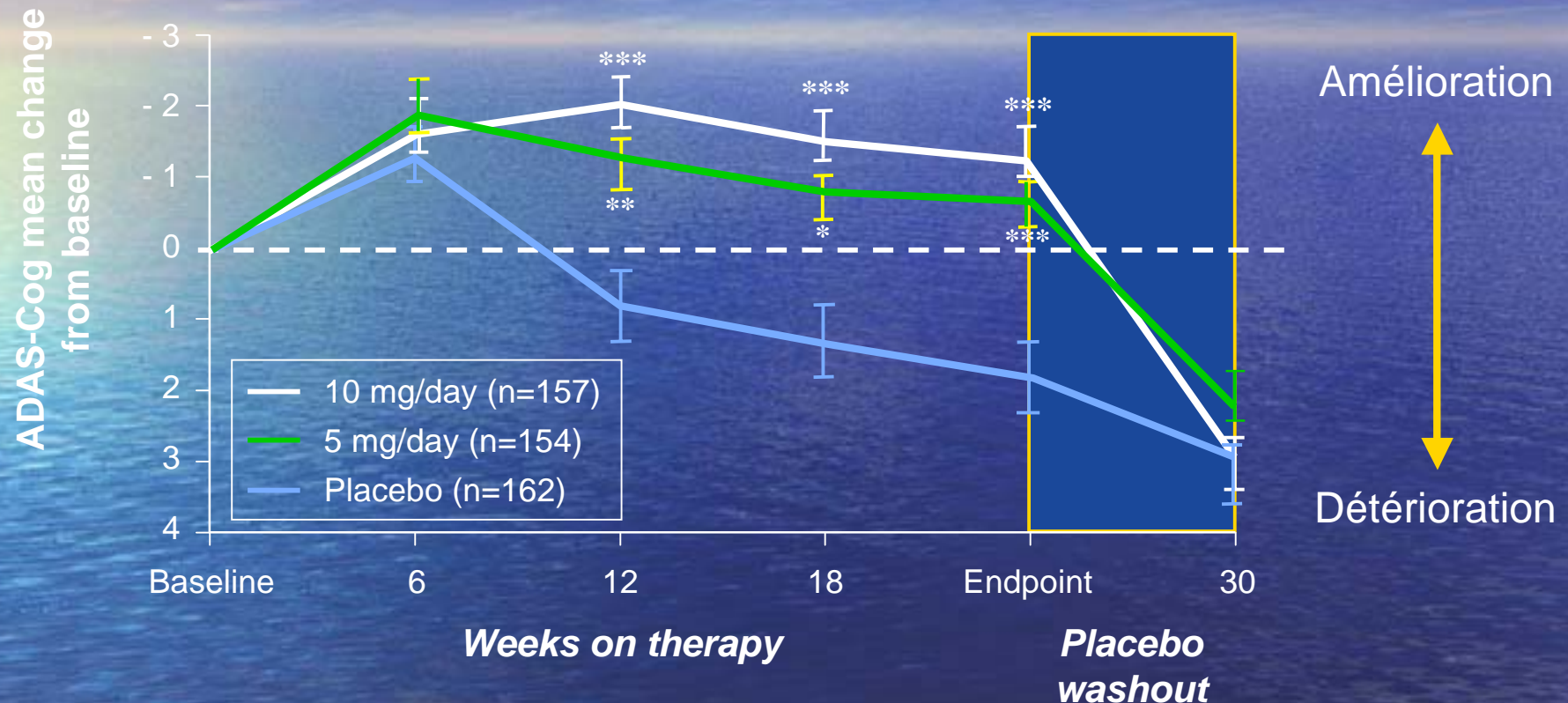
Les scores ont été
relevés pendant plus de
4 ans.

Rogers SL et al., 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 10 (2000) 195-203

Berg et al. Mild senile dementia of the Alzheimer type 4. Evaluation of intervention, Ann Neurol

Effets de l'arrêt du donépezil sur la cognition

ADAS-cog



* $p < 0.0012$; ** $p < 0.0007$; *** $p < 0.0001$ vs placebo

Rogers et al., 1998a

Les IAC: *des utilisations non validées...*

- pas d'indication dans le MCI, études en cours
- pas d'indication dans démences vasculaires sauf dans les démences mixtes (MA + DV)
- dans les démences à corps de Lewy, bénéfice possible des IAC: rivastigmine (McKeith, S70.002) sur n:120, et donépézil (Shea et al , 1998)
- **MAIS PAS ENCORE D'AMM**

La voie des neurotransmetteurs

Déficit d'autres neurotransmetteurs
dans la Maladie d'Alzheimer

Etudes en cours :

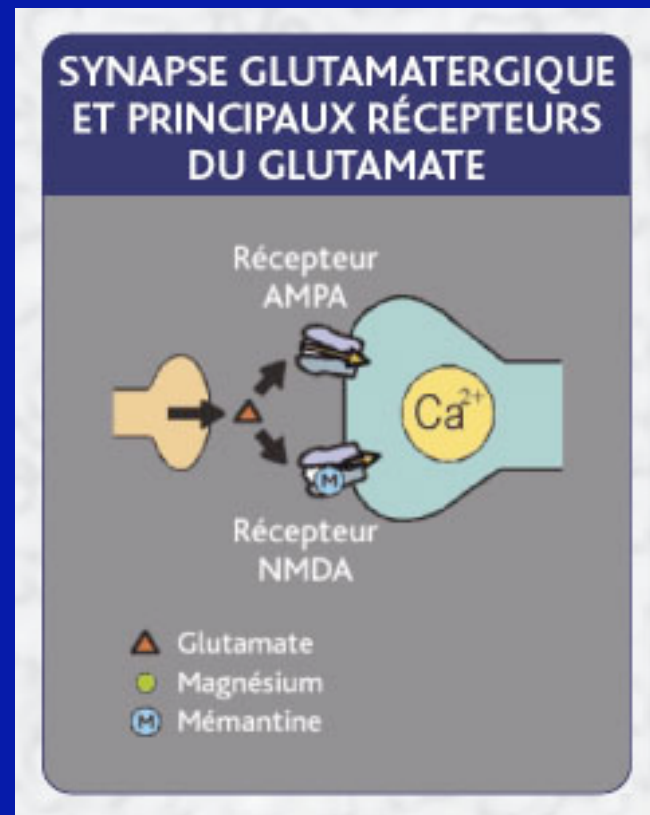
- Récepteurs muscariniques
- Récepteurs nicotiniques
- Récepteurs dopaminergiques
- Récepteurs sérotoninergiques
- Récepteurs glutamatergiques



La voie glutamatergique

Le glutamate

- Le glutamate est l'un des principaux neurotransmetteurs excitateurs du Système Nerveux Central et joue un rôle dans l'apprentissage, la mémoire et le comportement



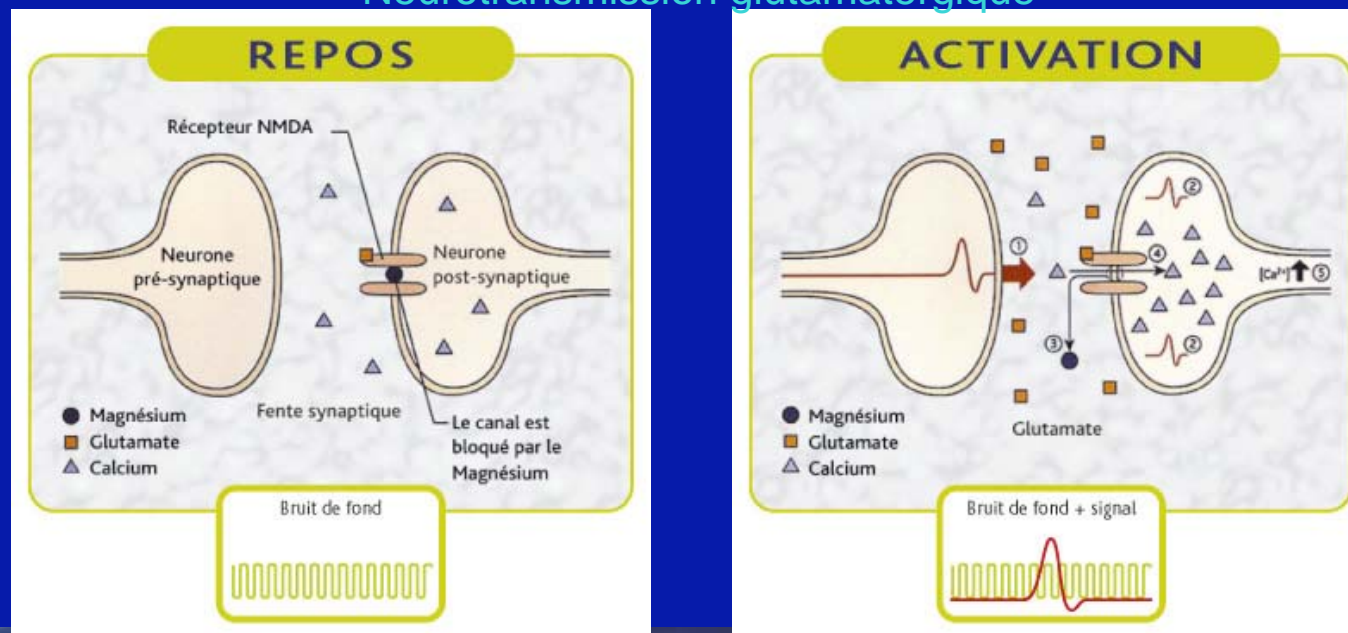
Danyasz W et al. Neuroprotective and symptomatic action of memantine relevant for Alzheimer's disease - A unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. Neurotoxicity Research 2000 ; 2 : 85-97.

Cacabelos R. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer disease. Int J Geriatr Psychiatry 1999 ; 14 : 3-47.

Le glutamate : rôle physiologique

- Dans les conditions normales, le glutamate est maintenu à un niveau très bas dans la fente synaptique (rapport signal/bruit de fond optimal)

Neurotransmission glutamatergique



Danysz W et al. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease - A unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. Neurotoxicity Research 2000 ; 2 : 85-97.

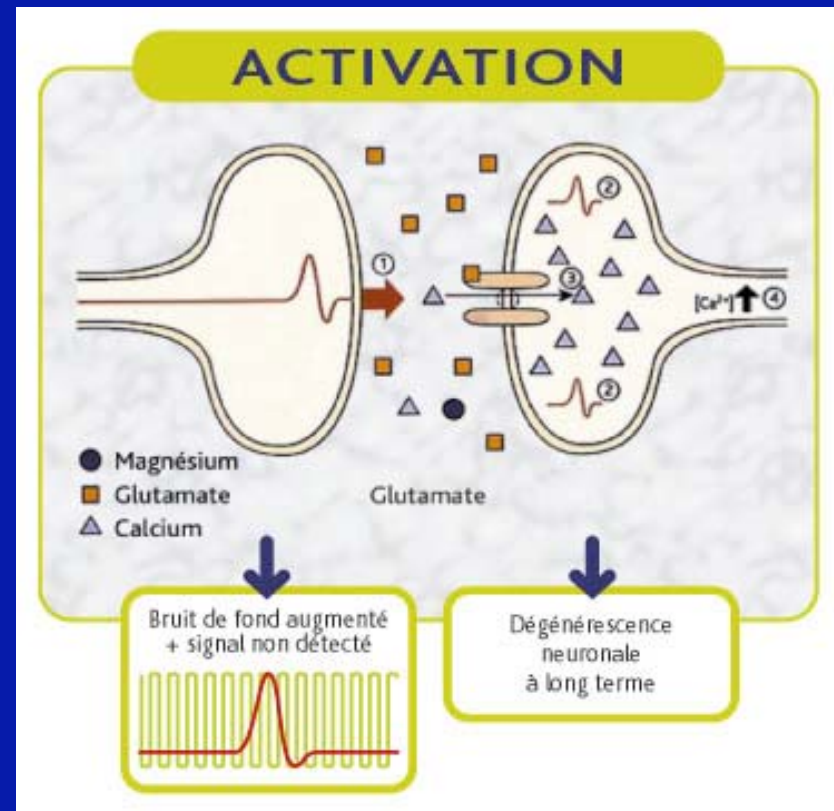
Le glutamate : rôle pathologique (neuroexcito-toxicité)

- Dans certaines circonstances survient un excès de glutamate dans la fente synaptique (libération augmentée/capture diminuée).
- Cet excès de glutamate est l'un des facteurs de dégénérescence neuronale.
- C'est ce que l'on appelle la neuroexcito-toxicité.
- La neuroexcito-toxicité est incriminée dans de nombreux types de troubles neurodégénératifs aigus et chroniques du SNC en relation avec une surcharge en Ca^{2+} .

Le glutamate et la maladie d'Alzheimer

- Dans la maladie d'Alzheimer, il y a une hyperstimulation continue et faible des récepteurs NMDA par le glutamate (réduction du rapport signal/bruit de fond)

Quand le glutamate devient neurotoxique

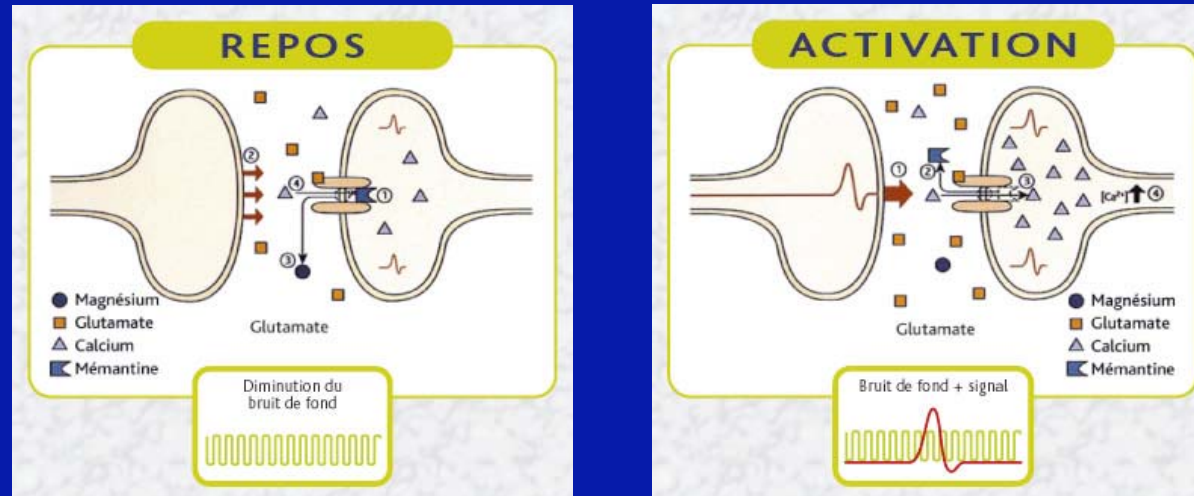


Danysz W et al. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease - A unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. Neurotoxicity Research 2000 ; 2 : 85-97.

La mémantine : premier antagoniste non compétitif du récepteur NMDA

- Grâce à son affinité modérée et à son effet voltage-dépendant, la mémantine peut se substituer au magnésium endogène, ce qui permet de réduire le bruit de fond et de rétablir la plasticité synaptique.

Mémantine : la restauration de la transmission neuronale



Danzysz W et al. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer 's disease - A unified glutamatergic hypothesis on the mecanism of action. Neurotoxicity Research 2000 ; 2 : 85-97.

Mémantine: antagoniste non compétitif es récepteurs NMDA au glutamate

- Amélioration modérée mais significative sur:
 - Vie quotidienne
 - Jugement Global
 - Fonctions Cognitives
 - Comportement (agitation, agressivité, idées délirantes)
- Au stades modérément sévères et sévères (MMSE < 15)
- Démontré en ambulatoire et en institution
- Très bonne tolérance

EBIXA[®] : effets indésirables

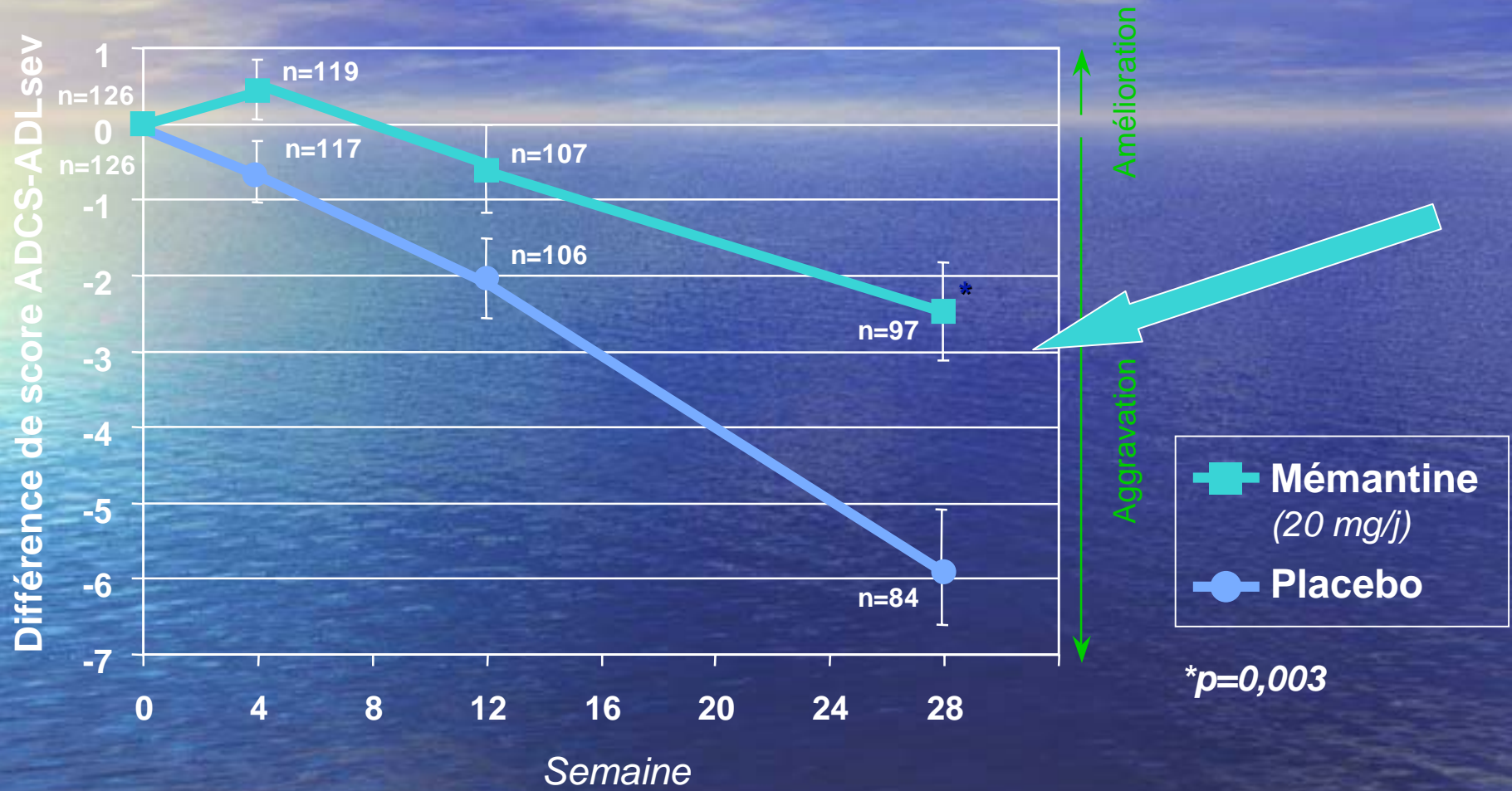
- Fréquence globale des effets indésirables similaire à celle observée sous placebo
- En général, effets indésirables légers à modérément sévères

EBIXA[®] : en pratique

- Un seul dosage : 10 mg (chlorhydrate de mémantine)
- Deux formes galéniques : comprimés et solution buvable
- Deux prises par jour
- Pendant ou en dehors des repas

Changement au quotidien : ADCS-ADLSEV

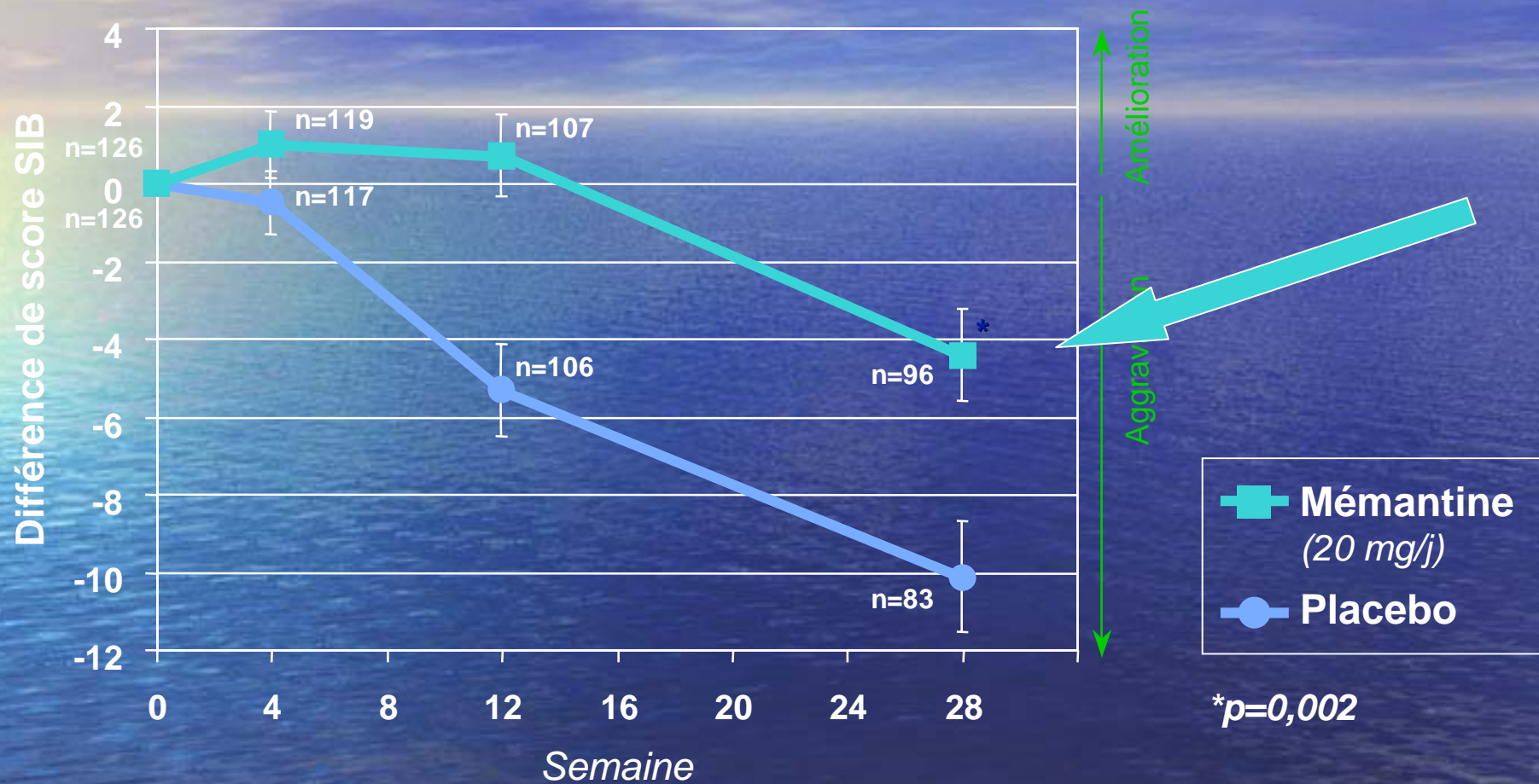
Variation moyenne par rapport à la valeur de base, Analyse ITT-OC



*p=0,003

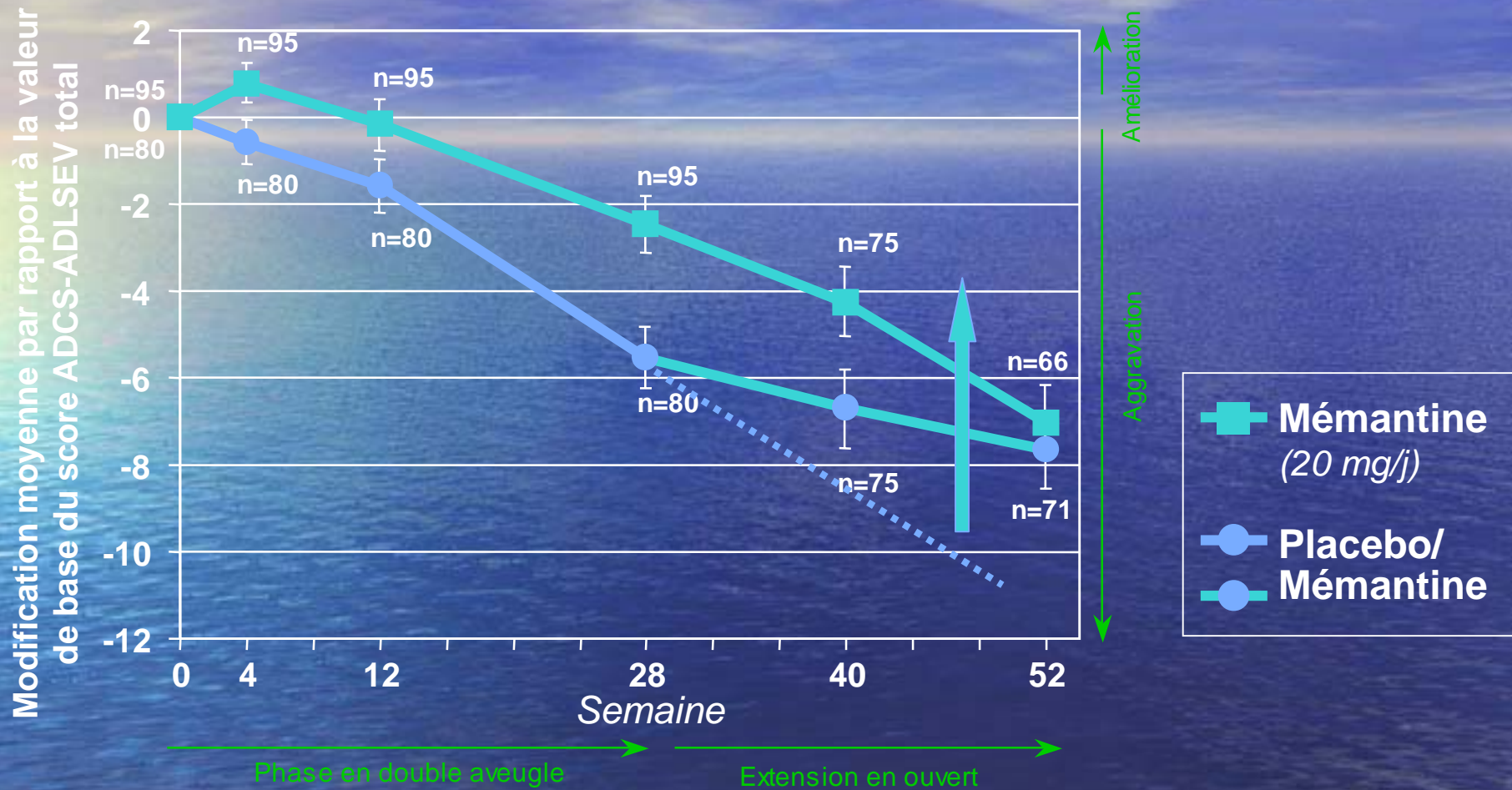
Fonctions cognitives : SIB

Variation moyenne par rapport à la valeur de base, Analyse ITT-OC



Reisberg et al 2000

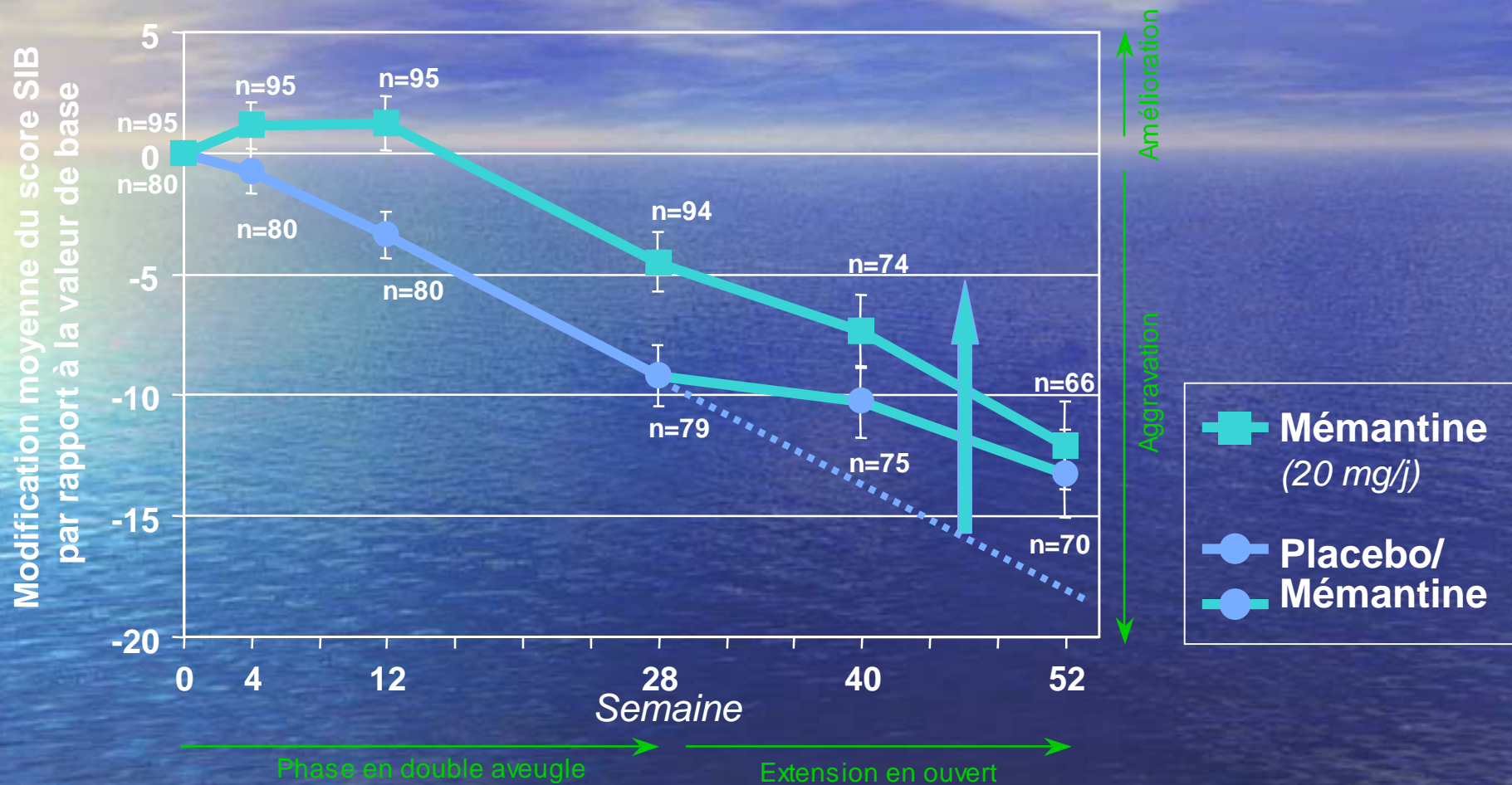
Activités de vie quotidienne ADCS-ADLSEV (Analyse ITT-OC)



Reisberg et al 2002 ICAD Stokholm, Dossier d'AMM

Fonction cognitive

SIB (Analyse ITT-OC)



Reisberg et al 2002 ICAD Stokholm, Dossier d'AMM

Indications des traitements anti-Alzheimer

Indications de la MÉMANTINE

Indications IACHÉ

Indication commune
MÉMANTINE
/ IACHÉ

STADES

LÉGER

MODÉRÉ

MOD-SÉV

SÉVÈRE

MMSE

26

20

15

10

0

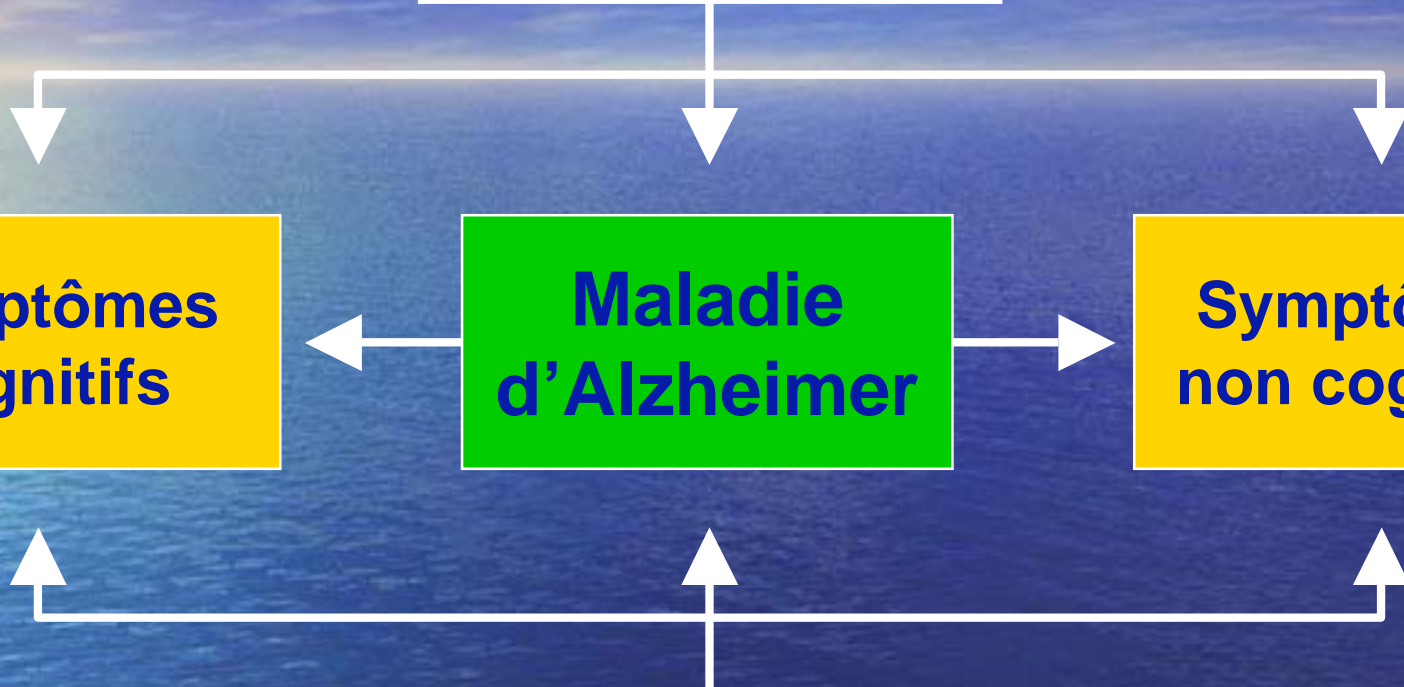
**Déficit
cholinergique**

**Symptômes
cognitifs**

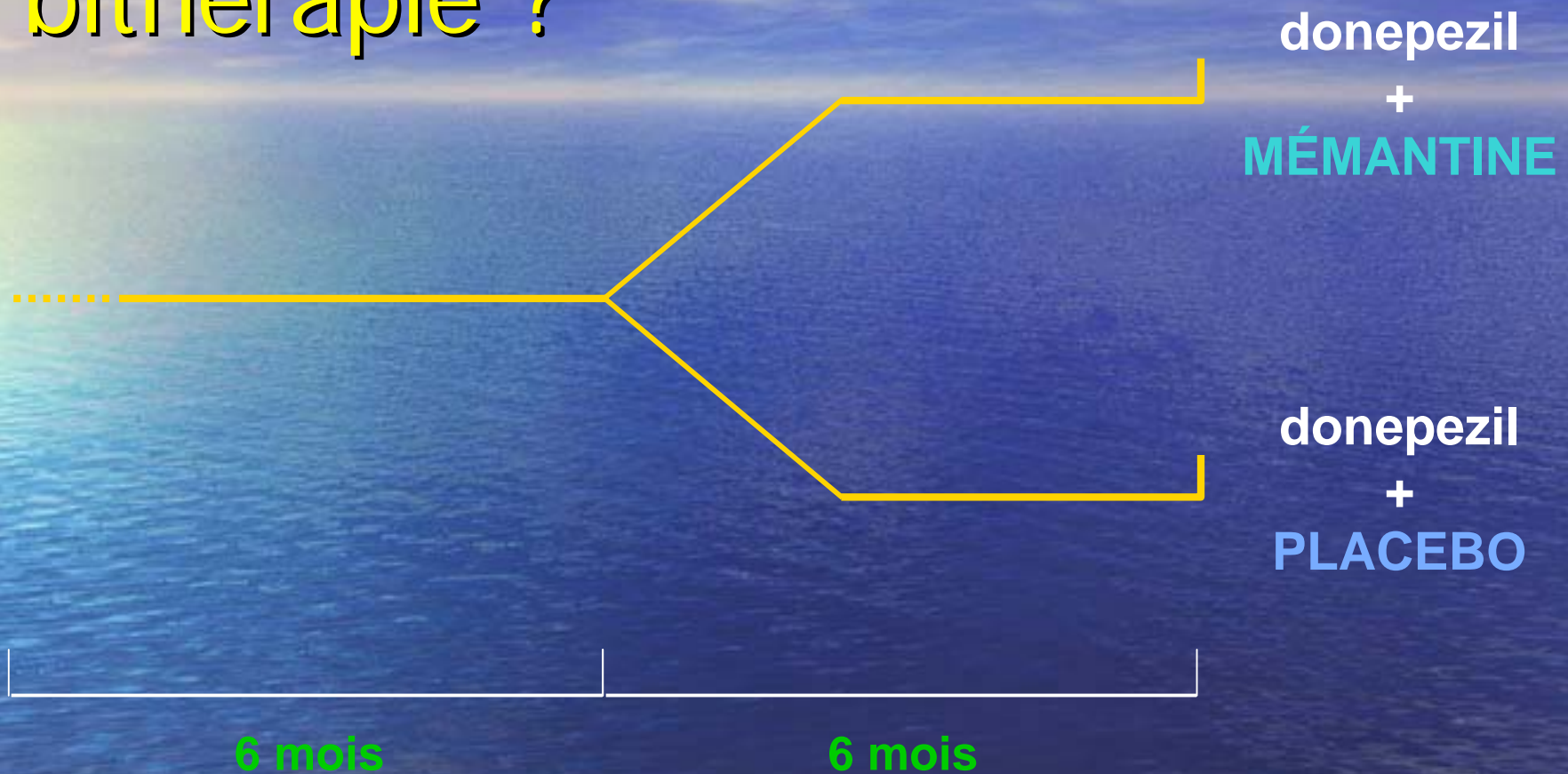
**Maladie
d'Alzheimer**

**Symptômes
non cognitifs**

**Altérations de la transmission
glutamatergique**



Une possibilité nouvelle, la bithérapie ?



Plan de l'étude FRX-MEM-MD 02 USA

La Bithérapie (suite)

- essai en double aveugle : 6 mois de traitement
- *donepezil + placebo vs donepezil + mémantine*
- patients MA avec un MMSE < 15 (5-14 à l'inclusion)
- traitement par donepezil en cours depuis plus de 6 mois avant l'inclusion, et à dose stable (5-10 mg/jour) les trois derniers mois avant l'inclusion
- résultat positif sur les 3 critères

La bithérapie (suite et fin)

- coprescription possible dans le cadre de l'AMM pour le stade modérément sévère (MMSE entre 15 -10)
- bonne tolérance dans une étude de pharmacovigilance (Hartmann S et al, poster 317, ICAD 2002, Stockholm)
- aucune adaptation particulière des traitements

Maladie d'Alzheimer - Traitements médicamenteux

Les espoirs de la multi-thérapie

Associer

- Anti-cholinestérasiques
- Memantine
- Neuro-protecteurs
- A.I.N.S.
- Autres ?

Aucune étude rigoureuse

Les approches préventives ?

- Oestrogènes ?
- AINS ?
- Anti-oxydants ?
- Anti-hypertenseurs
- Inhibiteurs calciques

La voie hormonale

But : réduire la réaction inflammatoire dans les zones lésées du cerveau

Oestrogènes

① En prévention

Etudes épidémiologiques

Traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées

- ⇒ Rôle protecteur : Ostéoporose et fractures
- ⇒ Maladies cardio-vasculaires ?
- ⇒ Baisse incidence M.A ?

② En traitement

⇒ 1 essai thérapeutique dans M.A. constituée

→ Pas d'efficacité prouvée

Les oestrogènes ?

- Plusieurs études en cours
 - WHIMS
 - WISDOM
 - PREPARE (étude « enrichie »)
- Problèmes méthodologiques (Thal, 2000)
 - échantillons importants (5-10000)
 - Intérêt de « l'enrichissement » de l'échantillon (↗ âge ou ↗ facteurs de risques)
- Echec des oestrogènes à visée curative

La voie de l'inflammation

But : réduire la réaction inflammatoire dans les zones lésées du cerveau

- ① Etudes épidémiologiques
 - ➔ Basse incidence M.A. dans traitement au long cours

- ② 1 étude avec indométhacine
 - ➔ Pas d'efficacité prouvée

Autres études en cours

Méta-analyse arthrite et anti-inflammatoires

Type d'étude	Facteur de risque	Nombre d'études	OR	95% IC	p
Cas/témoins	Arthrite	7	0.56	0.44-0.70	<0.0001
Population	Polyarthrite rhumatoïde	2	0.19	0.09-0.41	<0.0001
Cas/témoins	Stéroïdes	4	0.66	0.43-0.99	0.049
Cas/témoins	AINS	3	0.50	0.34-0.72	0.0002
Cas/témoins	AINS ou stéroïdes	7	0.56	0.42-0.74	<0.0001

AINS: arguments épidémiologiques

- *D 'après Kawas, ADRD 2000*
- Métaanalyse de 17 études rétrospectives (Mc Geer, 1996) ↘ risque de MA par AINS
- 3 études prospectives des AINS
 - Baltimore Longitudinal Study of Aging: n=1686, age ≤ 65 ans, durée 5 ans
 - Medical Research Council Treatment Trial of hypertension in Older Adults: n=2651 sujets, âge: 70 ± 3 ans, durée 5ans
 - étude australienne (Henderson): n= 1045, âge moyen: 80 ans, durée 4 ans

AINS: *des résultats modestes*

- résultats: un effet protecteur modeste réservé aux patients de moins de 75 ans:
 - BLSA: effet protecteur des AINS, lié à la durée
 - MRCTTOA: effet protecteur limité des AINS (seulement pour âge < 74)
 - étude australienne: négative (mais âge >75)
- aucun effet curateur des AINS sur la MA
- - résultats des anti-COX2 en attente

Etudes de PREVENTION en cours



La voie de la circulation cérébrale (1)

Un retour historique ?

- ① Années 60 - 70 : hypothèses vasculaires
Vasodilatateurs et oxygénateurs cérébraux
Peu ou pas d'efficacité prouvée

- ② Etude métabolique (Pet scan)
Baisse → Débit sanguin cérébral
→ Consommation du glucose
Région
 - Hippocampe
 - Cortex temporo-pariétal
 - Cortex frontal

Précède les lésions neuro-dégénératives de la maladie d'Alzheimer

La voie de la circulation cérébrale (2)

Hypertension artérielle

Facteur de risque : Démence vasculaire
Maladie d 'Alzheimer

Etude « Syst-Eur »

Traitement H.T.A. > 60 ans

Plus faible incidence de M.A.
dans le groupe traité
par inhibiteur calcique

Effet protecteur sur facteur de risque ?
Effet direct du médicament ?

les facteurs vasculaires ?

- facteurs « modifiables » impliqués dans DV et MA
- abaissement du seuil d 'apparition des MA
- ou effet direct des FR
- - HTA:
 - ↗HTA ↗ lésions vasculaires et ↗ PS et DNF (Launer)
 - traitement HTA ↘ risque de DV et ↘ MA (Winblad)
- Hyperlipidémie et statines ?

PRÉVENTION PRIMAIRE / DÉMENCE VASCULAIRE (I)

1. TRAITER HTA D'UNE FAÇON OPTIMALE

2. EQUILIBRER DIABÈTE

3. CONTRÔLE HYPERLIPIDEMIE

4. TABAC + ALCOOL

5. ANTICOAGULANTS / FIBRILLATION

AURICULAIRE

PRÉVENTION PRIMAIRE / DÉMENCE VASCULAIRE (II)

6. ANTI AGREGANT PLAQUETTAIRE

7. ENDARTERIECTOMIE POUR STENOSE >70 %

CAROTIDE

8. CONTRÔLE DIÉTÉTIQUE

9. STYLE DE VIE (stress, poids, sport ...)

La voie de la dégénérescence neuronale

But : protéger le neurone et prévenir sa mort

① Métabolisme O^2

Les anti-oxydants

→ Radicaux libres

Peroxyde dismutase
(SOD)
en cours de développement

Vitamine E
(Tocophérol)
1 essai +

Antioxydants

- **Vitamine E**

- Protège des cellules "de radicaux libres"
- Tôt et traitement intermédiaire et palliatif
- Pas une utilisation FDA-APPROUVÉE mais documenté / essai contrôlé
- Dose s'étend de 400 IU / j à 1200 IU / jour
- Patients sur warfarin, Ticlid, ou Plavix peut ↗ risque Hrgie
- Autrement, médication assez bénigne

La voie immunologique (1)

But : empêcher ou réduire les plaques amyloïdes



Expérience chez la souris

① Vaccinations :

Protéine α β amyloïde

\longrightarrow Injection chez souris transgénique jeune



Empêche l'apparition des plaques

Les approches curatives ?

- **les traitements anti-amyloïdes ?**
 - **inhibiteurs des sécrétases**
 - **l'immunothérapie**

Les approches curatives ?

- les traitements anti-amyloïdes ?
 - inhibiteurs des sécrétases (stade expérimental)
 - l'immunothérapie (échec du premier essai thérapeutique, méningoencéphalites immunoallergiques !!)

CONCLUSIONS (1)

- futur immédiat: les associations
- futur proche: traitements
« préventifs »
- futur plus lointain: blocage
amyloïde

A wide-angle photograph of a calm, deep blue ocean stretching to the horizon. The sky is a clear, vibrant blue with wispy white clouds. On the left side, a faint rainbow is visible, its colors blending into the blue of the sky and sea. The overall scene is serene and expansive.

Autres démences

Les DCL

- réponse ++ aux IAChE (?)
- pb des hallucinations: éviter les neuroleptiques (risque iatrogène +++). Si traitement nécessaire, apport des APA.

Les DCB

- L-dopa ou agonistes dopa haute dose ?
- utilisation des anti-oxydants ?
- utilisation des cytoprotecteurs (sélégiline, nimodipine?)
- psychomotricité / ergo/kiné

Les DFT

- aucune efficacité des IAChE
- déficit serotoninergique
- utilité des thymorégulateurs et des IRSS (surtout pour les troubles du comportement)
- Utilisation des anti-oxydants ?
- Utilisation des cytoprotecteurs (sélégiline, nimodipine?)

Les Aphasies progressives

- aucune efficacité des IAChE
- réduction orthophonique
- utilisation des anti-oxydants ?
- utilisation des cytoprotecteurs (sélégiline, nimodipine?)

Démence Vasculaire

- Démence vasculaire: traitement de la pathologie associée, des facteurs de risques
- IRS, surtout pour les troubles du comportement

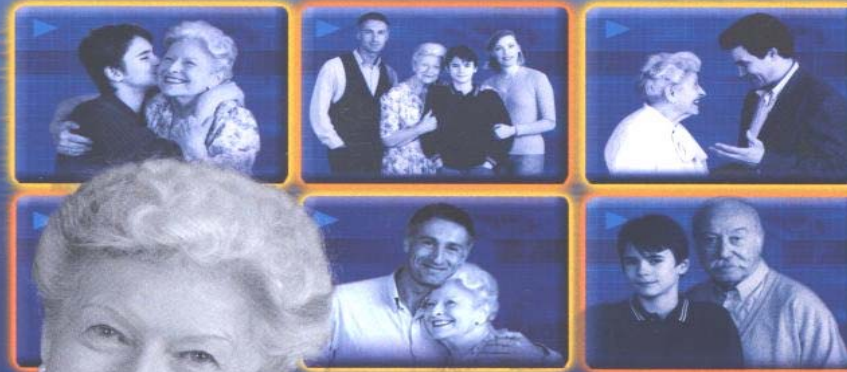
TRAITEMENT ÉTABLI / DÉMENCE VASCULAIRE

- Aspirine 325 mg
- Anticoagulants?
- Hydergine (metaanalysis)
- Nicergoline 30 mg bid
- Nimodipine 90 mg
- Egb 761 (ginkgo)
- Memantine 20 mg
- Meyer et al. 1989
- SPIRIT 1997
- Schneider et Olin 1994
- Hermann et al 1997
- Pantoni et al 1996
- Le Bars et al 1997
- Pearsons et al 1999



MALADIE D'ALZHEIMER

Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer (MMSE de 10 à 26 et/ou CDR 1 ou 2)



**ENVISAGER
D'EMBLÉE
POUR LE
LONG TERME***

EXELON[®]
(rivastigmine)

* Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique existe pour le patient.

MALADIE D'ALZHEIMER

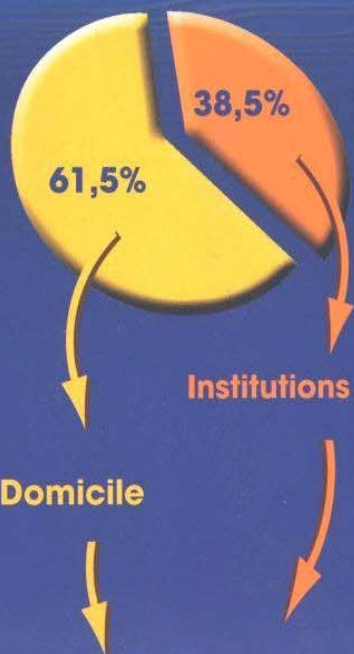
Une majorité de patients maintenus à domicile...⁽¹⁾

Etude épidémiologique PAQUID

Cohorte prospective
Personnes > 65 ans
en Gironde et Dordogne
37 communes en Gironde,
38 en Dordogne,
choisies au hasard après stratification
selon la taille en population.

Tirage au sort sur listes électorales :
après stratification selon le sexe et l'âge.
3777 sujets inclus représentatifs
de la population générale
en termes d'âge et de sexe.

Maladie d'Alzheimer



...même à des
stades sévères

Démences sévères	33,8 %	66,2 %
Démences modérées	57,3 %	42,7 %
Démences légères	76,2 %	23,8 %

(1) Ramarison H. et al. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus ; données réactualisées de la cohorte PAQUID. Rev Neurol 2003 ; 159 : 4, 405-411.

DES ANNÉES POUR LE PATIENT, DES ANNÉES POUR L'AIDANT,

Une médiane de survie qui augmente pour le patient Alzheimer

Cohorte PAQUID	
Médiane de survie des déments incidents	
Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 1999	3 ans ⁽²⁾
American Journal of Epidemiology, 2001	4,5 ans ⁽³⁾

- Pour le médecin plus de patients à prendre en charge plus longtemps
- Pour l'aidant, une charge qui s'accroît

Votre objectif : A tous les stades de la maladie,

- Améliorer le patient
- Alléger le fardeau de l'aidant

(2) Salamon R et al. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer : l'expérience PAQUID. Bull Acad Natlle Méd 1999, 183, n°1, 129-142, séance du 12 janvier 1999.

(3) Helmer C et al. Mortality with Dementia : Results from a French Prospective Community - based cohort. Am J Epidemiol 2001 ; 154, n°7 : 642-8.



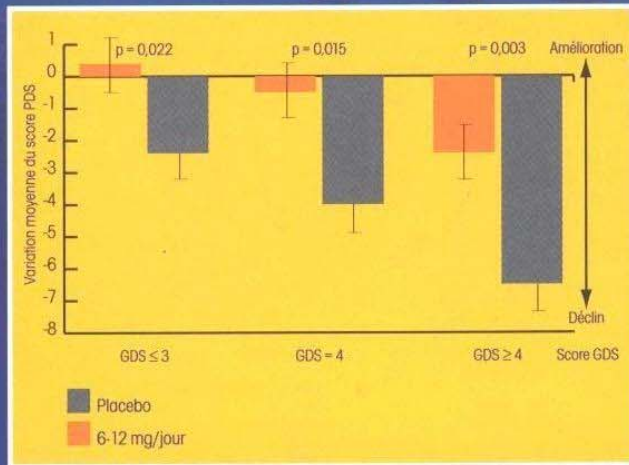
EXELON®

(rivastigmine)

Les activités de vie quotidiennes sont significativement améliorées...⁽¹⁾

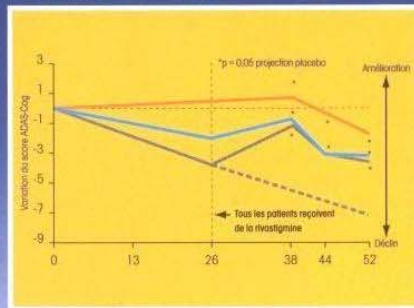
Evaluation de l'effet de 26 semaines de traitement de rivastigmine 6-12 mg/j ou de placebo sur les activités de vie quotidiennes. Les résultats de 3 études menées en double aveugle, contrôlées versus placebo sont poolés. Au total, les résultats sur la PDS de 2105 patients ont été poolés. Les patients étaient répartis en 3 groupes selon leur GDS :

- GDS ≤ 3
- GDS = 4
- GDS ≥ 5



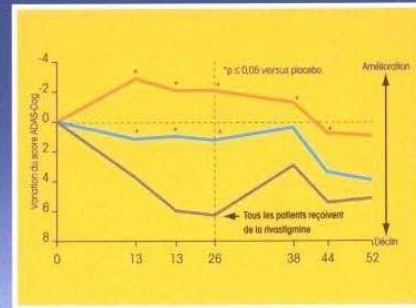
...ainsi que les fonctions cognitives^(2,3)

Pour les stades légers à modérément sévères...
+ 4,9 à l'ADAS-Cog



Etude contrôlée B352 - Résultats «Cas observés»
 ● rivastigmine : 6-12 mg/j ● Placebo n = 699
 ● rivastigmine : 1-4 mg/j ● Proj-Placebo

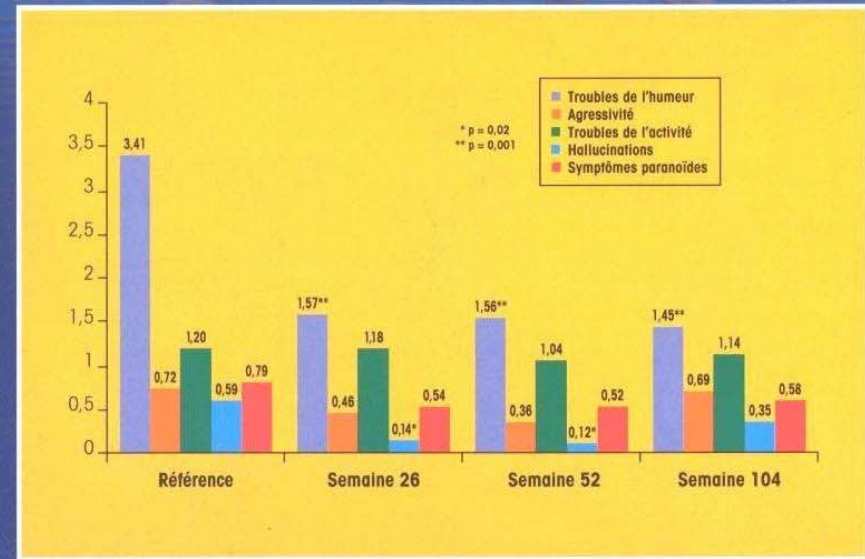
... et + 8,1 à l'ADAS-Cog pour les plus évolués d'entre eux



Etude contrôlée B352 - Résultats «Cas observés»
 ● rivastigmine : 6-12 mg/j ● Placebo n = 513
 ● rivastigmine : 1-4 mg/j

LE CHOIX D'ÊTRE EFFICACE SUR LES SYMPTÔMES À TOUS LES STADES DE LA MALADIE DES FORMES LÉGÈRES À MODÉRÉMENT SÉVÈRES

Evaluation à 2 ans sur les troubles du comportement⁽⁴⁾



(1) Polkin S et al. Impact of Alzheimer's disease and rivastigmine treatment on activities of daily living over the course of mild to moderately severe disease. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry 26 (2002) : 713-20.

(2) Academic Highlights. Alzheimer disease : translating neurochemical insights into clinical benefits. J Clin Psychiatry 61 :10. Oct 2000 : 791-802.

(3) Doraiswamy M 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 may, 26 (4) : 705-12.

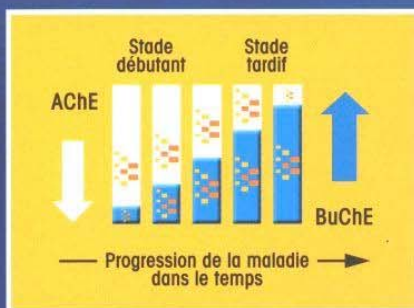
(4) Rosler M et al. Effects of two year treatment with cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. Behavioural Neurology 1998/1999 ; 11 : 211-216.



EXELON®

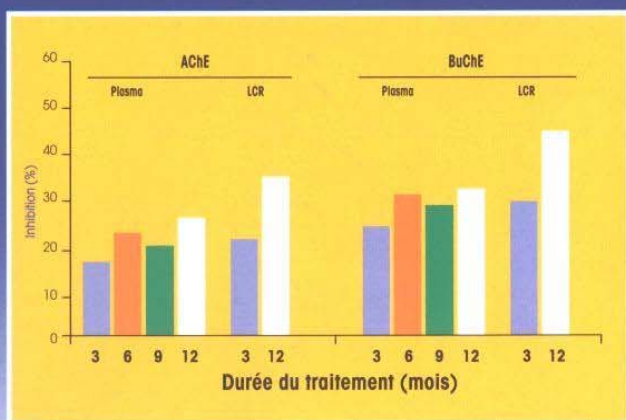
(rivastigmine)

Pour suivre le cours physiologique de la maladie ...



- Dans le cerveau sain⁽¹⁾ :
L'AChE prédomine (80 %), la BuChE joue un rôle mineur
- Dans le cerveau Alzheimer :
L'activité AChE diminue tandis que celle de la BuChE augmente

... et permettre une inhibition maintenue sur les deux enzymes AChE-BuChE*⁽²⁾



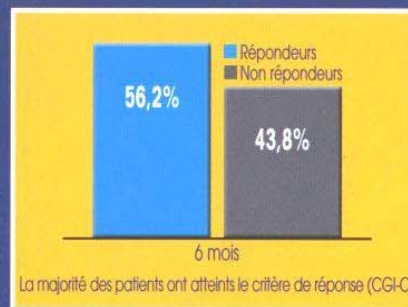
Pourcentage d'inhibition de l'AChE et de la BuChE dans le plasma et le LCR. 11 patients Alzheimer :
 • MMSE : 24,9 ± 0,8
 • Âge : 70,4 ± 1,8 ans
 • Posologie :
 de 3 mois de 6,9 ± 1,1 mg/j et 12 mois de 8,3 ± 1,3 mg/j ;
 de 3 mois de 8,3 ± 1,3 mg/j et 12 mois de 8,6 ± 1,3 mg/j ;
 • Durée du traitement : 12 mois

DOUBLE INHIBITEUR AChE-BuChE*

Une efficacité démontrée après échec d'un premier traitement ...⁽³⁾

Etude RIVAGE

Ouverte, prospective, multicentrique sur 6 mois, 382 patients, MMSE moyen de 16,6 ± 4,2. Chaque patient a été traité sans succès par donépézil 10 mg/jour pendant au moins 6 mois (moins en cas d'intolérance).
 Motifs d'arrêt : • 11 % pour intolérance • 9,4 % Inefficacité + intolérance • 79,6 % pour manque d'efficacité



La majorité des patients ont atteints le critère de réponse (CGI-C)
 • Répondeurs : pourcentage de patients avec un score CGI-C par rapport à l'inclusion ≥ 0 aux semaines 16 à 26.
 • Etude ouverte, multicentrique n = 382

- Baisse moyenne du MMSE des patients inclus dans l'étude et précédemment traités pendant au moins 6 mois par donépézil :
- 3,8
- Hausse moyenne du MMSE chez les patients répondeurs à Exelon® :
+ 0,9
(p < 0,0001)

... sans intolérance croisée

84,6 % de patients intolérants au donépézil ont pu être traités par Exelon®

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont conformes au profil connu d'Exelon®

* Résumé des Caractéristiques du Produit.

- (1) Greig NH et al. A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: attention to butyrylcholinesterase. *Curr Med Res Opin* 2001 ; 17(3) : 159-65.
- (2) Darreh-Shori T. et al. Sustained cholinesterase inhibition in AD patients receiving rivastigmine for 12 months. *Neurology* 2002, 54 : 563-72.
- (3) Auriacombe S. Efficacité et tolérance de la rivastigmine chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer et ne répondant pas au donépézil. *Current Medical Research and Opinion* 2002 ; 18(3) : 129-137.



EXELON[®]

(rivastigmine)

Un développement clinique incluant une population au plus proche de la réalité du terrain ...^(1,2)

- Essais menés dans les hôpitaux, centres spécialisés, cliniques privées
- Chez patients âgés :
73 ans en moyenne (de 41 à 95 ans)
avec plus de 40 % de patients de 75 ans et plus
- Avec une majorité de femmes : 59 %
- Incluant des patients polypathologiques :
Pathologie associée dans 86 % des cas
Co-médication pour 75 % des patients

86 % de pathologies associées

	Exelon [®]	Placebo
Appareil locomoteur	35 %	36 %
Système cardiovasculaire	31 %	29 %
Vision	22 %	20 %
Tractus gastro-intestinal	22 %	20 %

75 % de co-médications

	Exelon [®]	Placebo
Nutrition et métabolisme	36 %	33 %
Système nerveux	32 %	31 %
Système cardiovasculaire	35 %	32 %

UNE MOLÉCULE ADAPTÉE AUX PROFILS DE VOS PATIENTS

... pour pouvoir répondre spécifiquement à leurs besoins

- Administration possible à des populations particulières⁽³⁾ :
Pas de perturbations des paramètres biologiques⁽²⁾
- Faible risque d'interactions médicamenteuses dans une population polypathologique (dépression, insomnies associées chez plus de 30 % des patients...)⁽⁴⁾
Faible liaison aux protéines plasmatiques (40 %)
Biotransformation hépatique mineure
Métabolisme largement indépendant du système microsomal hépatique
- Pas de risque d'accumulation⁽³⁾
Demi-vie d'élimination courte
Élimination urinaire quasi totale (90%) en 24 heures

(1) Ariand R et al. Mise au point sur l'efficacité et la tolérance de l'EXELON. In Maladie d'Alzheimer Recherche et Pratique Clinique EDS Française-Paris-1999 vol 2 ; 235-240.

(2) Dossier d'AMM. Programme ADENA.

(3) RCP Exelon.

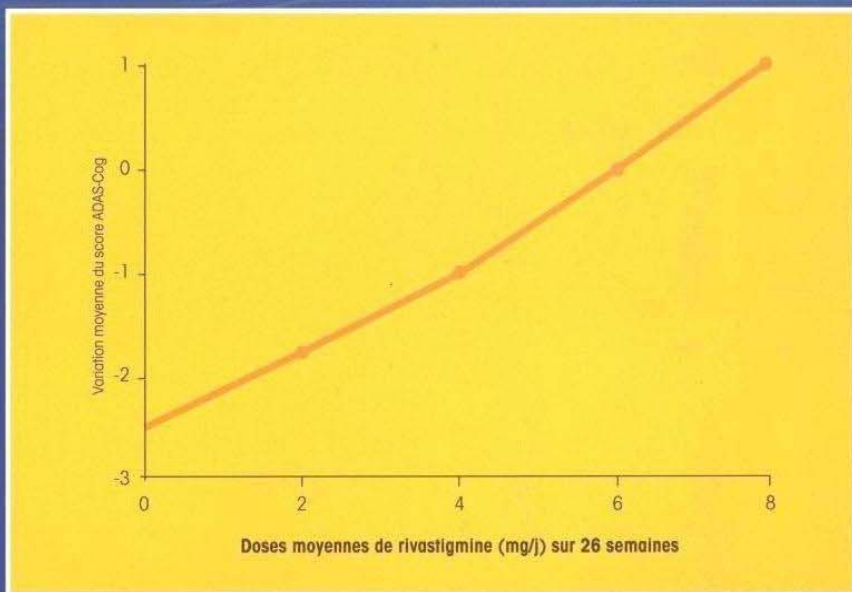
(4) Corey-Bloom J, Galasko D. Adjunctive therapy in patients with Alzheimer's disease. A practical approach Drugs Aging. 1995 Aug ; 7(2) : 79-87.



EXELON®

(rivastigmine)

Grâce à son efficacité dose dépendante ... ⁽¹⁾



Résultats poolés de 3300 patients inclus dans 3 études internationales du programme clinique d'évaluation ADENA : B 351, B 303, B 352.

3 études prospectives, randomisées, double aveugle, contrôlées versus placebo, en groupes parallèles.

Étude B 351 : placebo versus 3, 6, 9 mg de rivastigmine par jour.

Étude B 303, B 352 : placebo versus groupe de dosage bas : 1-4 mg de rivastigmine par jour et groupe de dosage haut : 6-12 mg de rivastigmine par jour.

26 semaines de traitement

(1) - Schneider LS et al. Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with Alzheimer's disease Int J Geriatr Psychopharmacol, 1998 ; vol 1 (suppl 1) : S26-S34.

POUR ACCOMPAGNER LE PATIENT TOUT AU LONG DE SA MALADIE

... et son schéma posologique progressif répondant à l'évolution de la maladie

Initiation*

1,5 mg + 1,5 mg

Matin Soir

=

3 mg/j

1 mois**

Dose cible

3 mg + 3 mg

Matin Soir

=

6 mg/j

1 mois ou plus**

Et pour aller plus loin***
et accompagner votre patient***

4,5 mg + 4,5 mg

Matin Soir

=

9 mg/j

1 mois ou plus**

6 mg + 6 mg

Matin Soir

=

12 mg/j

Dose d'entretien maximale

* Ordonnance initiale : neurologues, gériatres, psychiatres, médecins généralistes et spécialistes ayant une capacité en gériatrie. Ordonnance de suivi : tout médecin.

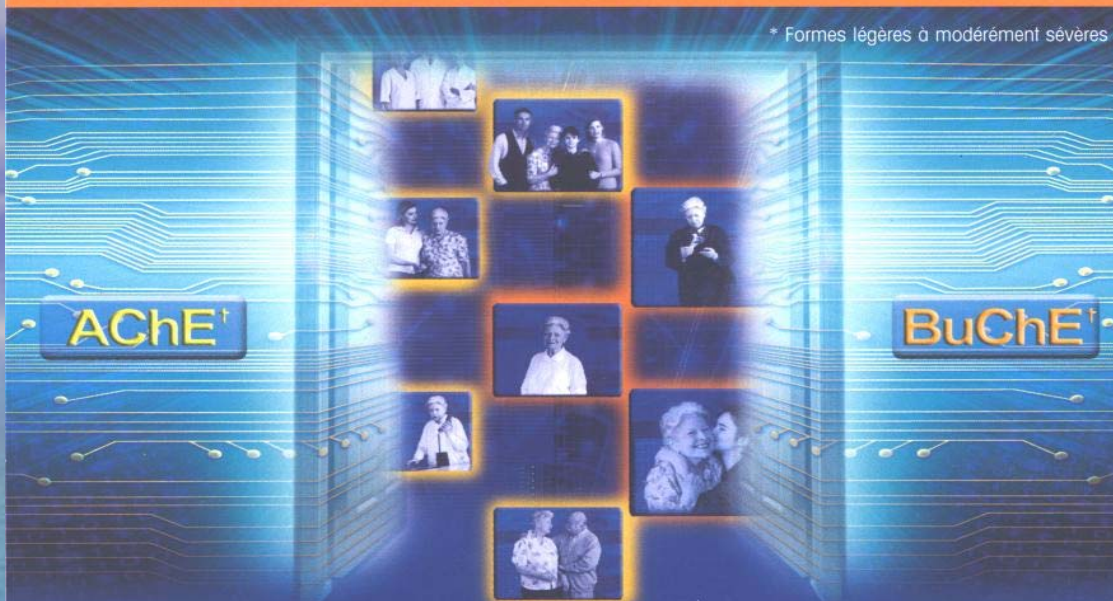
** Minimum 2 semaines de traitement à chaque palier posologique. La progression des doses proposées est en fonction de la tolérance. L'efficacité maximale correspond à la dose d'entretien maximale tolérée par le patient. L'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doit être étroitement suivi en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère à modérée.

*** Une posologie individualisée guidée par l'efficacité et la tolérance.



M A L A D I E D ' A L Z H E I M E R *

* Formes légères à modérément sévères



Les portes de l'efficacité

EXELON® **
(rivastigmine)

Traitement symptomatique des formes légères
à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer
MMSE de 10 à 26 et/ou CDR 1 ou 2

† AChE : Acétylcholinestérase. BuChE : Butyrylcholinestérase. ** Ordonnance initiale : neurologues, psychiatres, gériatres, médecins généralistes et spécialistes ayant une capacité en gériatrie. Ordonnance de suivi : tout médecin. L'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doit être étroitement suivi en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les mentions légales figurent sous le bloc papier.

 **NOVARTIS**
NEUROSCIENCE



ARICEPT®

et

la maladie d'Alzheimer

Maladie d'Alzheimer

Epidémiologie

Prévalence : 450 000 patients en France

Incidence : 110 000 nouveaux cas par an

50 % ne sont pas diagnostiqués

2 patients sur 3 ne sont pas traités

Lobo A et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the Elderly Research Group. Neurology 2000; 54(11):54-59

Circulaire DHOS/O2/DGS/SD5D/DGAS/SD2C/DSS/1A n° 2002-222 du 16 avril 2002 relative à la mise en œuvre du programme d'actions pour les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées. Bulletin Officiel n° 2002-18

Maladie d'Alzheimer

Clinique

- Troubles de la mémoire et d'autres fonctions cognitives
- Modification des activités de vie quotidienne
- Troubles du comportement

Des troubles insidieux souvent ignorés du malade



Rôle majeur de l'entourage pour alerter les
médecins

Troubles des fonctions cognitives

- Pertes de mémoire
 - « Il ne se souvient plus du prénom de son petit-fils. »
- Désorientation dans l'espace et dans le temps
 - « Elle ne sait plus comment aller au marché .»
 - « Il se perd dans son quartier. »
 - « Elle ne sait plus quel jour on est. »
- Perte des capacités de jugement et de raisonnement
 - « Il met son manteau pour dormir. »
- Troubles du langage
 - « Elle ne trouve plus ses mots. »

Modifications des activités de vie quotidienne

- Difficultés à exécuter des tâches courantes

"Elle est gênée dans les transports en commun."

"Il ne sait plus gérer son budget."

"Elle fait des erreurs en remplissant ses chèques."

"Il n'utilise plus le téléphone."

"Elle se trompe dans ses médicaments."

"Il ne sait plus faire ses courses."

Troubles du comportement

- **Agitation**

« Elle n'arrête pas de déambuler et de bouger dans tous les sens »

- **Agressivité**

« Il se met en colère pour rien »

- **Dépression**

« Elle est souvent triste, elle se met à pleurer sans raison »

- **Anxiété**

« Il est tout le temps inquiet et soucieux »

- **Apathie**

« Elle reste assise sur son fauteuil toute la journée »

En 1ère intention

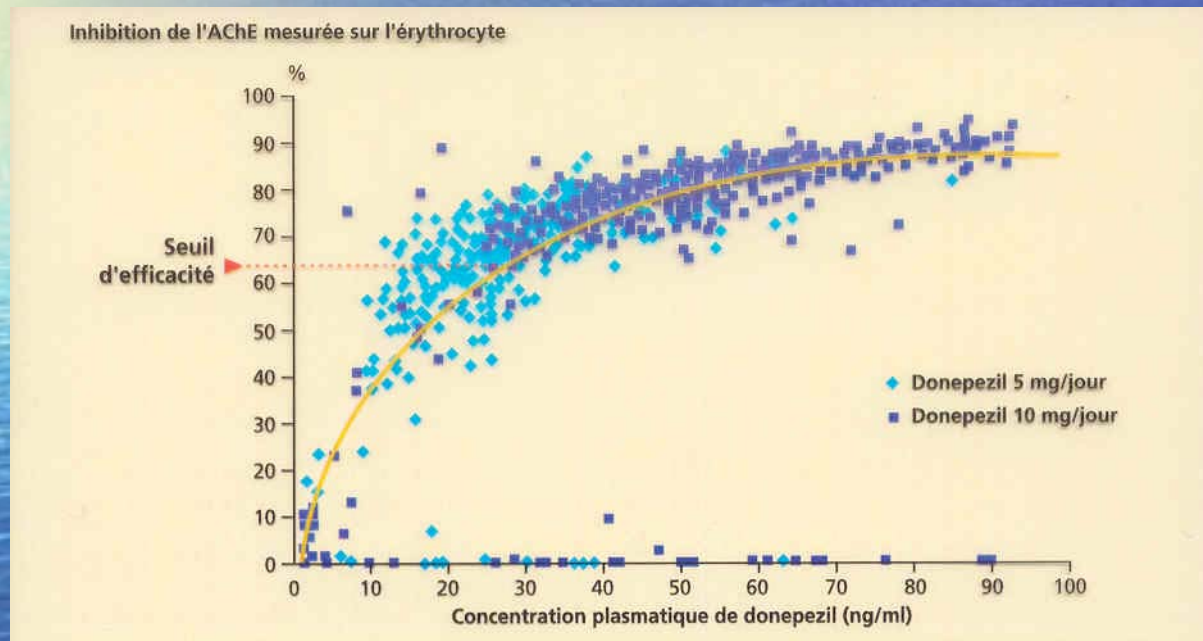
Aricept®

Traitement symptomatique de la
maladie d'Alzheimer dans ses formes
légères à modérément sévères

MMSE 10-26 et/ou CDR 1 ou 2

Aricept®

Un seuil d'efficacité clinique obtenu dès 5 mg/jour

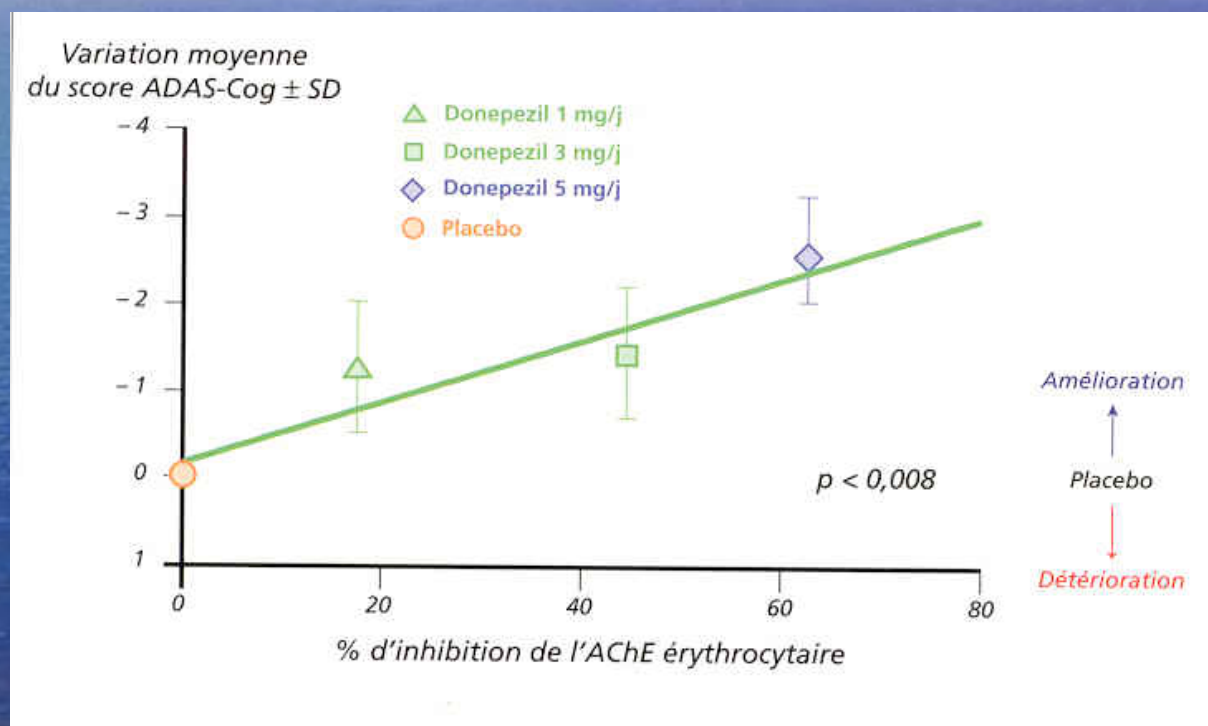


5 mg/j : 63,7 %
10 mg/j : 77,3 %

Aricept®

Corrélation de l'activité clinique au pourcentage d'inhibition de l'AchE

Etude en double aveugle, donepezil (1, 3 ou 5mg/j, n=40 dans chaque groupe) vs placebo (n=40), durée 12 semaines.



Friedhoff LT et al. Correlation between the clinical efficacy of donepezil HCl (E2020) and red blood cell acetylcholinesterase inhibition in patients with Alzheimer's disease. Clin Pharmacol Ther 1997;61(2) : 177(P11-49)

Aricept®

- **Une efficacité prouvée sur:**
 - Les fonctions cognitives
 - Le fonctionnement global
 - Les activités de la vie quotidienne
- **Pour le patient:**
 - Un gain d'autonomie
 - Une meilleure qualité de vie
 - Un retard à l'institutionnalisation

ARICEPT®

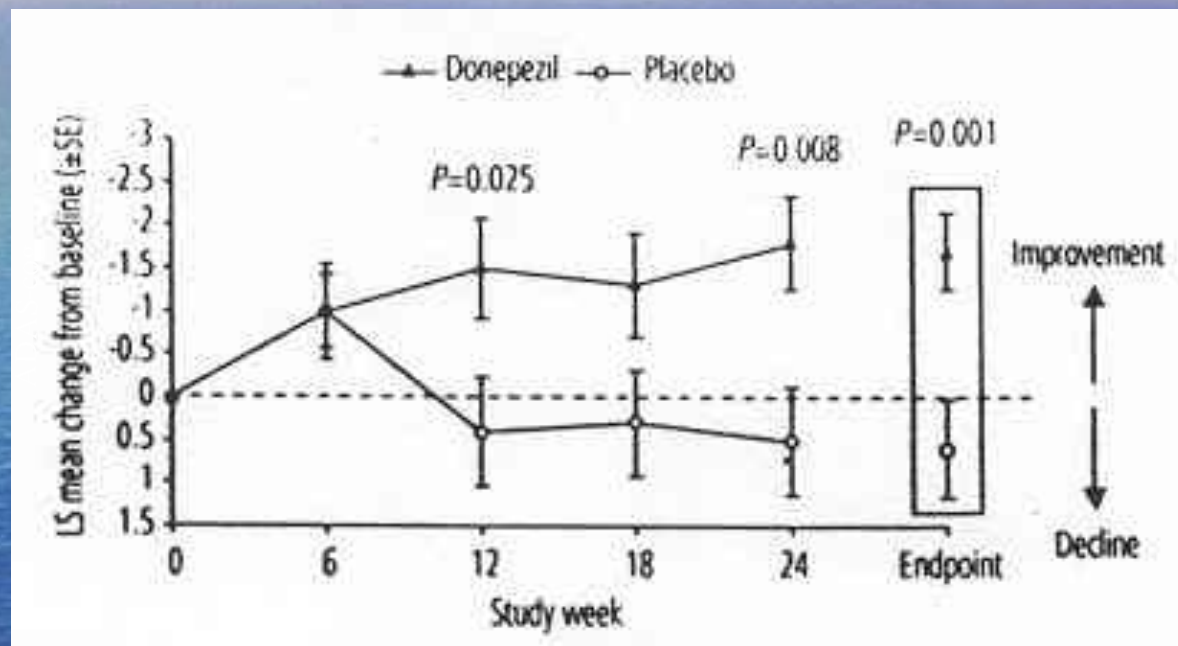
Efficacité sur la cognition chez des patients Alzheimer au stade très léger (MMSE=21-26)

- 153 patients ayant des symptômes depuis 2 ans :
 - Donepezil (n=96)
 - Placebo (n=57)
- Double aveugle sur 6 mois
- Age moyen : $74 \pm 9,3$ ans
- MMSE moyen : $24,3 \pm 1,3$ pour le groupe placebo
 $24,1 \pm 1,7$ pour le groupe donepezil
- Critères d'évaluation : ADAS-cog (principal) MMSE, tolérance (secondaires)
- Ont terminé l'étude : 72,9% des patients sous donepezil
80,7% des patients sous placebo

Seltzer B. - Donepezil improves cognition in patients with early Alzheimer's disease. Poster presented at the 12th Meeting of European Neurological Society, Berlin, Germany, June 22-26, 2002 (P510)

ARICEPT®

Effacité sur la cognition chez des patients Alzheimer au stade très léger (MMSE= 21-26)

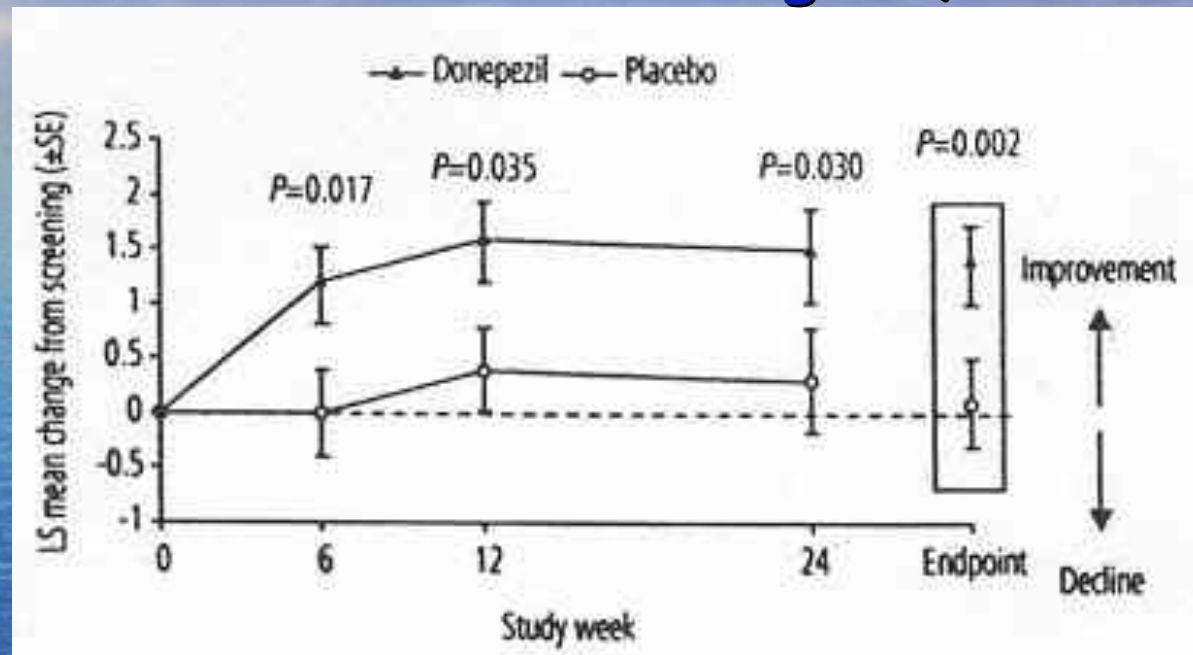


ADAS-cog : Amélioration significative sous Aricept à S12 et S24
2,3 points (p=0,001) gagnés à 6 mois / état initial

Seltzer B. - Donepezil improves cognition in patients with early Alzheimer's disease - Poster presented at the 12th Meeting of European Neurological Society, Berlin, Germany, June 22-26, 2002 (P510)

ARICEPT®

Effacité sur la cognition chez des patients Alzheimer au stade très léger (MMSE= 21-26)



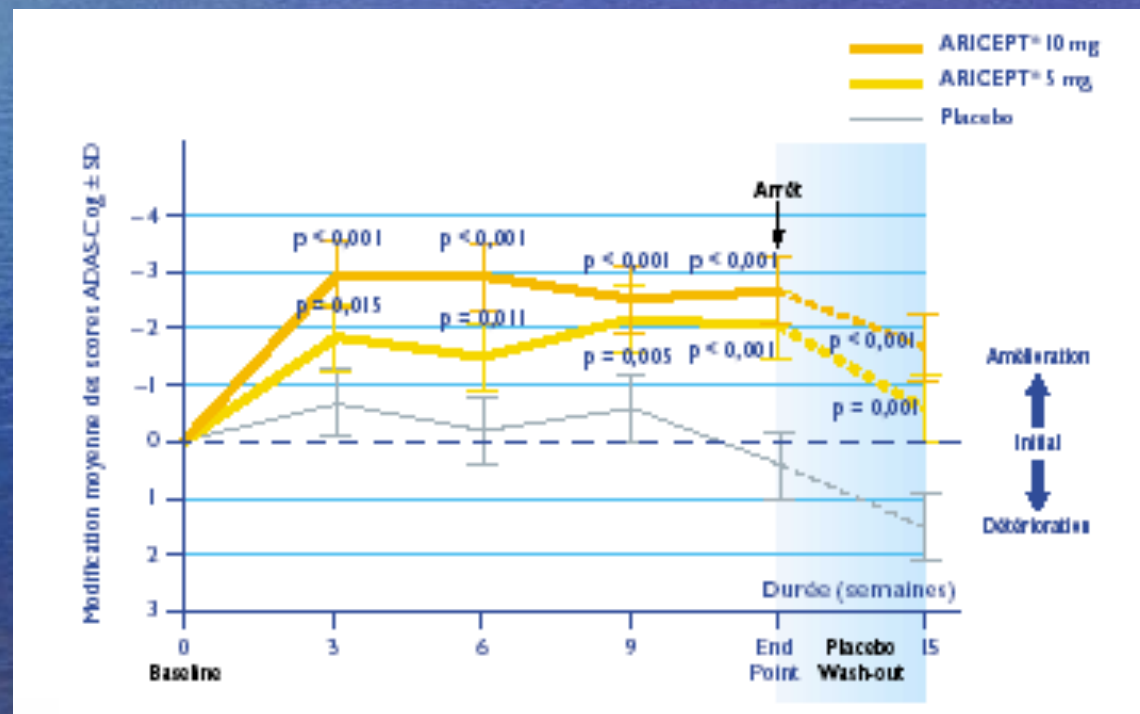
MMSE : Amélioration significative sous Aricept à toutes les visites.
1,8 points (p=0,002) de gagnés à 6 mois / état initial

Seltzer B. - Donepezil improves cognition in patients with early Alzheimer's disease - Poster presented at the 12th Meeting of European Neurological Society, Berlin, Germany, June 22-26, 2002 (P510)

Fonctions cognitives

Aricept® améliore significativement les performances cognitives dès la 3ème semaine de traitement dès 5mg/j

Étude sur 15 semaines en double aveugle. Donepezil 5 mg/j ou donepezil 10 mg/j versus placebo (n=468). Critères principaux d'évaluation : ADAS-cog, CIBIC+. Critères secondaires : MMSE, CDR-SB, QoL.

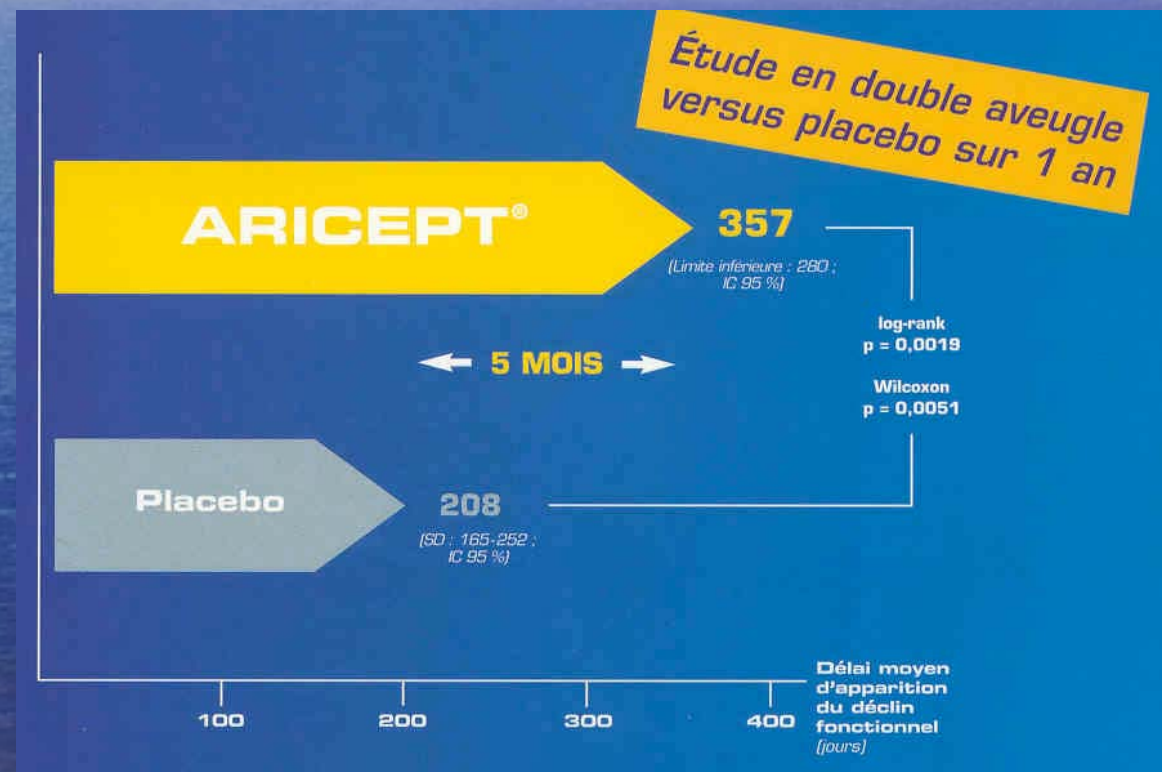


Rogers S.L. et al. Donepezil improves cognition and global functions in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. Arch Intern Med 1998; 158(9) : 1021-31

Maintien du statut fonctionnel

Un gain de 5 mois en moyenne sur 1 an

Etude prospective en double aveugle évaluant l'efficacité du donepezil (n=214) versus placebo (n=217) sur 54 semaines. Donepezil 5 mg/j pendant 4 semaines puis donepezil 10 mg/j.
Critères d'efficacité: IADL/ADL/CDR.



Mohs et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. Neurology 2001; 57: 481-488

Fonctionnement global

Sur la GBS, une détérioration moins importante sous Aricept® versus placebo

Donepezil	- 7,3 ± 2,1
placebo	- 13,5 ± 2,1

GBS (Gottfries-Bråne-Steen) : Evaluation des fonctions:

- intellectuelles
- émotionnelles
- motrices
- comportementales

au cours d'entretiens semi-dirigés médecin/patient/aidant

M. G. Cole et al. Donepezil as an adjunct to moderate AD. Neurology 2001; 57(3): 489-95

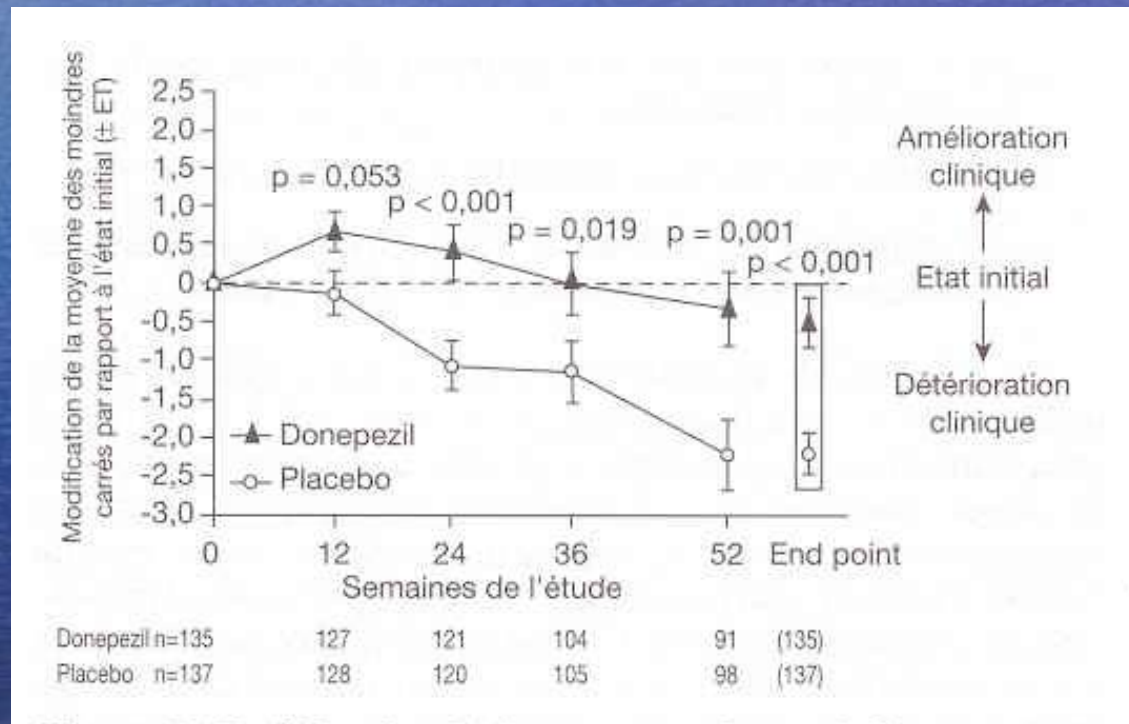
Fonctions cognitives

A 1 an, une stabilisation de l'état cognitif sous Aricept® (-0,33) vs placebo (-2,2))

Etude en double aveugle sur 52 semaines Donepezil 5 mg/j (n=142) pendant 4 semaines puis 10 mg/j versus placebo (n=144). Critère principal d'évaluation: GBS. Critères secondaires: MMSE, ADL/PDS, NPI, GDS.

Changement sur la GBS à 52 semaines:

Donepezil	-7,3 +/- 2,1
placebo	-13,5 +/- 2,1



Winblad B. et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. Neurology 2001; 57(3): 489-95

Fonctions cognitives et AVQ

1ère étude comparative directe Aricept versus galantamine

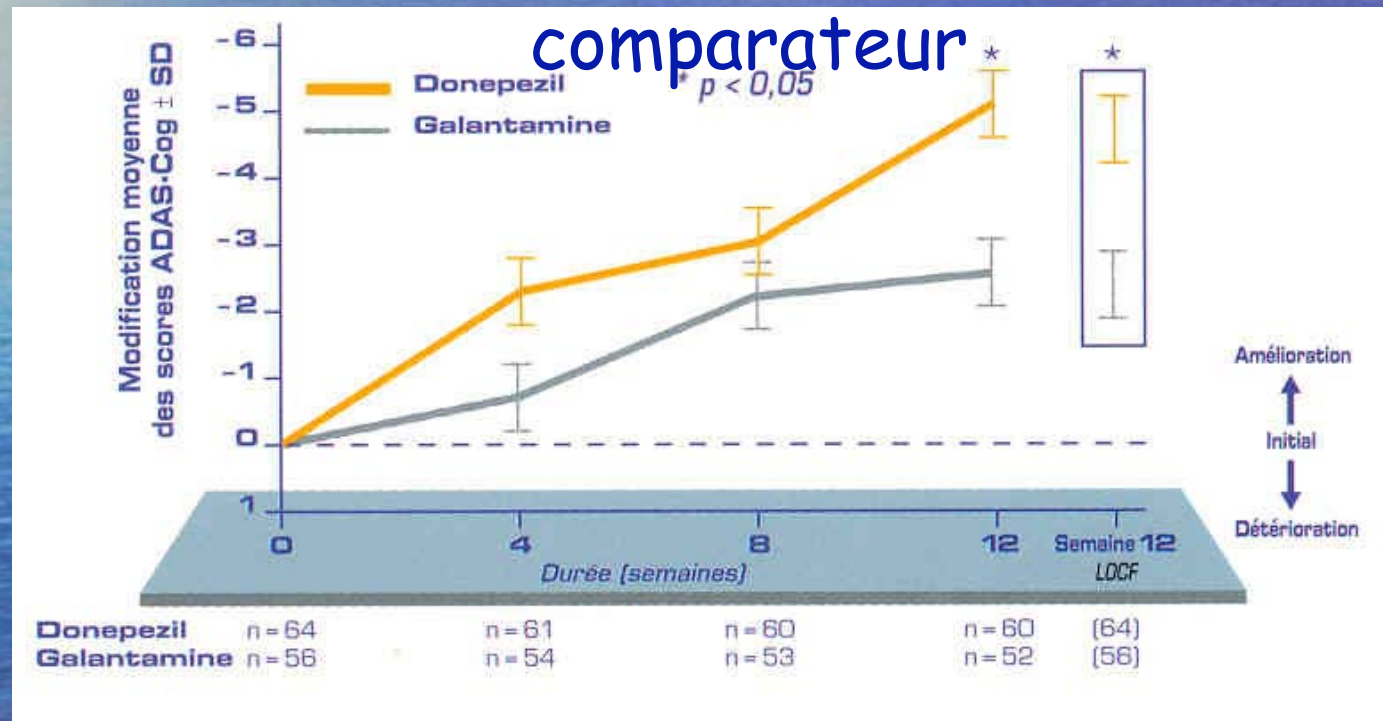
- Étude multicentrique en ouvert : 12 semaines
- 120 patients, âge moyen 74 ans.
- Maladie d'Alzheimer : formes légères à modérément sévères (MMSE 10 à 24).
- Donepezil 10 mg/j (après 4 semaines à 5 mg/j) vs galantamine : 8 mg/j pendant 4 semaines puis 16 mg/j jusqu'à la 8e semaine et 24 mg/j jusqu'en fin d'étude (en 2 prises par jour).
- Analyse en intention de traiter.
- Critères principaux d'évaluation : Tolérance et satisfaction / facilité d'emploi (questionnaire médecin et aidant).
- Critères secondaires : ADAS-cog, DAD.
- L'évaluation de la satisfaction / facilité d'emploi était significativement en faveur du Donepezil à la 4e et 12e semaine et en fin d'étude (12 semaines $LOCF$, $p < 0,05$).

Assessment of the most head-to-head study comparing the tolerability, ease of use, and efficacy of donepezil and galantamine in Alzheimer's disease. Poster presented at the 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, July 20-25, 2003, Stockholm, Sweden. 1 patient du groupe donepezil avait un MMSE de 8 et 1 patient du groupe galantamine avait un MMSE de 25.

Fonctions cognitives

Aricept est significativement plus efficace au plan cognitif que le

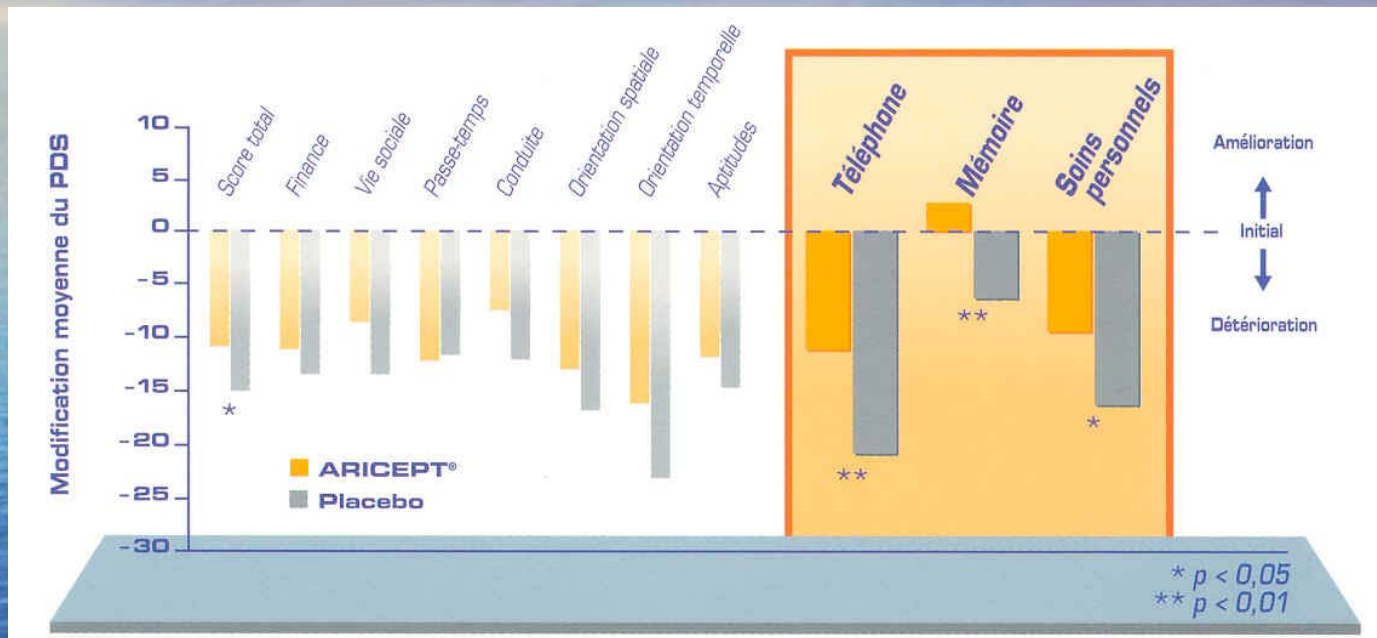
comparateur



Passmore P. et al. First head-to-head study comparing the tolerability, ease of use, and efficacy of donepezil and galantamine in Alzheimer's disease. Poster presented at the 8th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, July 20-25 2002, Stockholm, Sweden

Activités de la vie quotidienne

Aricept®, préserve l'autonomie des patients



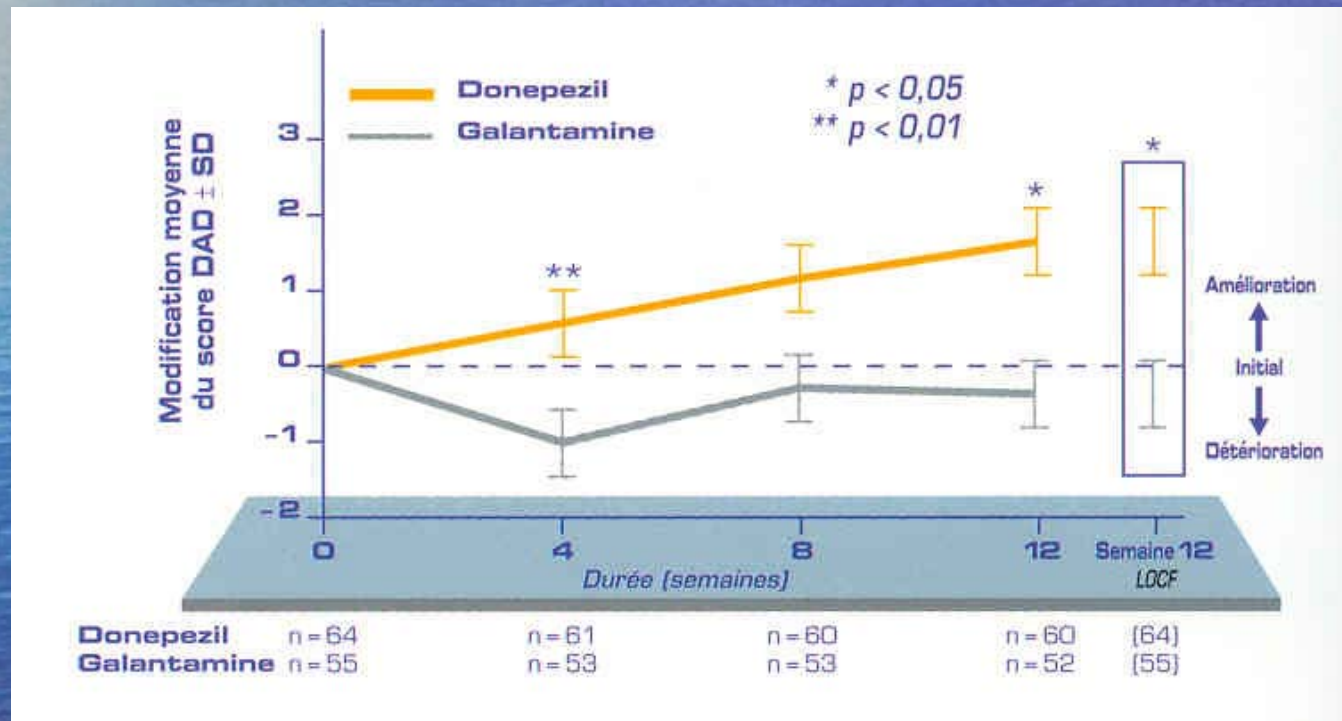
Etude en double aveugle sur 52 semaines Donepezil 5 mg/j (n=142) pendant 4 semaines puis 10 mg/j versus placebo (n=144). Critère principal d'évaluation: GBS. Critères secondaires: MMSE, ADL/PDS, NPI, GDS.

Changement sur la GBS à 52 semaines: donepezil $-7,3 \pm 2,1$
placebo $-13,5 \pm 2,1$

Winblad B. et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. Neurology 2001; 57(3): 489-95

Activités de la vie quotidienne

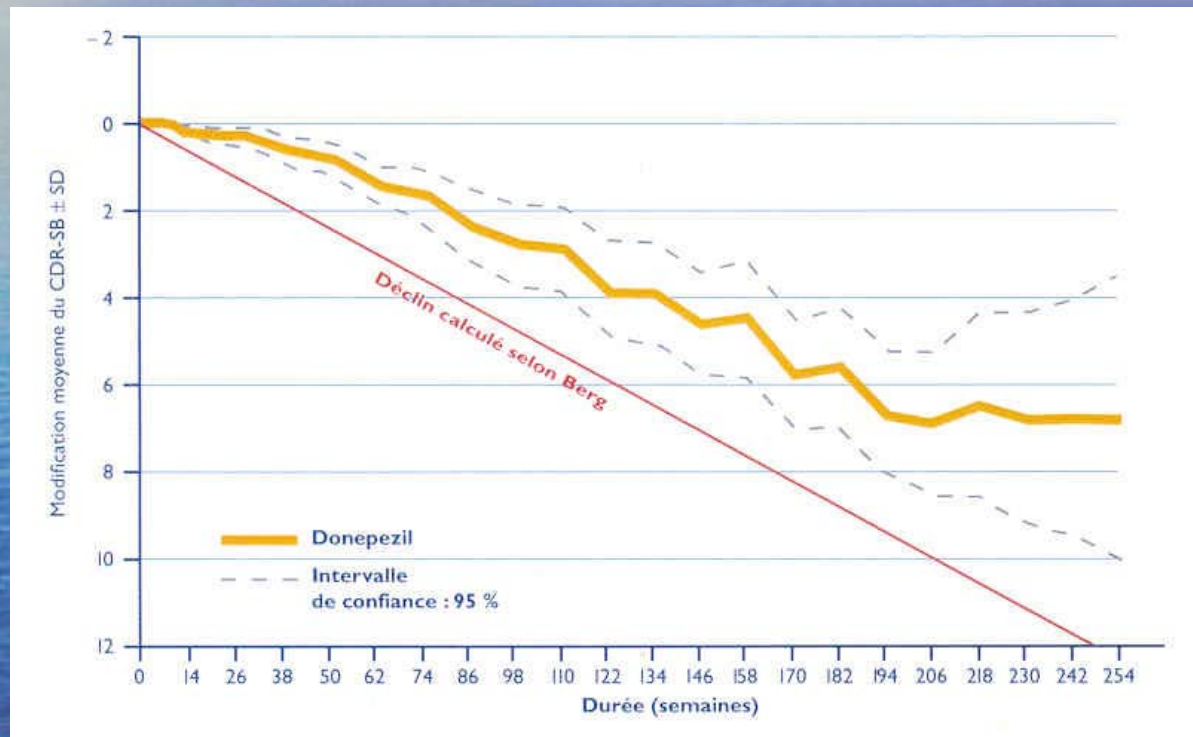
Aricept® améliore significativement plus les AVQ que le comparateur



Passmore P. et al. First head-to-head study comparing the tolerability, ease of use, and efficacy of donepezil and galantamine in Alzheimer's disease. Poster presented at the 8th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, July 20-25 2002, Stockholm, Sweden

Et à long terme ...

Aricept®, un bénéfice cognitif maintenu à plus de 4 ans



Etude ouverte (n=133),
extension de l'étude
201 (randomisée en
double aveugle).

Le donepezil a été
administré à un
maximum de 10 mg/j en
prise unique.

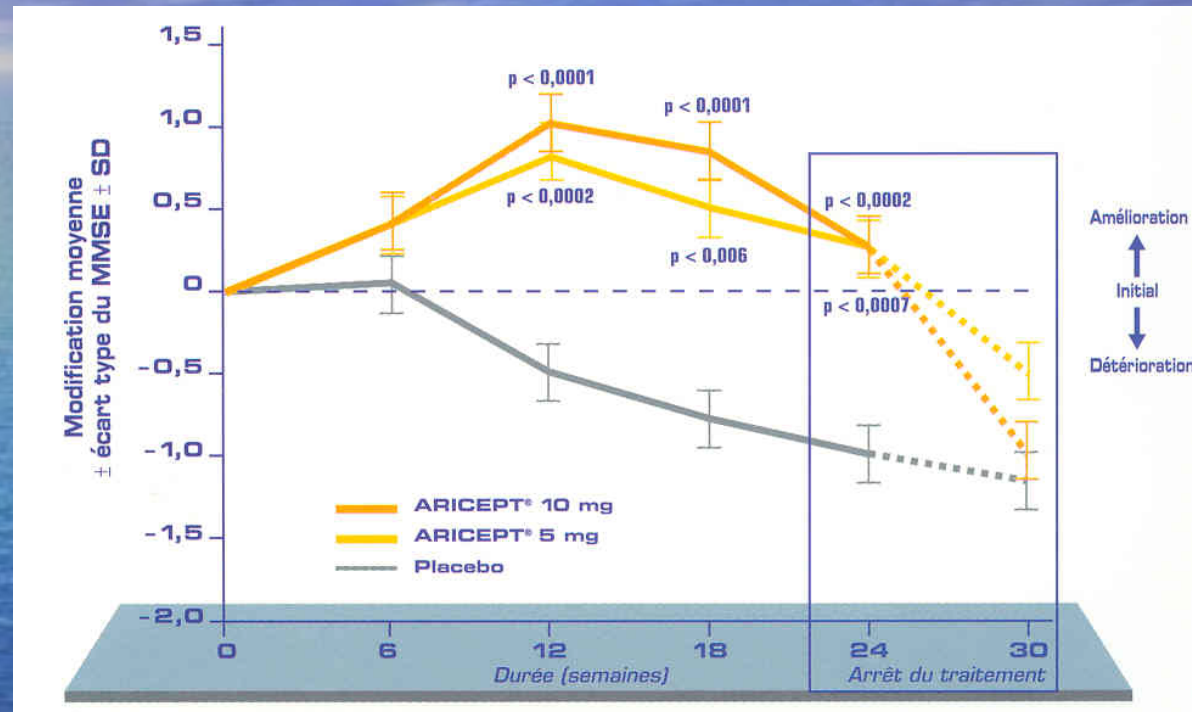
Les scores ont été
relevés pendant plus de
4 ans.

Rogers SL et al., 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 10 (2000) 195-203

Berg et al. Mild senile dementia of the Alzheimer type 4. Evaluation of intervention, Ann Neurol

A condition de ...

Ne pas arrêter le traitement



Étude randomisée, en double aveugle, donepezil 5 mg/j (n=154), donepezil 10 mg/j (n=157) versus placebo (n=162). 24 semaines de suivi puis 6 semaines de wash-out. Critères principaux d'évaluation : ADAS-cog, CIBIC+. Critères secondaires : MMSE, CDR-SB, QoL.

Rogers S.L. et coll.: 24 week, double blind placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Neurology 1998; 50:136-145

Changement sur ADAS-Cog (24 semaines)	≥ 7 pts	≥ 4 pts	≥ 0 pt
Placebo	7,8%	26,8%	57,7
Donepezil 5 mg	15,4	37,8%	70,7
Donepezil 10 mg	25,2 %	53,5%	84,1 %

Aricept®,

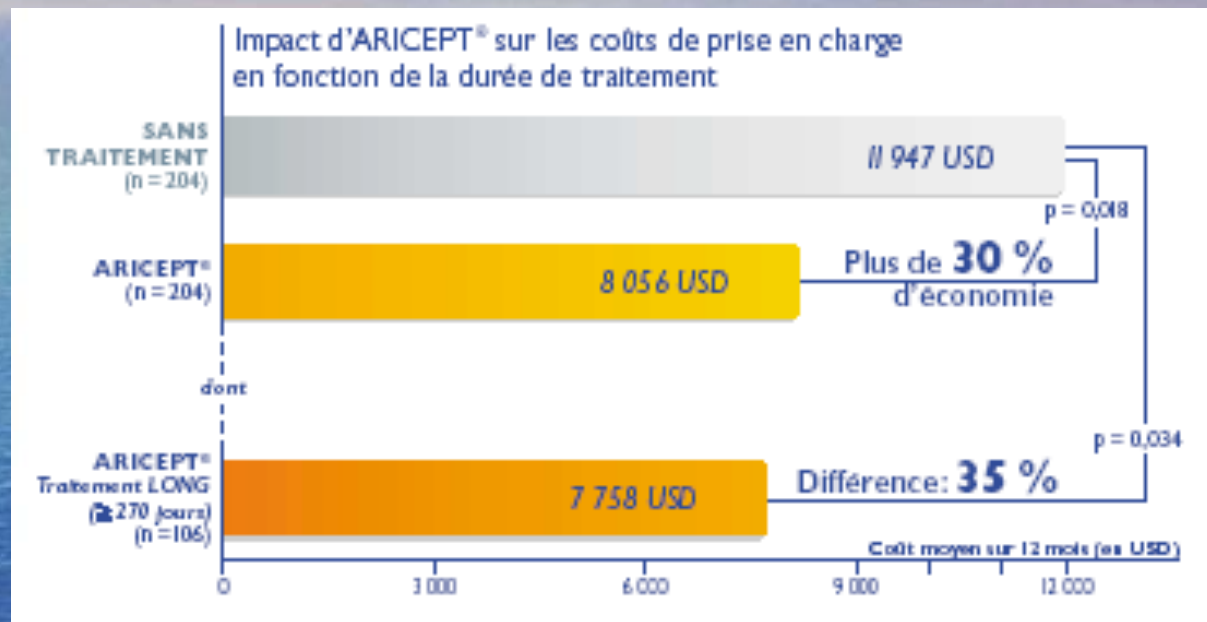
Plus de 2 ans à gagner avant
l'institutionnalisation



Etude rétrospective évaluant le risque et le délai à l'institutionnalisation chez 763 patients atteints de maladie d'Alzheimer et traités par donepezil. 2 groupes : donepezil < 5 mg/j (n=95) pendant moins de 8 semaines et donepezil ≥ 5 mg/j (n=43) pendant 48 semaines. Critères principaux : délai median à l'institutionnalisation lié la démence et calcul du risque relatif. Critères secondaires : risque d'institutionnalisation en fonction du sexe, de l'âge et de l'accompagnement par l'entourage.

McRae T, Knopman D, Duttagupta S, Ieni JR, Provenzano G. Donepezil delays time to nursing home placement. J Neurol Sci 2001; 187 (suppl 1): S536 Abstr. LB001-In press: J Am Geriatr Soc 2003

Aricept®, Diminution des coûts par patient



Etude rétrospective cas-témoin chez 3 934 patients atteints de la maladie d'Alzheimer légère à modérément sévère sur une période de 2 ans aux Etats-Unis. 204 patients traités par donepezil sont comparés à un groupe contrôle de 204 patients sur les coûts de prise en charge sur 12 mois de suivi, après ajustement sur l'âge, le sexe, les comorbidités et les complications de la démence. Evaluation des coûts des services médicaux et des prescriptions de médicaments : patients hospitalisés, urgences, consultations externes, équipes de soins dédiées, chirurgie ambulatoire, consultations en cabinet de ville, maison médicalisée.

Hill JW, Futterman R, Mastey V, Fillit H. The effect of donepezil therapy on health costs in a medicare managed care plan. *Managed Care Interface* 2002;63-69

Aricept®

Tolérance générale

A 10 mg/jour, la tolérance est comparable à celle
du placebo, dès lors que cette posologie est atteinte
après au moins 1 mois à 5 mg/jour

Rogers S.L. et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. Arch Intern Med 1998; 158(9): 1021-31

Aricept®

Plus de patients à la dose maximale que le comparateur

- Aricept®, près de 9 patients sur 10 à la dose maximale efficace à 10 mg/j
- Satisfaction / facilité d'emploi au quotidien
- Donepezil : 87,5 % des patients à la dose maximale versus 47,3% pour le comparateur
comparateur = rivastigmine

Etude multicentrique randomisée en ouvert : 12 semaines, 111 patients, âge moyen : 74 ans \pm 7. Maladie d'Alzheimer formes légères à modérément sévères. Donepezil: 10 mg (après 4 semaines à 5 mg/j) vs rivastigmine : 3 mg/j pendant 2 semaines puis 6 mg/j jusqu'à la 4ème semaine, puis 9 mg jusqu'à la 6ème semaine, et 12 mg/j jusqu'en fin d'étude (en 2 prises par jour).

Analyse en intention de traiter. Critères principaux d'évaluation: tolérance, ADAS-cog, MMSE, questionnaires de satisfaction/facilité d'emploi. L'évaluation de la satisfaction / facilité d'emploi était significativement en faveur du donepezil à la 4e et 12e semaine et en fin d'étude.

Wilkinson DG, Passmore P, Bullock R, et al. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002; 56 (6): 441-6.

Aricept®

Des effets gastro-intestinaux différents du comparateur

	Donepezil (n=64) n - %	Comparateur (n=56) n - %
Nausées	10 - 15,6%	13 - 23,2%
Vomissements	0 - 0,0%	7 - 12,5%
Anorexie	3 - 4,7%	5 - 8,9%
Diarrhées	6 - 9,4%	8 - 14,3%
Céphalées	4 - 6,3%	3 - 5,4%
Vertiges	1 - 1,6%	3 - 5,4%
Infection urinaire	2 - 3,1%	4 - 7,1%

* Effets indésirables se produisant chez plus de 5% des patients ou à une fréquence 2 fois supérieure au groupe comparateur.

Comparateur = galantamine

Aricept® , adapté au sujet âgé

Une bonne maniabilité

- Pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale
- Pas d'interaction médicamenteuse avec la théophylline, la digoxine, la warfarine et la cimétidine
- Pas de surveillance biologique, pas de surveillance du poids

Une observance facilitée : - 1 seul comprimé/jour
- blister calendaire

Ginkgo biloba (Egb 761)

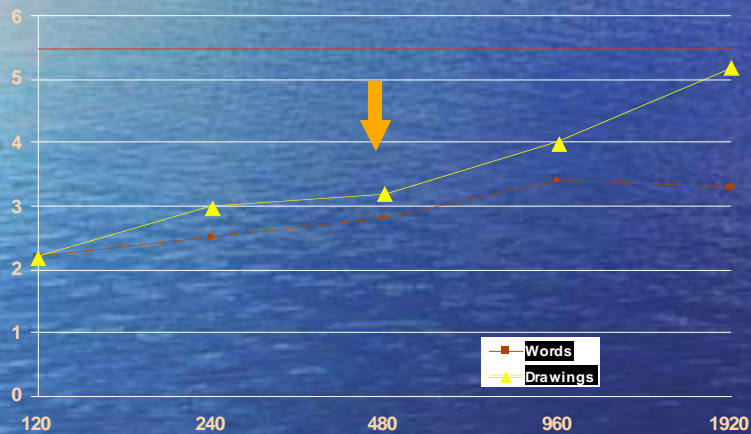
- Etude contrôlée vs placebo, randomisée, double-aveugle
 - 40 patients
 - AD ou mixte
 - NAB, CGI, KAI
 - Amélioration significative des performances cognitives et psychocomportementales

Haase J et al 2 Gerontol Geriatr 1996 302 - 309

Ginkgo biloba (Egb 761)

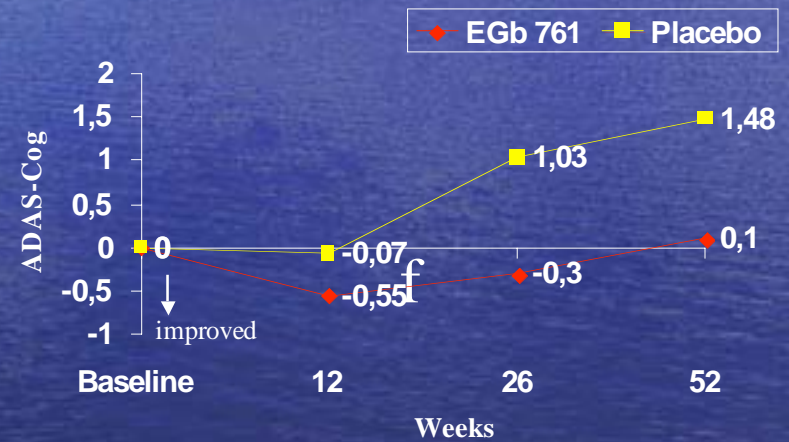
Results - Placebo group - DCT

No of items recalled correctly (mean +/-SD)



From Allain et al
Clin. Ther. 1993

RCT in Dementia



From Le Bars et al
JAMA 1997
PHASE III