MA²

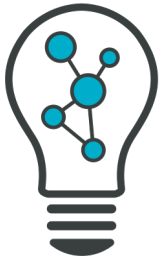
Diagnostic et prise en charge des
Maladies d'Alzheimer et Apparentées

Effets secondaires des traitements

Quelles sont les données établies de pharmacovigilance sur les traitements validés de la MA (iAChE et mémantine) ?
A quels effets secondaires doit-on être attentifs, comment les prévenir et les prendre en charge ?
Quelles sont les bonnes pratiques à adopter ?
Quel est la raison de la polémique entourant ces molécules ?

Marie Rafiq
Maximilien Moulin
Victoire Leroy
Caroline Laborde
Marie-Anne Fabre
Diane Mahée
Delphine Boruel

Données de Pharmacovigilance



Pharmacovigilance :

- Données de vraie vie : patients non sélectionnés, plus grands effectifs, durée d'exposition plus longue
- Biais de déclaration, notamment chez les patients porteurs de TNC

Effet indésirable médicamenteux EIM :

- Réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme, ou résultant d'un mésusage du médicament.
- « Grave » = entraine un décès, une hospitalisation ou sa prolongation, une incapacité ou une invalidité importante, ou une malformation congénitale

2010, l'étude transversale PEIMA Prévalence des EIM chez les patients Alzheimer :

- EIM : 5 %
- EIM grave : 1,6 %
- Médicaments les plus impliqués : IAChe et mémantine (29%)

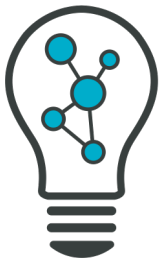
ML Laroche Afssaps et AFCRPV

Pharmacovigilance : IaChe

Iache	FAERS (1) 2004-2012	CVARD (1) 1990-2014	VIGIBASE (2) 1998-2013	BFPV (2) - 2006	PV Limoges (3) 1998-2010
Déclarations	9877 (0,26%)	2247	18 955	1058	396
Décès	**12,31%** **RIVA ROR 3,42**	**3,33%** **RIVA ROR : 3,67**	**2,3%**		
Gastro-Intestinaux	Vomissements 6,99% Nausées 5,64% Diarrhées 3,80%		15,9%		
Neuro-psy	Confusion 4,81% Hallucinations 3,09%		31,4%		
CV	Syncopes 3,47% Malaise 3,08% Bradycardie 3,42%		12,6%		
Rhabdomyolyse	**1,15%** **DON ROR 16,87**				

(1) Ali et al Plos one 2015; (2) HAS Rapport 2016 (3) Tavassoli et al Drug Saf 2007

Pharmacovigilance : IaChe



PSUR	Exposition Patients/années	Cas	ES
ARICEPT (2011-2014)	24 millions	2161	Cauchemars SMN Rhabdomyolyse
REMINYL + LP (2010-2015)		166	**Réaction cutanées sévères** Convulsions Syncopes Chutes Allongement QT
EXELON (2011-2015)	F Orale : 5 millions F patch : 3,9 millions	37 744 2 770 graves	IDM, Bradycardie AVC **Erreurs et mésusages du patch** 2714

HAS Rapport 2016

Pharmacovigilance : Mémantine

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'ALZHEIMER

- Moins de données que dans les iAchE
- Données d'exposition : 12 415 568 patients-années (données du laboratoire)
- Données de la RCP : les événements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée

✓ **troubles de l'équilibre** (fréquents)

✓ **élévation des tests de fonction hépatique** (fréquents)

✓ **hépatite** (fréquence indéterminée).

✓ Quelques cas isolés de **pancréatites**.

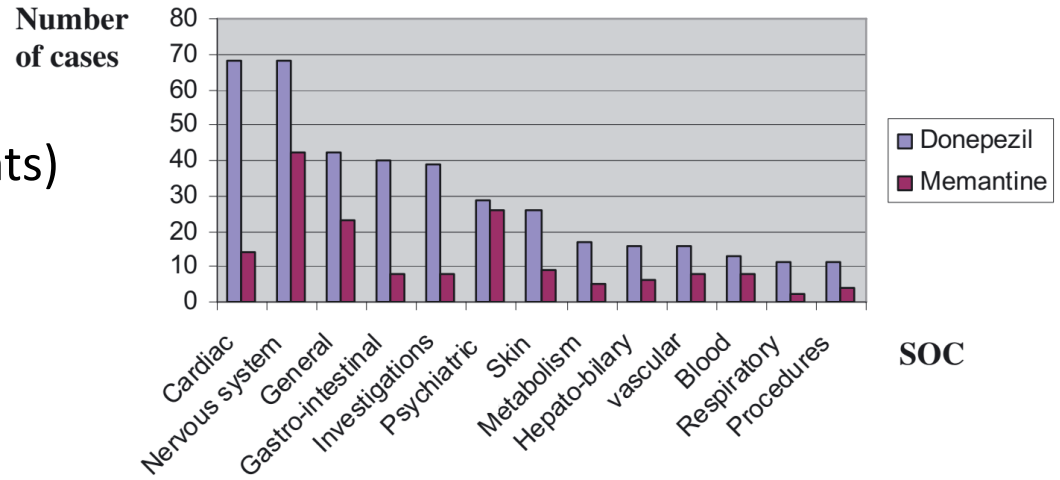
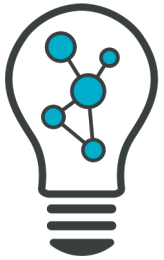


Fig. 2. Number of cases for each System Organ Class (SOC) with donepezil and memantine recorded in the French Pharmacovigilance Database from 15th May 2002 to 15th April 2008.

Babai, 2010

Pharmacovigilance : Interactions



- Des interactions avec les médicaments iAchE (données de Sécurité Sociale de 2003-2011) :

  - Bradycardisant (44% des patients)
  - Neuroleptiques (33% des patients)
  - Atropiniques (8% des patients)

Prescrire, 2014

- **Association MEMANTINE – IAchE**

  - **Peu de données sur les effets indésirables de l'association mais reste déconseillée**

Tableau 5 : Fréquence de la prescription des médicaments en fonction du score MMSE selon les données de la Banque Nationale Alzheimer en 2010

Traitement	MMSE≤10 (Sévère)	10<MMSE≤20 (Modéré)	MMSE>20 (Léger)	Total N=26 809
Anticholinestérasique	12,7 % (2 138)	52,3 % (8 783)	35,0 % (5881)	62,7 % (16 802)
Anticholinestérasique en monothérapie	8,3 % (1 076)	50,2 % (6497)	41,5 % (5 375)	48,3 % (12 948)
Mémantine	28,4 % (2 179)	57,0 % (4 364)	14,6 % (1 118)	28,6 % (7 661)
Mémantine en monothérapie	29,3 % (1 117)	54,6 % (2 078)	16,1 % (612)	14,2 % (3 807)
Anticholinestérasique et mémantine en bithérapie	27,6 % (1 062)	59,3 % (2 286)	13,1 % (506)	14,4 % (3 854)

Tifratene K et al, 2012

Effets secondaires des IaChe

A quels effets secondaires doit-on être attentifs, comment les prévenir et les prendre en charge? Quelles sont les bonnes pratiques à adopter?

Table 2 Adverse effects of cholinesterase inhibitors compared with placebo in Alzheimer's disease

Adverse outcome	OR (95 % CI)
Gastrointestinal	
Abdominal pain	1.95 (1.46–2.61)
Anorexia	3.75 (2.89–4.87)
Diarrhea	1.91 (1.59–2.3)
Nausea	4.87 (4.13–5.74)
Vomiting	4.82 (3.91–5.94)
Neurological	
Abnormal dreams	5.38 (1.34–21.55)
Dizziness	1.99 (1.64–2.42)
Headache	1.56 (1.27–1.91)
Insomnia	1.49 (1.12–2.00)
Tremor	6.82 (1.99–23.37)
Vertigo	3.95 (1.08–14.46)
Cardiovascular	
Syncope	1.90 (1.09–3.33)
Edema	2.08 (1.01–4.28)
General	
Asthenia	2.47 (1.27–4.81)
Fatigue	4.39 (1.21–15.85)
Muscle cramps	13.32 (1.71–103.74)
Weight loss	2.99 (1.89–4.75)
At least one adverse event	2.51 (2.14–2.95)

Based on Birks [12]

CI confidence interval, *OR* odds ratio

Buckley, Drugs Aging, 2015

Mortalité

Des données contradictoires

Effet protecteur

OR = 0,65

Blanco, 2017

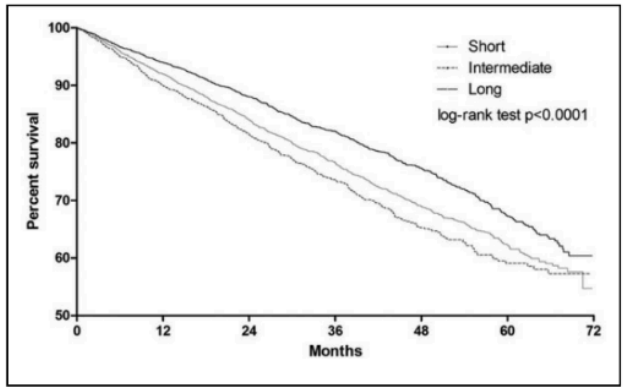
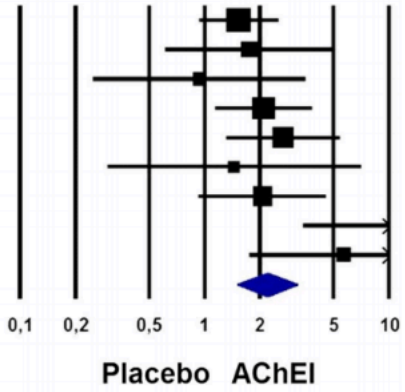


Figure 2. Kaplan-Meier survival estimates by cholinesterase inhibitor (ChEI) treatment duration.

Ku, 2017

Perte de poids

Study name	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	Acel	Placebo
Ballard et al., 2008 (United Kingdom)	1,532	0,937	2,506	1,700	0,089	45 / 365	29 / 345
Feldman et al., 2001 (USA)	1,741	0,616	4,924	1,046	0,296	10 / 144	6 / 146
Guk-Hee Suh et al., 2004 (Korea)	0,938	0,250	3,510	-0,096	0,924	10 / 234	3 / 66
Hager et al., 2014 (USA)	2,092	1,144	3,825	2,397	0,017	33 / 1024	16 / 1021
Raskind et al., 2000 (USA)	2,660	1,319	5,362	2,734	0,006	49 / 423	10 / 213
Tariot et al., 2000 (USA)	1,451	0,300	7,028	0,463	0,644	7 / 692	2 / 286
Tariot et al., 2001 (USA)	2,059	0,932	4,550	1,786	0,074	20 / 103	11 / 105
Wilcock et al, 2000 (Europe and Canada)	25,112	3,439	183,369	3,178	0,001	46 / 438	1 / 215
Winblad et al., 2007 (USA)	5,695	1,761	18,421	2,905	0,004	48 / 888	3 / 302
	2,176	1,497	3,165	4,071	0,000	268 / 431	181 / 2699



Soysal, 2016

Effets secondaires des IaChe

A quels effets secondaires doit-on être attentifs, comment les prévenir et les prendre en charge? Quelles sont les bonnes pratiques à adopter?

Indication en cas de balance favorable

Bénéfice : respecter les indications. Pas d'intérêt dans le MCI *(Russ, 2012)* , ni dans la MA sévère

Risque : évaluer le profil du patient (fragilité ?) *(Herrmann, 2016).* Risque x 2 après 85 ans *(Buckley 2015)*

Principaux facteurs associés à un risque accru d'EI : âge, usage d'antispychotiques atypiques ou conventionnels, traitement anti HTA, médicaments agissant sur le système digestif ou le métabolisme

ECG systématique au préalable (effet bradycardisant)

Attention aux associations médicamenteuses

Atropiniques : antagonisme d'effet illogique

Neuroleptiques : plus de syndrome EP *Prescrire, 2006*

Curares *Prescrire, 2006*

Bradycardisants *Prescrire, 2016*

Majoration de la dose progressivement, jusqu'à DME *(HAS, 2009)*

EI dose-dépendants vs efficacité

Réévaluation systématique précoce

A 1 mois *(HAS 2009)*

Efficacité

Tolérance : FC *(Hommet, 2016)* , état nutritionnel *(Soysal, 2016)*

-> switch ? Arrêt ?

Durée ?

Continuer autant que possible ? Ou arrêt précoce ? *Renn, 2017*

Risque de majoration de troubles cognitifs et comportementaux à l'arrêt

Pas au long cours *Prescrire, 2004*

Effets secondaires de la Mémantine

A quels effets secondaires doit-on être attentifs, comment les prévenir et les prendre en charge? Quelles sont les bonnes pratiques à adopter?

Effets secondaires de la MEMANTINE

- Antagonistes des récepteurs NDMA du glutamate
- Neurologiques : **Somnolence, vertige**, confusion, **troubles de l'équilibre**, trouble de la marche, hallucinations, convulsions.
- Cardio-pulmonaires : **HTA, dyspnée**, insuffisance cardiaque, TVP
- Digestifs : **constipations, augmentation des transaminases**, vomissements, pancréatite et hépatite

Pas de différence significative entre monothérapie IAchE et bithérapie memantine + IAchE

Précautions d'emploi :

- Effet atropinique et dopaminergique augmenté si association avec des médicaments atropiniques ou dopaminergiques
- Risque d'accumulation rénale avec les médicaments néphrotoxiques
- Augmentation par palier hebdomadaire de 5mg de la dose jusqu'à 20mg à 4 semaines.

Buckley, Drugs Aging, 2015
HAS, 2016
Prescrire, 2016

Diagnostic et prise en charge des
Maladies d'Alzheimer et Apparentées

Quelle est la raison de la polémique entourant ces molécules?

BORUEL Delphine
MAHEE Diane
MOULIN Maximilien

Chronologie de la polémique

1997

- Introduction des molécules sur le marché
- SMR important

2007

- Commission de la transparence de la HAS
- Maintien SMR important

2011

- Commission de la transparence de la HAS
- SMR faible

2016

- Commission de la transparence de la HAS
- Effet médical insuffisant pour le remboursement

2018

- Décision de déremboursement
- Recours en contentieux

2019

- Rejet du recours devant le conseil d'Etat

Commissions de transparence de la HAS 2007 et 2011

- La pertinence des effets, évaluable essentiellement sur les symptômes cognitifs, avait été jugé au mieux modeste et discutable
- La transposabilité des résultats en vie réelle n'était pas assurée
- L'impact sur la santé publique restait à démontrer
- Dans l'impossibilité d'identifier, a priori, les patients répondeurs, la HAS a maintenu le remboursement

2007	2011
• Rapport efficacité/effets indésirables modeste • Mais gravité de la maladie à traiter • SMR important : remboursement 65% • ASMR mineur	• Éventuel effet bénéfique : intérêt reste suffisant pour leur prise en charge par la solidarité nationale • SMR faible : remboursement 15% • Absence d'ASMR

Commission de transparence de la HAS 2016

- **Concernant l'efficacité :**
  - au mieux modeste dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer
  - uniquement à court terme
  - en comparaison au placebo , pas d'étude comparant ces molécules aux approches non médicamenteuses
  - essentiellement sur les troubles cognitifs
  - Non établie après 1 an
- **Concernant les effets indésirables :**
  - Peuvent altérer la qualité de vie
  - Peuvent être à l'origine de troubles graves pouvant entrainer le décès du patient
- **Concernant leur impact sur la santé publique. Il n'est pas établi qu'il y ait :**
  - Une amélioration de la qualité de vie des patients ou des aidants,
  - Un ralentissement la progression de la maladie
  - Un retardement de l'entrée en institution.
  - Un impact sur la réduction de la mortalité.
  - Une amélioration clinique avec une bithérapie
- **Intérêt thérapeutique extrêmement limité**
- **Avis favorable au déremboursement**

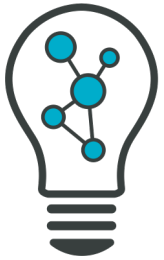
Un déremboursement contesté (1)

- **Par 7 sociétés savantes et l'association France Alzheimer**
  - L'efficacité de ces molécules est modeste mais significative
  - Aucun signal de pharmacovigilance défavorable ou de de dangerosité par les autorités sanitaires de pays occidentaux
  - Partialité des experts dans la dernière commission de la transparence de la HAS
  - Délai insuffisant pour effectuer une décroissance progressive qui expose à un arrêt brutal

Un déremboursement contesté (2)

- **Autres arguments**
  - Pas de produit de substitution :
    - Expose à l'utilisation d'autres classes médicamenteuses
    - Vécue comme une injustice par ceux qui ont perçu un bénéfice
    - Difficulté d'accès aux thérapies non médicamenteuses
  - Remboursement maintenu dans la plupart des pays européens
  - Reste à charge augmente pour les patients qui souhaitent poursuivre
  - Crainte de diminution de la fréquentation des CMRR :
    - Risque de perte de vue des patients et de leurs aidants
    - Risque de diminution du recrutement pour de futurs essais cliniques
  - Si le traitement est dangereux, pourquoi ne pas demander le retrait ?

Conclusion



- Des effets indésirables qui existent et qui sont bien décrits
- Mais peu d’effets sévères et potentiellement évitables en suivant les recommandations de bonne pratique
- Une polémique sur la balance bénéfice/risque de ces traitements et sur le service médical rendu...

Merci de votre attention

Toute exploitation, diffusion, reproduction, modification ou réédition de tout ou partie de ce document sur un support électronique ou papier quel qu'il soit est formellement interdite, sauf autorisation expresse de l'enseignant-auteur. Toute utilisation non autorisée par l'enseignant-auteur est constitutive de contrefaçon pénalement sanctionnée au titre de la législation afférente à la propriété intellectuelle (articles L. 122-4 et L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle). Seule la copie à usage privé est autorisée ; par copie privée, il convient d'entendre un usage licite, privé et non commercial d'un ou de plusieurs éléments du document à destination d'un ordinateur ou de tout autre support strictement personnel.