

Philippe Nicot
 Médecin généraliste,
 Panazol
Mots clés :
 Alzheimer,
 anticholinestérasique,
 démence

Anticholinestérasiques : le généraliste peut-il dire non ?

Paradoxe et provocation : le généraliste « porte-plume » ?

La maladie d'Alzheimer est au cœur des inquiétudes de nos patients, comme le suggèrent les rédacteurs du plan Alzheimer 2008-2012 [1]. Néanmoins, cette « démence » a la particularité d'être au cœur de deux paradoxes « réglementaires » qui nous attribuent un pouvoir exorbitant : celui de dire non... et de s'en expliquer auprès de nos patients, ce qui n'est sans doute pas le plus simple ! Le premier est qu'il y a « injonction », planifiée et médiatisée [1], à « dépister » et que ce dépistage débouche inexorablement sur un traitement par anticholinestérasiques et par mémantine, alors même que cette prescription n'est étayée ni par des preuves scientifiques ni par un rapport bénéfice/risque valable. Le deuxième est que la prescription initiale des anticholinestérasiques est réservée à nos « spécialistes mémoire », le patient devenant alors candidat à la prise en charge en ALD 30 dont la rédaction du protocole est, quant à elle, l'exclusivité du médecin traitant...

Nous recevons donc régulièrement des courriers du style : « *Votre patient a une maladie d'Alzheimer, je lui prescris un anticholinestérasique. En tant que médecin traitant, il vous appartient de faire le protocole auprès de la sécurité sociale* », courrier souvent agrémenté d'un « *le patient et sa famille ont été informés de cela* » qui laisse peu de place au médecin traitant. Le décor ainsi planté le réduit au rôle de « porte-plume » : c'est plus qu'une provocation ! En effet, le médecin est responsable tout autant de la mise en œuvre de soins scientifiquement valides et de la délivrance d'une information « loyale, claire et appropriée »¹ que du renouvellement des prescriptions le cas échéant.

Quelles sont les données factuelles dont nous disposons ?

Ce sont, par définition, les seules bases solides de l'information que nous avons le devoir (et l'obligation légale) de donner au patient, le cas échéant à sa famille.

Quel bénéfice attendre du traitement par anticholinestérasiques ?

En 2005, la revue systématique de Kaduszkiewicz *et al.* [2] concluait que, du fait de biais méthodologiques et d'effets cliniques minimes, les bases scientifiques pour recommander le traitement de la maladie d'Alzheimer par anticholinestérasiques sont contestables.

En 2006, le *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* britannique concluait très clairement au terme d'une analyse complexe des données scientifiques disponibles incluant une approche coût-efficacité [3] que le donepezil, la rivastigmine et la galantamine ne sont pas recommandés dans le traitement des maladies d'Alzheimer légères à modérées (MMSE supérieur à 20) ; il ajoutait qu'ils n'étaient qu'une « option » dans les formes modérément sévères (MMSE entre 10 et 20) sous diverses conditions et pour une durée maximum de 6 mois avant réévaluation de l'intérêt du traitement. Ce rapport, dont les conséquences financières étaient lourdes au sein du *NHS*, conduisant à l'arrêt de plusieurs dizaines de milliers de traitements, a fait l'objet d'une polémique longue et dure au Royaume-Uni, largement relayée entre autres dans le *BMJ*. Les firmes Pfizer et Eisai, arguant du fait que le *NICE* s'appuyait trop exclusivement sur une vision « comptable » de la maladie, ont alors, soutenus notamment par la société britannique Alzheimer (association des patients), déposé une contestation judiciaire auprès de la *High Court*. Ils ont ainsi soumis le débat scientifique à l'appréciation des juges... qui ont donné raison au *NICE* [4] sur l'absence de bénéfice des anticholinestérasiques

1. Articles R.4127-32, R.4127-33, R.4127-35 et R.4127-40 du Code de la santé publique.



après 6 mois de traitement. Ils ont cependant demandé une modification sur un point mineur de la recommandation concernant l'utilisation – peu pertinente – du MMSE chez des patients ne maîtrisant pas la langue employée lors de ce test [5].

Les conclusions de Raina *et al.*, en 2008, rejoignent les précédentes [6] : « *même dans l'hypothèse de résultats statistiquement positifs, le traitement de la démence par anticholinestérasiques et mémantine a un effet clinique marginal tant sur les fonctions cognitives que sur l'évaluation globale de la démence* ». Quelques points gagnés dans une échelle psychométriques de 70 items n'ont aucune pertinence clinique !

La HAS française a rédigé entre 2007 et 2008 deux documents instructifs :

- Pour conclure paradoxalement à un *service médical rendu* (SMR) important malgré un « *rapport efficacité/effets indésirables modeste* », la commission de la Transparence [7] s'appuie sur le rôle dit « structurant » du médicament dans la prise en charge globale de la maladie ! Inversement, *l'amélioration du service médical rendu* (ASMR) (par rapport à l'ancienne tacrine, qui n'est plus commercialisée) est jugée de niveau IV, c'est à dire *mineure*, à tous les stades de la maladie.
- La synthèse (2 pages) de la recommandation destinée aux praticiens, élude la question de l'ASMR IV et réussit une sorte de promotion des

anticholinestérasiques et de la mémantine en parlant seulement de « *traitements médicamenteux spécifiques* » [8] alors que l'argumentaire (93 pages) y fait explicitement référence [9].

Cette recommandation de 2008 est d'ailleurs très largement controversée². En question notamment, les conflits d'intérêts, qui valent à la HAS une grave remise en question après la plainte du *Formindep* en décembre 2009, pour une requête en annulation devant le Conseil d'État³. Sans attendre le résultat de cette requête, la HAS vient de revoir en profondeur sa gestion des conflits d'intérêts⁴, ce qu'a confirmé le président Degos lors de son audition au sénat le 16 Juin 2010⁵. C'est à écouter vers la 65^e minute. Tout y est dit !

Quels en sont les risques ?

Selon le Centre de pharmacovigilance de Toulouse en 2007 [10], le risque d'interactions avec les anticholinestérasiques est tel que toute co-prescription est dangereuse. Cela est confirmé en 2009 par deux études [11, 12] qui précisent que la prescription des anticholinestérasiques chez les patients âgés déments est associée à un risque accru

2. Certains des experts généralistes du groupe de travail ont refusé d'avaliser par leur signature le contenu de cette recommandation.

3. Sur : http://www.formindep.org/IMG/pdf/FORMINDEP_recours_ALZ_version_finale.pdf

4. Sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/rapport_annuel_deontologie_mai_2010.pdf

5. Sur : <http://videos.senat.fr/video/videos/2010/video5340.html>

de syncopes, bradycardies, ainsi qu'une augmentation du nombre de poses de pace-maker et de fractures de la hanche, d'évènements indésirables graves méconnus auparavant et à mettre en balance avec les modestes effets cliniques que l'on peut attendre.

Alors que peut dire le « porte-plume » ?

Il peut au moins répondre à son confrère que, dans l'état actuel de ses connaissances, il ne saurait prescrire un tel traitement sans autres arguments. Il reste bien entendu disponible et ouvert à tout nouvel élément convaincant lui donnant la

possibilité d'un réel partage de la décision thérapeutique envisagée avec son patient et/ou sa famille, nouvel élément dont il ne manquera pas de faire état lors de ce partage. Médecin généraliste, il est bien le « pilote » de la prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse du patient et de sa famille, responsable autant des effets bénéfiques que des risques encourus.

Le rôle structurant est donc bien dévolu au médecin traitant. Utilisons-le !

Déclaration publique d'intérêt : régulièrement actualisée, elle est disponible sur le site de la HAS.⁶

6. Sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/sd_700620/personnel-de-la-has?letter=N&start=50#refresh-0

Références :

1. Alzheimer ; Plan 2008-2012. Sur : <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr>
2. Kadoszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, Van Den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005;331:321 accessible sur : <http://www.bmj.com/cgi/content/abstract/331/7512/321>
3. Nice. Appraisal Consultation Document: Alzheimer's disease – donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine (review). 2007 consulté le 04 Septembre 2010 sur <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&r=true&o=33710>
4. Dyer O. High Court upholds NICE decision to limit treatments for Alzheimer's disease. *BMJ*. 2007;335:319.
5. Nice. Background briefing: outcome of judicial review. Sur <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11600/36563/36563.pdf>
6. Raina P, Santaguida P, Ismail A, et al. Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: Evidence Review for a Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2008;148:379-97.
7. HAS. La réévaluation des médicaments anti-Alzheimer. Synthèse de la Transparence, septembre 2007.
8. HAS. Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Septembre 2009. 2 pages. Sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/maladie_dalzheimer_-_synthese_-_septembre_2009.pdf
9. HAS. Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Argumentaire. Mars 2008. sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/maladie_dalzheimer_-_argumentaire.pdf
10. Prescrire rédaction. Anticholinestérasiques : interactions nombreuses et graves. *Rev Prescr*. 2007;27:828.
11. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SLT, Rochon PA. Syncope and Its Consequences in Patients With Dementia Receiving Cholinesterase Inhibitors. A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:867-73.
12. Park-Willie LY, Mamdani MM, Li P, Gill SS, Laupacis A, Juurlink DN. Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardia: a population-based study. *PLOS Medicine*. 2009;6(9):e1000157.