



numéro 64  
mars 2005

## Notes sur les technologies de la santé en émergence

# La mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer de forme modérée à grave

### Sommaire

- ✓ **Santé Canada a accordé un avis de conformité sous certaines réserves à la mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA) de forme modérée à grave.**
- ✓ **Les données probantes sur les effets bénéfiques et les effets néfastes de la mémantine dans cette population proviennent de deux essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR) de 24 à 28 semaines, comptant dans l'ensemble 656 participants, et d'une analyse de sous-groupe rétrospective portant sur 79 personnes souffrant de MA grave ayant participé à un autre essai de 12 semaines.**
- ✓ **La mémantine, seule ou associée au donépézil, amène une amélioration dans l'exécution des tâches courantes et de la fonction cognitive, mais non pas de l'autonomie globale.**
- ✓ **L'adoption de la mémantine sera vraisemblablement rapide, aucun autre médicament n'étant disponible dans le traitement de la MA grave, et le médicament pourrait être utilisé dans des indications non approuvées.**

### La technologie

La mémantine est un antagoniste non compétitif du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Dans un cerveau intact, les récepteurs NMDA sont activés par le glutamate, neurotransmetteur exciteur essentiel à l'apprentissage et à la mémorisation. Dans la MA, l'activation à outrance des récepteurs NMDA par le glutamate entraîne des lésions neuronales, voire la mort neuronale (excitotoxicité). La liaison de la mémantine aux récepteurs NMDA contrecarrerait l'excitotoxicité due au glutamate sans compromettre le fonctionnement physiologique normal<sup>1,2</sup>.

### Stade de la réglementation

Au Canada, la mémantine (Ebixa<sup>®</sup>, distribué par Lundbeck Canada Inc.) est autorisée en monothérapie ou en thérapie d'appoint avec les inhibiteurs de la cholinestérase dans le traitement symptomatique de la démence modérée à grave liée à la maladie d'Alzheimer<sup>3</sup>. Santé Canada lui a accordé l'avis de conformité sous certaines réserves le 8 décembre 2004<sup>4,5</sup>.

### Groupe cible

Selon une enquête menée au début des années 1990, 8 % des Canadiens de plus de 65 ans et 35 % des Canadiens de plus de 85 ans souffrent de démence. Dans plus de 60 % des cas, cette démence est attribuable à la MA. Les malades non hospitalisés souffrent dans une proportion de 54 % de la MA de forme modérée ou grave. Selon les estimations, le nombre de Canadiens atteints de démence triplera presque d'ici 2031<sup>6,7</sup>.

Affection neurodégénérative progressive, la MA est caractérisée par le déclin graduel de la fonction cognitive, de la mémoire et de l'autonomie fonctionnelle, et par l'apparition de symptômes neuropsychiatriques et de troubles du comportement<sup>8</sup>. Son étiologie n'est toujours pas élucidée. Au nombre des facteurs de risque figurent l'âge avancé, la présence du gène ApoE4, les antécédents familiaux et le sexe (plus de femmes sont atteintes, même en appariant selon l'âge)<sup>9,10</sup>. Le diagnostic de MA « probable » (définie comme étant la présence des symptômes cliniques types sans confirmation histologique) est posé en fonction de critères prédéterminés<sup>8,11</sup>.

### Pratique courante

La MA est incurable et impossible à prévenir. Les inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, galantamine et rivastigmine) sont indiqués dans la prise en charge de la MA légère à modérée. Il n'y a

aucun moyen de contrer la détérioration cognitive et fonctionnelle qui survient au stade avancé de la maladie. Les maladies concomitantes, les troubles de comportement et la psychose sont traités selon les normes à cet égard. Divers réseaux offrent des services et des soins de soutien.

## Données probantes

Dans les essais cliniques, l'efficacité des médicaments utilisés dans le traitement de la MA est évaluée à l'aide d'instruments de mesure de la fonction cognitive, de l'état fonctionnel (tâches courantes), du comportement et de l'autonomie globale.

**Tableau 1** : Principaux instruments de mesure dans les essais cliniques sur la mémantine

Instrument	Description	Interprétation
ADCS-ADL <sub>sev</sub>	Évalue l'exécution des tâches courantes par des personnes souffrant de MA grave	Score maximal de 54; plus le score diminue, plus la détérioration est grande
BGP <sub>care-dependency</sub>	Évalue la cognition, l'état fonctionnel et les troubles de comportement selon une échelle de dépendance aux soins	Score maximal de 46; plus le score est élevé, plus l'état fonctionnel s'est détérioré
CIBIC-plus, CGIC	Évalue l'état fonctionnel global (état général, cognition, comportement et exécution des tâches courantes)	1=très grande amélioration 4=pas de changement 7=très grande détérioration
SIB	Évalue la cognition dans la MA avancée	Score maximal de 100; plus le score est bas, plus le déficit est grand

ADCS-ADL<sub>sev</sub>=AD Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory, version modifiée pour la MA grave; BGP=échelle de cotation du comportement en gériatrie; CGIC=impression clinique globale du changement; CIBIC-plus=impression de changement du clinicien et du prestataire de soins; SIB=batterie de tests du déficit grave

Une étude Cochrane a évalué l'efficacité, la sûreté et le coût de la mémantine dans la démence (y compris la MA, la démence vasculaire et la démence mixte)<sup>12</sup>. Elle porte notamment sur trois essais cliniques publiés, à groupes parallèles, randomisés, à double insu et contrôlés par placebo dont les participants sont atteints de MA modérée à grave. Aucun ECR étudiant les effets néfastes et les effets bénéfiques au-delà de 28 semaines n'a été répertorié.

Deux essais cliniques<sup>13,14</sup> ont été menés auprès de patients ambulants âgés d'au moins 50 ans et ayant un diagnostic de MA probable. Dans le cadre d'une analyse suivant le principe de vouloir traiter, la méthode de la projection de la dernière observation

a été appliquée. À souligner également une analyse de sous-groupe rétrospective non randomisée, de 12 semaines, portant sur 79 patients hospitalisés, âgés de 60 à 80 ans, souffrant de MA grave<sup>15</sup>. Le tableau 2 présente les résultats obtenus à l'aide des principaux instruments de mesure.

Un ECR<sup>13</sup> démontre que la mémantine produit un effet statistiquement significatif sur l'état fonctionnel, mais pas sur l'autonomie globale, lorsqu'elle est utilisée seule. Associée au donépézil, la mémantine exerce un effet statistiquement significatif sur l'état fonctionnel et la cognition<sup>14</sup>. L'analyse de sous-groupe rétrospective non randomisée révèle que la mémantine, comparativement au placebo, améliore de façon statistiquement significative l'autonomie globale<sup>15</sup>.

## Effets indésirables

Dans l'étude de Reisberg et ses collaborateurs, 33,3 % des participants du groupe témoin et 23,0 % des participants du groupe d'intervention ont abandonné l'étude. Dans l'ensemble, 17,4 % des abandons dans le groupe témoin et 10,3 % des abandons dans le groupe d'intervention ont pour motif des effets indésirables. Dans l'étude de Tariot et ses collègues, 25,4 % des participants du groupe témoin et 14,8 % des participants du groupe d'intervention ont interrompu l'étude, dont 12,4 % dans le groupe témoin et 7,4 % dans le groupe d'intervention pour cause d'effets indésirables.

## Administration et coût

La monographie canadienne du produit recommande que la dose de mémantine soit augmentée progressivement pendant plusieurs semaines pour réduire le risque d'effets indésirables. La dose initiale de 5 mg par jour est augmentée de 5 mg toutes les semaines jusqu'à la dose maximale de 10 mg deux fois par jour. Le médicament peut être pris avec ou sans aliments<sup>3</sup>.

Le coût du médicament est de 2,295 \$CAN le comprimé de 10 mg (entretien personnel du 11 janvier 2005 avec M. Michel Rousseau de Lundbeck Canada Inc., Montréal).

## Activités dans le domaine

La mémantine est à l'étude dans la MA de forme légère à modérée, la démence vasculaire, la douleur neurogène, le glaucome, le nystagmus pendulaire acquis dans la sclérose en plaques, la dépendance

**Tableau 2 :** Effets bénéfiques et effets néfastes de la mémantine comparativement au placebo

Étude	Participants	Interventions et comparateurs	Principaux instruments de mesure	Les plus fréquents EI* (%)
Reisberg et collab. <sup>13,17</sup>	FAST≥6a <ul style="list-style-type: none"> <li>GDS 5 ou 6</li> <li>MMSE 3 à 14</li> </ul> <p>60 % des participants souffrent de MA grave</p>	mémantine dose augmentée progressivement à 20 mg par jour (n=126) comparativement au placebo (n=126) pendant 28 semaines	<b>ADCS-ADL<sub>sev</sub></b> mémantine : -3,1±6,79 ÉT placebo : -5,2±6,33 ÉT effet net : 2,1 p=0,022 <b>CIBIC-plus</b> mémantine : 4,5±1,12 ÉT placebo : 4,8±1,09 ÉT p=0,064	<b>Agitation</b> mémantine : 23/126 (18,2) placebo : 40/126 (31,7) <b>Diarrhée</b> mémantine : 12/126 (9,5) placebo : 10/126 (7,9) <b>Insomnie</b> mémantine : 13/126 (10,3) placebo : 10/126 (7,9) <b>Incontinence urinaire</b> mémantine : 14/126 (11,1) placebo : 14/126 (11,1) <b>Infection urinaire</b> mémantine : 7/126 (5,6) placebo : 17/126 (13,2)
Tariot et collab. <sup>14,17</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MMSE 5 à 14</li> <li>sous donépézil à dose stable pendant &gt;6 mois avant admission à l'étude</li> </ul> <p>59 % des participants souffrent de MA modérée</p>	mémantine dose augmentée progressivement à 20 mg par jour + donépézil 5 à 10 mg par jour (n=203) comparativement au placebo + donépézil 5 à 10 mg par jour (n=201) pendant 24 semaines	<b>SIB</b> mém/don : +0,9±0,67 ET placebo/don : -2,5±0,69 ET effet net : 3,4, p<0,001 <b>ADCS-ADL<sub>sev</sub></b> mém/don : -2,0±0,50 ET placebo/don : -3,4±0,51 ET effet net : 1,4, p=0,03	<b>Blessure accidentelle</b> mém/don : 10/202 (5,0) placebo/don : 16/201 (8,0) <b>Agitation</b> mém/don : 19/202 (9,4) placebo/don : 24/201 (11,9) <b>Confusion</b> mém/don : 16/202 (7,9) placebo/don : 4/201 (2,0) p=0,01 <b>Diarrhée</b> mém/don : 9/202 (4,5) placebo/don : 17/201 (8,5) <b>Étourdissement</b> mém/don : 14/202 (6,9) placebo/don : 16/201 (8,0)
Winblad et collab. (analyse de sous-groupe rétrospective) <sup>15,17</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GDS 5 à 7</li> <li>MMSE&lt;10</li> </ul> <p>tous les participants du sous-groupe souffrent de MA grave</p>	mémantine 5 mg par jour pendant une semaine, puis 10 mg par jour (n=41) comparativement au placebo (n=38)	<b>CGIC</b> mémantine : 3,1±0,1 ET placebo : 3,5±0,1 ET p=0,003 <b>BGP-Care Dependency</b> mémantine : -5,8 placebo : -2,8 p=0,003	données non disponibles

EI=effets indésirables; mém/don=groupe de la mémantine et du donépézil; placebo/don=groupe du placebo et du donépézil; ÉT=écart type; ET=erreur-type; \*valeurs p non indiquées; FAST=Functional Assessment Staging scale; GDS=Global Deterioration Scale; MMSE=Mini-Mental State Examination

aux opiacés et le sevrage alcoolique. Le donépézil et le néramexane sont d'autres médicaments à l'étude dans la MA de forme modérée à grave<sup>16</sup>.

## Taux d'utilisation

L'emploi de la mémantine se répandra probablement assez vite, aucun autre médicament n'étant disponible dans le traitement de la MA grave. Aux États-Unis, la mémantine a été lancée au début de janvier 2004; en quelques semaines, 40 000 personnes étaient traitées par le médicament. Celui-ci occupait plus de 17 % de ce marché à la fin du premier mois<sup>18</sup>.

## Questions d'implantation

Dans la MA modérée, la mémantine pourrait s'avérer une solution de rechange aux inhibiteurs de la cholinestérase chez les patients qui ne peuvent les tolérer<sup>19</sup>. À noter qu'aucun essai clinique ne compare la mémantine à un inhibiteur de la cholinestérase dans la MA modérée. La place de la mémantine dans la prise en charge de la MA grave est imprécise, parce que les patients n'ont pas été randomisés selon la gravité de la maladie dans les essais cliniques.

## Références

1. Scarpini E, et al. *Lancet Neurol* 2003;2(9):539-47.
2. Ables AZ. *Am Fam Physician* 2004;69(6):1491-2.
3. *Ebixa®: memantine hydrochloride tablets 10 mg: N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist* [product monograph]. Montreal: Lundbeck Canada Inc.; 2004 Nov 8.
4. *Ebixa® approved in Canada for the treatment of Alzheimer's disease* [News release no 143]. Copenhagen: Lundbeck A/S; 2004 Dec 10. Available: [http://www.lundbeck.com/investor/releases/Release\\_Details/Release\\_143\\_EN.asp](http://www.lundbeck.com/investor/releases/Release_Details/Release_143_EN.asp).
5. *Notices of compliance: prescription products for human use: January 1 - December 31, 2004* [monograph online]. Ottawa: Therapeutics Product Directorate, Health Canada; 2004. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/noc/2004/pre2004et.txt>.
6. Canadian Study of Health and Aging Working Group. *CMAJ* 1994;150(6):899-913.
7. Canadian Study of Health and Aging Working Group. *Can J Aging* 1994;13(4):470-87.
8. Cummings JL. *N Engl J Med* 2004;351(1):56-67.
9. Grossberg GT, et al. *J Clin Psychiatry* 2004;65(2):255-66.
10. Johnston CB, et al. In: Tierney LM, et al, editors. *Current medical diagnosis & treatment*. 43rd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. p.43-60.
11. McKhann G, et al. *Neurology* 1984;34(7):939-44.
12. Areosa SA, et al. In: *The Cochrane Library*. Issue 3. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2004.
13. Reisberg B, et al. *N Engl J Med* 2003;348(14):1333-41.
14. Tariot PN, et al. *JAMA* 2004;291(3):317-24.
15. Winblad B, et al. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(2):135-46.
16. *Alzheimer Society* [Web site]. Toronto: Alzheimer Society of Canada; 2004. Available: <http://www.alzheimer.ca/english/index.php>.
17. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. *Namenda (memantine HCl) tablets*. Company: Forest Laboratories Inc. Application no.: 021487. Approval date: 10/16/2003 [FDA approval package]. Rockville (MD): The Center; 2003 Oct 16. Available: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-487\\_Namenda.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-487_Namenda.htm).
18. *Memantine captures US market* [news release]. Frankfurt: Merz Pharma GmbH & Co.; 2004 Feb 20. Available: <http://www.merz.com/press/press-releases/company/2004/02/20/01/>.
19. Memantine: new preparation. Poor evaluation and uncertain benefit in Alzheimer's disease. *Prescribe Int* 2003;12(68):203-5.

**Citer comme suit :** Perras C. La mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer de forme modérée à grave [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 64]. Ottawa : L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2005.

\*\*\*\*\*

L'OCCETS assume l'entière responsabilité de ce bulletin et nous apprécions les commentaires des examinateurs suivants.

**Examineurs :** **David B. Hogan, M.D., FACP, FRCPC**, titulaire de la chaire de gériatrie de la Fondation Brenda-Strafford, Université de Calgary, Calgary (Alberta), **D.W. Molloy, M.B., BCh, BAO, FRCPC**, professeur de médecine, Hôpital St. Peter's, Hamilton (Ontario), **Chantal Lessard, B.Pharm., M.Sc.**, chercheure-conseil, AETMIS, Montréal (Québec), **David Persaud, Ph.D.**, professeur agrégé, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse).

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimée)  
POSTE-PUBLICATIONS CONVENTION NU. 40026386  
PORT DE RETOUR GARANTIE À  
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
600-865, AVENUE CARLING  
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8