

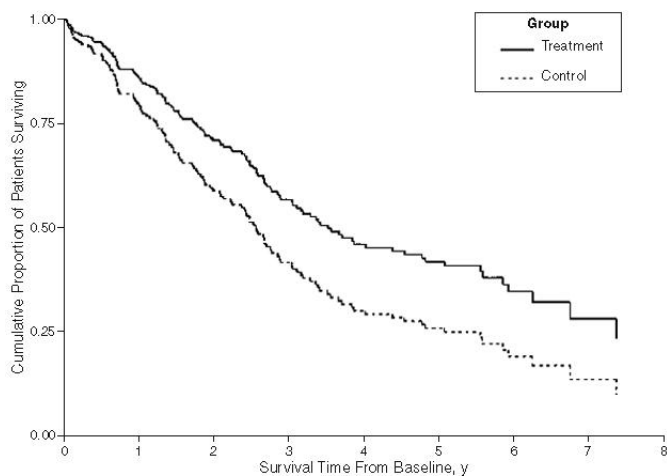
**TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES  
TROUBLES COGNITIFS DANS LES  
«DEMENCES»**

**Olivier SAINT JEAN  
Mars 2011**

**La prise en charge des malades  
est multidimensionnelle ...**

- Annoncer le diagnostic
- Mettre en place des aides financières et matérielles
- Etablir le plan d'aide
- Accompagner la famille
- Sauvegarder les droits et anticiper les questions éthiques
- Organiser le domicile
- Coordonner les professionnels
- Traiter des troubles du comportement
- Gérer l'incontinence
- Pratiquer une rééducation motrice
- Apporter des compléments nutritionnels
- Optimiser les autres pathologies
- Traiter symptomatiquement les troubles cognitifs
  - Par de la réadaptation neuro-cognitive
  - Par des médicaments

## Impact sur l'institutionnalisation d'un programme d'assistance aux aidants



Mittelman, JAMA 1997

## Stratégies thérapeutiques potentielles

Hypothèses physiopathologiques	Actions pharmacologiques
Anti-amyloïde	Inhibiteurs de sécrétion, « vaccins », aug de clairance
Normalisation de la phosphorylation de la protéine Tau	Inhibiteurs des kinases
Voie de la cholinergie	IACE
Voie de la Glutamatergie	Mémantine, modulateurs des récepteurs AMPA
Anti oxydant	Vitamine E, sélégiline, Gingko Biloba
Anti inflammatoire	AINS, Coxib
Hormones	Facteur de croissance (NGF)
Réducteur de facteurs de risque	Statine, Vit B6, 9, 12, hypotenseurs

## Les pistes d'action « disease modifying »

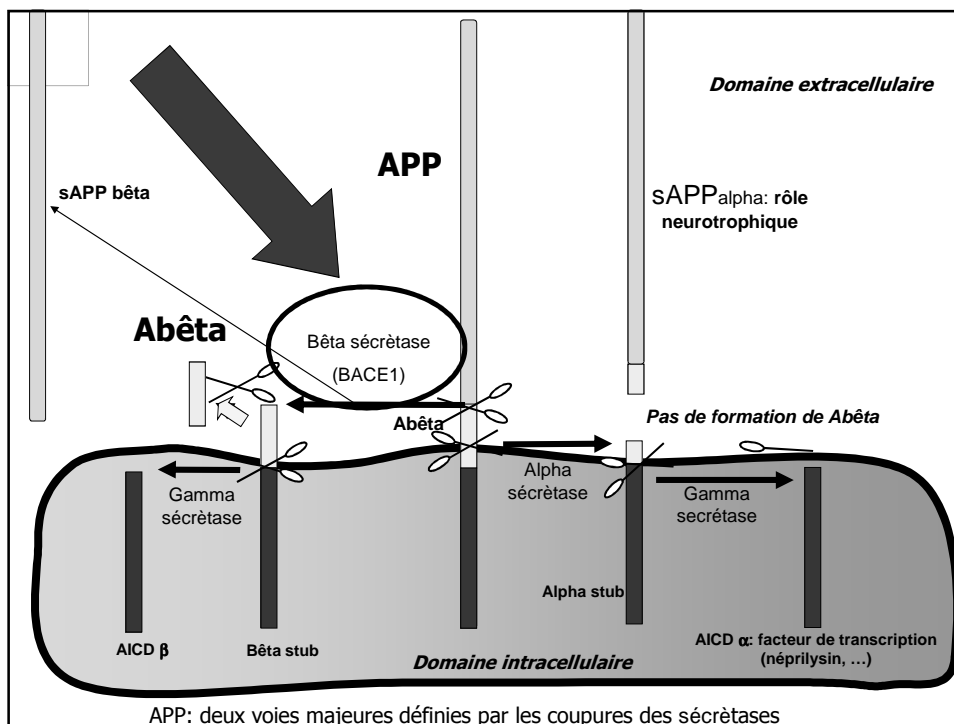
- Anti amylose
- Inhibiteurs de la phosphorylation de tau

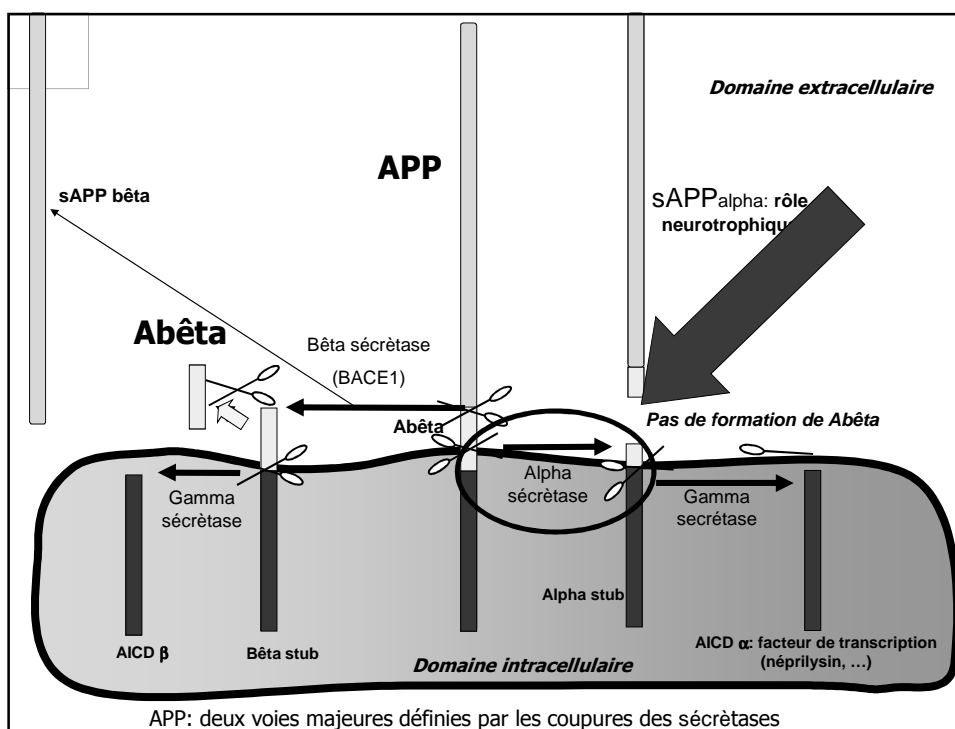
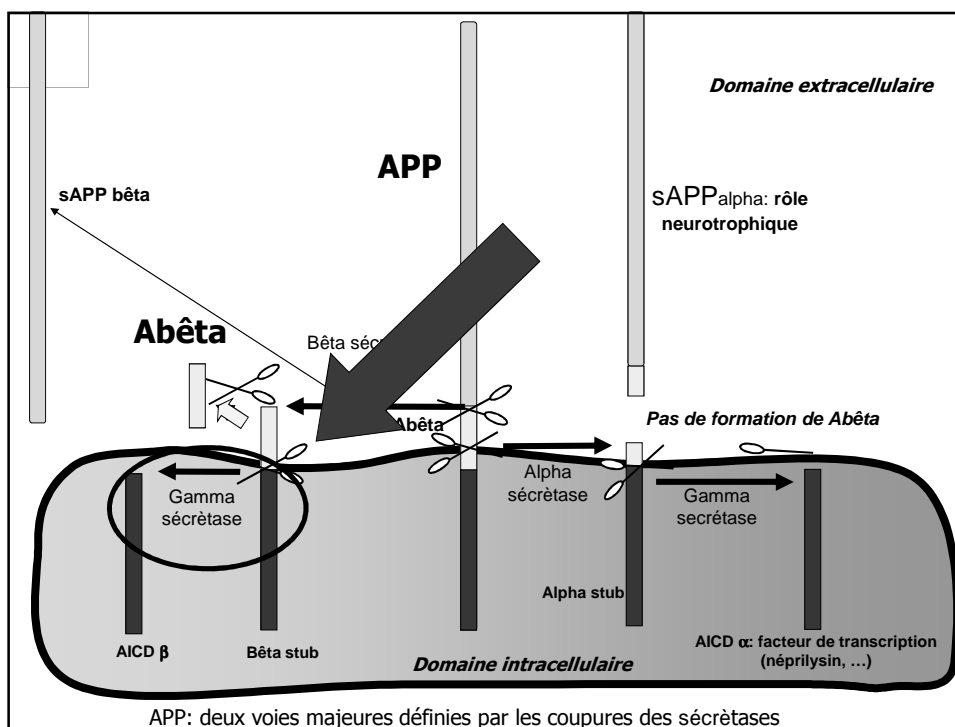
## Se débarrasser de A $\beta$ : immunothérapie

- Active: vaccin (injection A $\beta$ : AN1792) ou passive (injection anticorps anti A $\beta$ : Bapineuzumab)
- Souris transgénique: non-apparition des plaques séniles et amélioration des performances cognitives
- Chez l'homme
  - phase 1: 100 patients RAS
  - Phase 2: 375 patients début en Octobre 2001
    - suspension de l'étude le 17/01/2002 arrêt le 01/03/2002 : méningoencephalite chez 6% des patients
    - Parmi les 129 traités 25 ont été classés « répondeurs » (Ac+) (suivi 2009)
    - A 1 an : meilleures performance aux tests moindre atrophie en IRM
    - A 4 ans : Ac toujours+ (diff des non répondeurs et du placebo), moindre dégradation de l'autonomie dans le groupe répondeurs (p=0.015) vs placebo, rien sur IRM

## Une voie de recherche toujours très active et porteuse d'espoir

- Immunisation passive (Bapineuzumab 2009):
  - Pas d'effet dose, effet significatif en ITT sur cognition et effet limite sur l'autonomie sur les « completers ». Risque d'ES grave (œdème cérébral): poursuite des recherche
- Immunisation selon le type de réponse *ex-vivo* (exclusion des trop-répondeurs, immunisation passive des faibles répondeurs)
- Immunisation par voie nasale: diminution de la réponse immunitaire générale
- **Mais faut-il agir sur A $\beta$  si tard?**
  - Pas de clairance des tauopathies qui sont liés aux symptômes...





## Empêcher la protéine tau de se dégrader

- Inhibiteur des kinases
- Essais en cours
- Lithium (2009):
  - Inhiberait GSK-3 $\beta$  responsable de la phosphorylation (tau) + interagit avec  $\gamma$ -secrétase
  - 71 patients 10 semaines
  - En fait pas d'effet sur GDSK, ni sur les marqueurs sang ou LCR, ni sur ADAS-Cog
  - Pas beaucoup d'avenir ( $\uparrow$ doses?)

## Empêcher la protéine tau de se dégrader

- Colostrin (2009)
  - Extrait de colostrum de mouton, effet « cytokine »
  - CLN agirait sur la cascade moléculaire qui conduit à la synthèse des précurseurs de A $\beta$ , sur la phosphorylation de tau et en stimulant la sécrétion des enzymes qui éliminent A $\beta$ .
  - Action non spécifique sur le stress oxydatif et anti inflammatoires
  - Etude préliminaire montre une stabilisation de ADAS Cog à la semaine 15 et de l'autonomie surtout si maladie peu évoluée initialement
  - Voie prometteuse de recherche

## Neuroprotection : des résultats tous divergents

- Antioxydants: de rien à positif – risque assez faible non nul
- Hormones (oestrogènes): de négatif à positif – risque modéré
- Statines (contre le cholestérol): de rien à positif – risque modéré
- Anti-inflammatoires: de rien à positif – risque élevé

## Les traitements symptomatiques

## HAS 20/10/07

- *La Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé a réévalué les quatre médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer : le donépézil, la galantamine, la rivastigmine et la mémantine. Les effets de ces médicaments sont modestes. Toutefois, leur service médical rendu (SMR) reste important, du fait notamment de la gravité de la maladie et de la place du traitement médicamenteux dans la prise en charge des patients. Le progrès thérapeutique apporté par ces médicaments ne s'est pas révélé aussi important qu'attendu lors de leur mise sur le marché et peut être qualifié de mineur.*

## LES MEDICAMENTS SANS AMM : LES « CEREBIBINES »

- Vasodilatateurs cérébraux
- Oxygénateurs cérébraux
- Relanceurs du métabolisme



## AUCUNE PREUVE D'EFFICACITE

- Aucun essai RCT de classe A positif
  - Absence de critères diagnostiques précis
  - Variables de résultats non synthétiques
  - Multiplication des tests statistiques aboutissant à de «fausses» significativités
- Diverses résurgences récentes sous la formes de RCT négatifs, souvent à forte dose
  - Dans le déclin cognitif
  - En prévention

## Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults JAMA 2009

**Table 3.** Annual Rates of Change for Individual Neuropsychological Test Scores by Study Drug Assignment\*

Neuropsychological Domain/Test	Annual Rate of Change in Original Scores, Mean (95% CI)		P Value <sup>b</sup>
	Placebo	Ginkgo biloba	
<b>Memory</b>			
CVLT delayed recall (range, 0-16)	-0.15 (-0.18 to -0.12)	-0.14 (-0.17 to -0.11)	.71
P value	<.001	<.001	
Ray-Osterieth Figure Test delayed recall, % retained	-0.002 (-0.004 to 0.0003)	-0.004 (-0.006 to -0.002)	.14
P value	.09	<.001	
<b>Attention</b>			
WAIS-R Digit Span forward (range, 0-14)	-0.03 (-0.04 to -0.01)	-0.02 (-0.04 to -0.01)	.68
P value	<.001	.006	
Trail Making Test Part A, seconds to complete (range, 12-240) <sup>c</sup>	1.55 (1.34 to 1.77)	1.45 (1.23 to 1.66)	.50
P value	<.001	<.001	
<b>Visuospatial abilities</b>			
Ray-Osterieth Figure Test copy (range, 0-24)	-0.41 (-0.44 to -0.38)	-0.38 (-0.41 to -0.35)	.28
P value	<.001	<.001	
WAIS-R Block Design (range, 0-24)	-0.19 (-0.22 to -0.15)	-0.14 (-0.17 to -0.11)	.06
P value	<.001	<.001	
<b>Language</b>			
Animal fluency, No. of words generated in 60 seconds	-0.22 (-0.26 to -0.19)	-0.26 (-0.30 to -0.22)	.17
P value	<.001	<.001	
Boston Naming Test (range, 0-30)	-0.04 (-0.07 to -0.02)	-0.06 (-0.08 to -0.04)	.31
P value	<.001	<.001	
<b>Executive functions</b>			
Trail Making Test Part B, seconds to complete (range, 16-240) <sup>c</sup>	3.27 (2.90 to 3.64)	3.47 (3.10 to 3.84)	.44
P value	<.001	<.001	
Stroop Color/Word Test interference (range, 0-161)	-2.08 (-2.26 to -1.90)	-2.04 (-2.21 to -1.86)	.75
P value	<.001	<.001	

# Coup de tonnerre 1986

## The New England Journal of Medicine

© Copyright, 1986, by the Massachusetts Medical Society

Volume 315

NOVEMBER 13, 1986

Number 20

### ORAL TETRAHYDROAMINOACRIDINE IN LONG-TERM TREATMENT OF SENILE DEMENTIA, ALZHEIMER TYPE

WILLIAM KOOPMANS SUMMERS, M.D., LAWRENCE VICTOR MAJOVSKI, PH.D., GARY MARTIN MARSH, PH.D.,  
KENNETH TACHIKI, PH.D., AND ARTHUR KLING, M.D.

**Abstract** We treated 17 patients who had moderate to severe Alzheimer's disease with oral tetrahydroaminoacridine (THA), a centrally active anticholinesterase, in a three-phase study. In the nonblinded first phase of the study, significant improvement occurred in subjects who received the drug, as compared with their pretreatment status, on the global assessment ( $P = 0.001$ ), the Orientation Test ( $P = 0.001$ ), and the more sophisticated Names Learning Test ( $P = 0.001$ ). During the second phase, the subjects served as their own controls in a double-blind, placebo-controlled, cross-over study in which the order of administration of the drug and placebo was randomly assigned. Among the 14 subjects completing Phase II,

THA treatment produced significantly better results than placebo on the global assessment ( $P = 0.003$ ), the Orientation Test ( $P = 0.004$ ), the Alzheimer's Deficit Scale ( $P = 0.003$ ), and the Names Learning Test ( $P = 0.001$ ). Twelve subjects have entered Phase III, which involves long-term administration of oral THA. The average duration of treatment in these subjects at present is 12.6 months; symptomatic improvements have occurred, and no serious side effects attributable to THA have been observed. These encouraging initial results suggest that THA may be at least temporarily useful in the long-term palliative treatment of patients with Alzheimer's disease. We stress that further observations will be required before a clear assessment of the role of this agent can be made. (*N Engl J Med* 1986; 315:1241-5.)

## Suivi d'un travail de fond

- Sur les critères de sélection des malades
- Sur les variables de résultats et leur mesure
  - Alzheimer's Disease Assessment Scale ADAS
  - Clinician's Interview-Based Impression of Change CIBIC
  - Severe Impairment Battery SIB
- Sur la méthodologie des essais : RCT de 6 mois maximum

## Problématiques méthodologiques

### Rappels indispensables

- Différenciation de
  - Puissance statistique
  - Variation d'une échelle de mesure
- Analyse de la pertinence clinique de la variation d'une échelle de mesure (problème du range de l'échelle)
- Satisfaction des critères de qualité du RCT et de sa publication
- Validité de la population incluse dans l'essai
- Répertoire tous les essais, y compris les essais négatifs

## Quels critères de jugement ?

- Trois critères majeurs de jugement pour les formes non sévères
  - La cognition par l'ADAS-Cog (0-70)
  - La CIBIC (variable discrète à 7 classes)
  - L'autonomie fonctionnelle par l'ADCS-ADL (0-78) ou la DAD (0-100)
- L'adjonction de la dimension comportementale
  - Le NPI-10 (0-120) ou NPI-12 (0-144)
- Une échelle cognitive pour les formes sévères
  - La SIB (0-100)
- Des éléments variables suivant les études (Zarit, institutionnalisation, coût/bénéfice, qualité de vie, ...)
- Dans des RCT sur une durée de 6 mois presque toujours

## Quel seuil de pertinence clinique ?

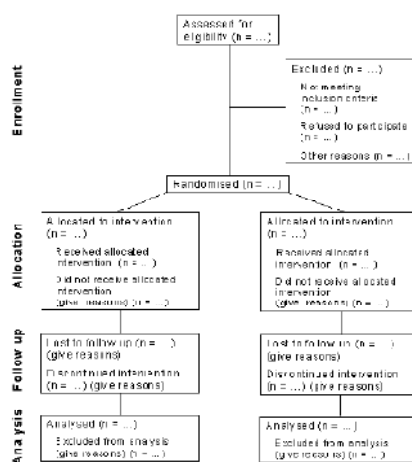
- Une définition de bornes de pertinence pour certaines variables par la FDA \*
  - **4 points pour l'ADAS-Cog**
  - **Une CIBIC stable ou sans déclin**
- Aucune réflexion publiée pour les autres variables : SIB, NPI ou échelles d'autonomie

PCNS Drugs Advisory Committee Meeting, July 7, 1989. Rockville, FDA 1989 : 227

## Les critères de validité des RCT

- Panel d'experts méthodologistes et cliniciens : CONSORT STATEMENT (voir site <http://www.consort-statement.org>)
- 22 critères de validité d'un RCT et de sa publication

## Description de la population étudiée



## Critères CONSORT et études IACE

- Sélection des RCT satisfaisant à un minimum de critères de la liste CONSORT
  - 12 avec Donepezil
  - 5 avec Rivastigmine
  - 5 avec Galantamine
- 12/14 évaluations selon l'ADAS-Cog
- Aucune étude exempte de critiques méthodologiques que les auteurs estiment importantes (non correction de la multiplicité des tests, exclusion après randomisation, ...)
- Critères d'exclusion sévères
  - Peu ou pas de comorbidité
  - Pas de prise de psychotropes

Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease :  
systematic review of RCT BMJ 2005;331:321-327

## La population des études représente-t-elle la population cible ?

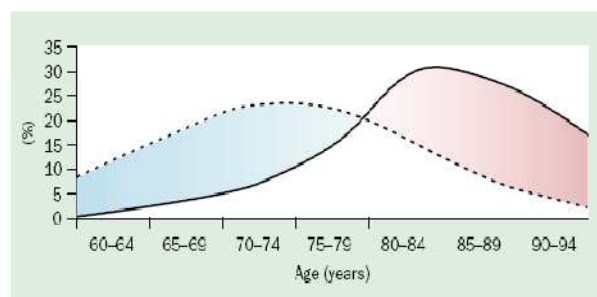


Figure 1. Age distribution of patients with dementia that were included in clinical research of diagnostic methods and therapeutic trials (broken line, n=6953) compared with the age distribution of demented patients from the general population of the Netherlands (solid line, n=180,961). The wide age gap results in a gross over-representation of relatively young patients in clinical research (blue area) and a serious under-representation of elderly demented patients from the general population (red area).

Niels Schoenmaker and Willem A Van Gool  
*Lancet Neurol* 2004; 3: 627-630

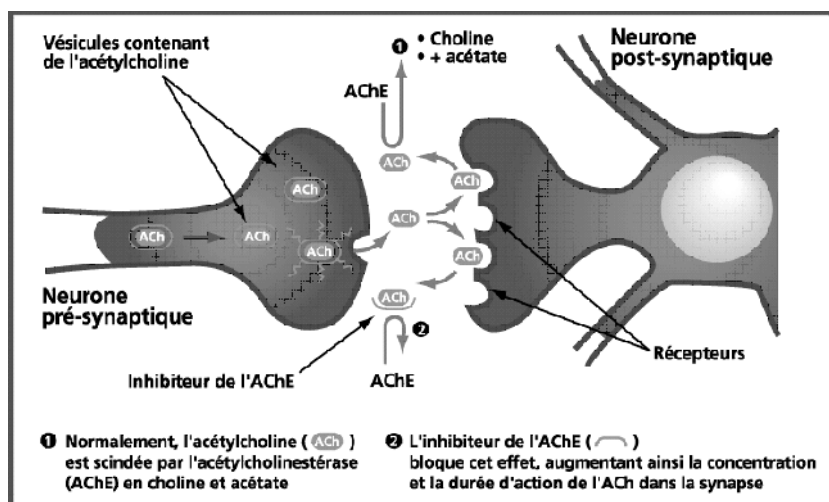
## Les médicaments dotés d'une AMM

- Dans la maladie d'Alzheimer
- Dans les autres affections  
déméntielles

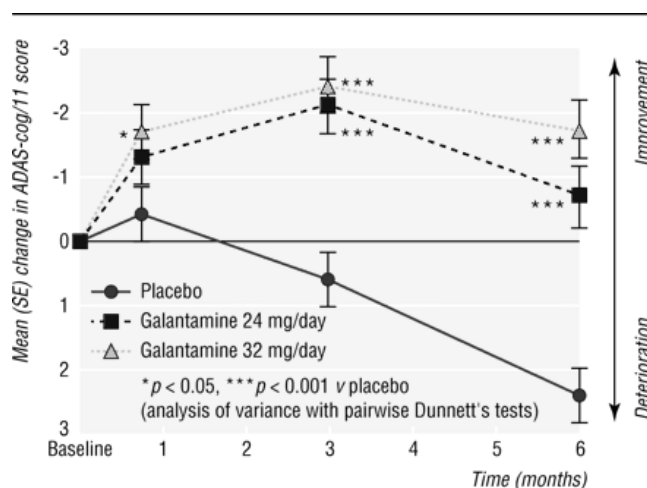
## Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer

- Une hypothèse physiopathologique crédible
- La première classe thérapeutique évaluée par des  
RCT et ayant obtenu une AMM uniquement dans les  
formes MMS 10-24
  1. Tacrine
  2. Donépézil
  3. Rivastigmine
  4. Galantamine

## Mode d'action des IACE



## Les représentations des résultats



BMJ 2001



## Résultats ADAS-Cog et seuil de pertinence clinique potentielle

	Différence moyenne entre groupe *	IC 95 %
DONEPEZIL	2,8	2,10 – 3,74
GALANTAMINE	3,1	2,3 – 3,7
RIVASTIGMINE	2,09	1,54 – 2,65
ENSEMBLE	2,7	2,3 – 3,0

\* Dose la plus élevée

Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub2.  
 Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.  
 Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.  
 Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.

## Résultats NPI-10

	Différence moyenne entre groupe	IC 95 %
DONEPEZIL	2,62	0,43 – 4,88
GALANTAMINE	2,1	0,2 – 4,0
RIVASTIGMINE	ns	(une seule étude)
ENSEMBLE	2,44	0,76 – 4,12

Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub2.  
 Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.  
 Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.  
 Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.

## Résultats autonomie

- Mesure du résultat selon des modalités très différentes
  - Par exemple DAD (0-100 %):
    - Galantamine : 4,39 (IC 95% : 1,96 – 6,81)
    - Donepezil : 6,32 (IC 95% : 2,62 – 10,02)
- Faible ampleur dans tous les cas

Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub2.  
 Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.  
 Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.  
 Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.

## Les autres variables

- Réduction du fardeau ressenti
  - Effet très modeste sur le fardeau ressenti (*effect size 0,18 IC 95 % : 0,04-0,32*) et le temps consacré (*0,15 IC 95 % : 0,07-0,32*) \*
- Retard à l'entrée en institution
  - Aucun effet constaté \*\* (tendance  $p = 0.15$  à 1 an dans AD2000 non retrouvé à 3 ans)
- Coût de prise en charge
  - A suivre devant les tribunaux anglais ...
- Qualité de vie
  - Effet rarement mesuré, résultats contradictoires

• Linger JH et al JAGS 53:983-990, 2005.  
 \*\* Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.

## ESSAI AD 2000

*La seule étude au long cours et  
sans lien avec les industriels*

Lancet Juillet 2004

## CONTEXTE

- Malgré la multiplicité des RCT menés, le doute persiste chez les cliniciens
  - Sur la pertinence clinique
  - Sur la durée du traitement au-delà de 6 mois
- Notamment pour les patients tout-venant
  - Plus de 75 % des sujets à traiter au quotidien seraient exclus par les critères choisis dans les essais (comorbidité, conditions de vie, co prescription, etc...)

## AD 2000

- Essai financé par le NHS
- 22 sites en Grande Bretagne
- Effectif prévu :(3000 patients) réduit à 566 en raison de la publication des recommandations NICE
- Une méthodologie complexe avec des périodes de wash out non légitimées

## POPULATION AD 2000

Characteristic	Donepezil (n=283)	Placebo (n=283)
Dementia severity		
Mild (MMSE 19–26)	143 (51%)	148 (52%)
Moderate (10–18)	140 (49%)	135 (48%)
Men	118 (42%)	113 (40%)
Age, years (median [range])	76 (54–93)	75 (48–90)
Age-group		
<60	8 (3%)	10 (4%)
60–69	45 (16%)	49 (17%)
70–79	163 (58%)	155 (55%)
≥80	67 (24%)	69 (24%)
Vascular dementia present	51 (18%)	42 (15%)
Parkinsonism present	11 (4%)	11 (4%)
Psychotic symptoms present	25 (9%)	29 (10%)
Comorbidity present	149 (53%)	138 (49%)
MMSE score (median [range])	19 (10–27)*	19 (10–26)
BADLS score (median [range])	13 (0–42)	15 (0–38)
NPI score (median [range])	15 (0–84)	15 (0–74)
GHQ-30 score (median [range])	4 (0–27)	4 (0–29)
Number of APOE ε4 alleles		
0	76 (34%)	74 (33%)
1	109 (49%)	116 (51%)
2	36 (16%)	37 (16%)
Unknown	62	56

Data are number of patients (%) unless otherwise indicated. \*One patient was randomised on paper and later found to have an MMSE score of 27.

Table 1: Patients' characteristics at entry to trial

## MMS AD 2000

- Une différence significative d'écart au MMS entre groupes en faveur du groupe Donepezil
  - $P < 0.0001$
  - 0.8 (IC 95% 0.5-1.2)
- Sans effet sur les autres variables (comportement, temps de soins, ADL, institutionnalisation)

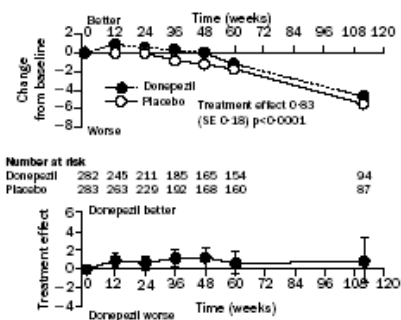


Figure 6: Change in MMSE (upper) and effect of donepezil (lower)

## MMS AD 2000

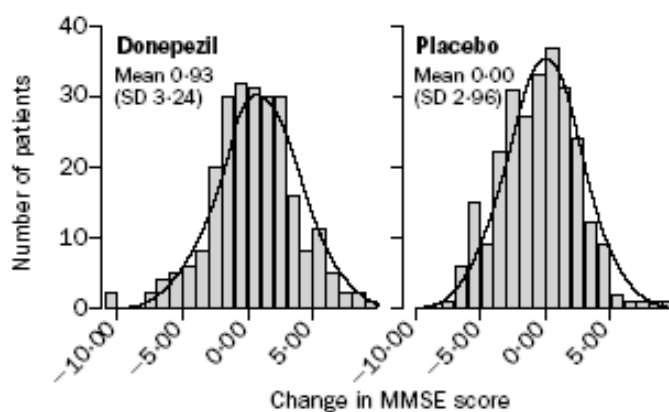
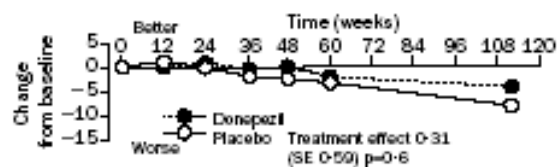


Figure 5: Improvement in MMSE from 0 to 12 weeks

## NPI AD 2000



**Number at risk**

Donepezil	282	243	209	180	160	149		81
Placebo	283	260	225	186	162	150		71

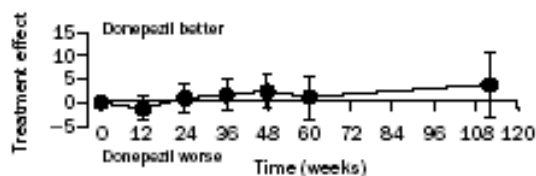
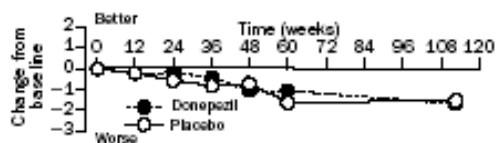


Figure 7: Change in NPI (upper) and effect of donepezil (lower)

## TEMPS DE SOINS ACTIFS AD 2000



**Number at risk**

Donepezil	282	243	209	179	157	147		79
Placebo	283	260	222	184	160	140		70

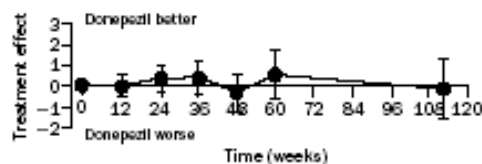
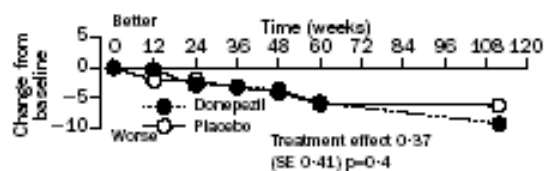


Figure 9: Change in active care time (upper) and effect of donepezil (lower)

## TEMPS DE SOINS PASSIFS AD 2000



Number at risk							
Donepezil	281	242	208	179	156	148	79
Placebo	282	260	222	184	160	139	70

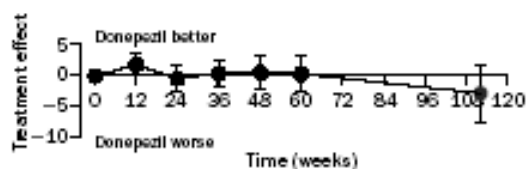
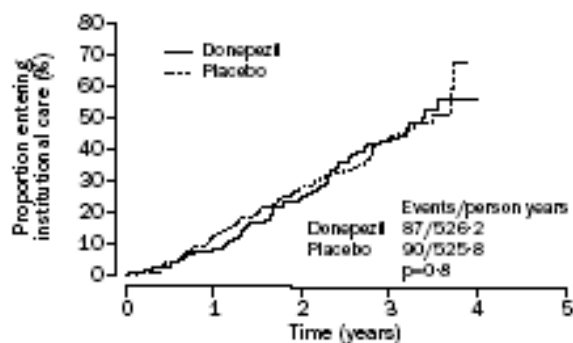


Figure 10: Change in passive care time (upper) and effect of donepezil (lower)

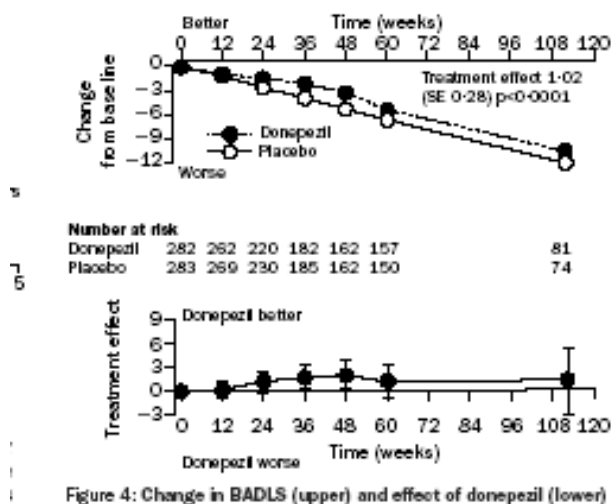
## INSTITUTIONNALISATION AD 2000



Number at risk					
Donepezil	282	212	134	57	1
Placebo	283	209	135	60	0

Figure 2: Entry to institutional care

## AUTONOMIE AD 2000



## Questions sur les IACE

*Actifs dans la démence sévère ?*

*Existence de bons répondeurs ?*

*L'un meilleur que l'autre ?*

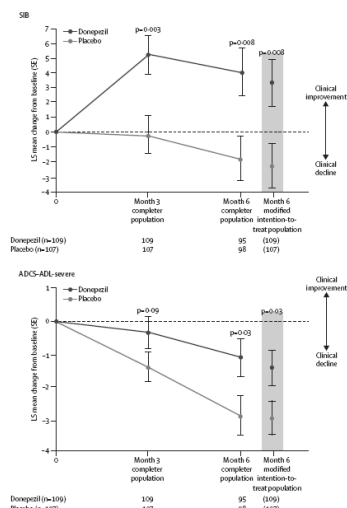
*Un effondrement à l'arrêt du traitement ?*

*Un bénéfice supérieur si associé à la mémantine ?*



## Un niveau de preuve suffisant dans la démence sévère ?

- RCT sur 6 mois avec donepezil
- Effet d'ampleur modeste sur
  - La cognition
  - L'autonomie fonctionnelle



Winblad et al *Lancet* 2006; 367: 1057–65

## Identification de bons répondeurs ?

- L'existence de « meilleurs répondeurs » est envisageable (un petit nombre, identifiable sur la CIBIC et sur la distribution des variations de l'ADAS-Cog ou du MMS)
- Aucun facteur prédictif de l'appartenance à ce groupe n'a été mis en évidence (âge, sexe, ApoE, CSP, caractéristiques cliniques, etc...), empêchant une validation dans un essai prospectif

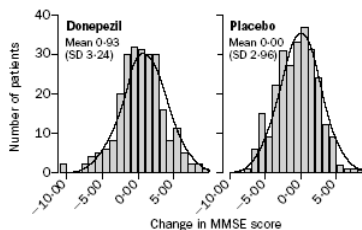


Figure 5: Improvement in MMSE from 0 to 12 weeks

AD2000 Collaborative Group *Lancet* 2004; 363: 2105–15

## Un IACE meilleur que l'autre ?

- Une littérature contradictoire, probablement biaisée \*, voire avec de grosses lacunes méthodologiques \*\*
- Pas de différences dans les variables de résultats ou de tolérance \*\*\*
- Aucune donnée solide sur le « switch »

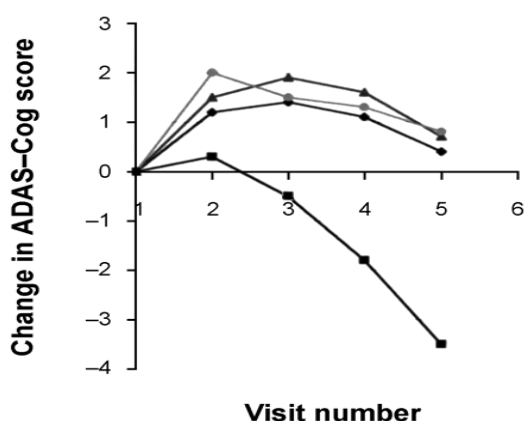
\* David B Hogan, Barry Goldlist, Gary Naglie, and Christopher Patterson *Lancet Neurol* 2004; 3: 622-26

\*\* G Wilcock et al *Drugs Aging* 2003; 20 (10): 777-789

\*\*\* Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease.

*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.

## Metanalyse en faveur d'une équivalence d'effet



Bullock R *Brit J Psychiatr* 2002 180 135-139

# Un exemple de méthodologie douteuse

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Drugs Aging 2003; 20 (10): 777-789

1175-225X/03/0010-0777/\$20.00/0

© Adis Data Information BV 2003. All rights reserved.

## A Long-Term Comparison of Galantamine and Donepezil in the Treatment of Alzheimer's Disease

Gordon Wilcock,<sup>1</sup> Ian Howe,<sup>2</sup> Hilary Coles,<sup>3</sup> Sean Lillienfeld,<sup>4</sup> Luc Truyen,<sup>5</sup> Young Zhu,<sup>5</sup> Roger Bullock<sup>6</sup> and Members of the GAL-GBR-2 Study Group

- 1 Department of Care of the Elderly, University of Bristol, Frenchay Hospital, Bristol, UK
- 2 Shire Pharmaceuticals, Ltd., Chineham, Basingstoke, Hampshire, UK
- 3 Janssen-Cilag UK, Saunderton, High Wycombe, Buckinghamshire, UK
- 4 Janssen Pharmaceutica Products, L.P., Titusville, New Jersey, USA
- 5 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC, Titusville, New Jersey, USA
- 6 Department of Old Age Psychiatry, Kingshill Research Centre, Victoria Hospital, Swindon, UK

# Des résultats faussement favorables au financeur

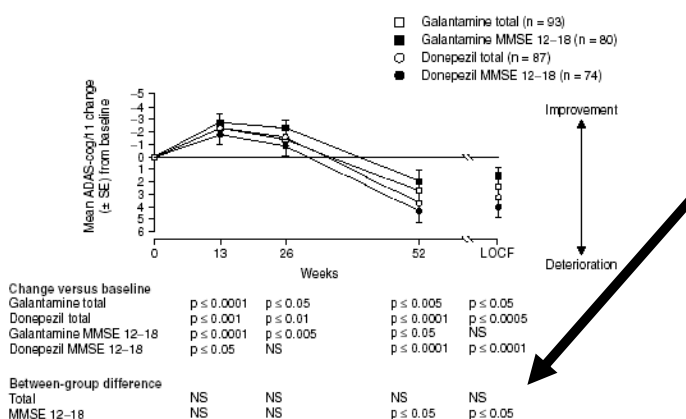
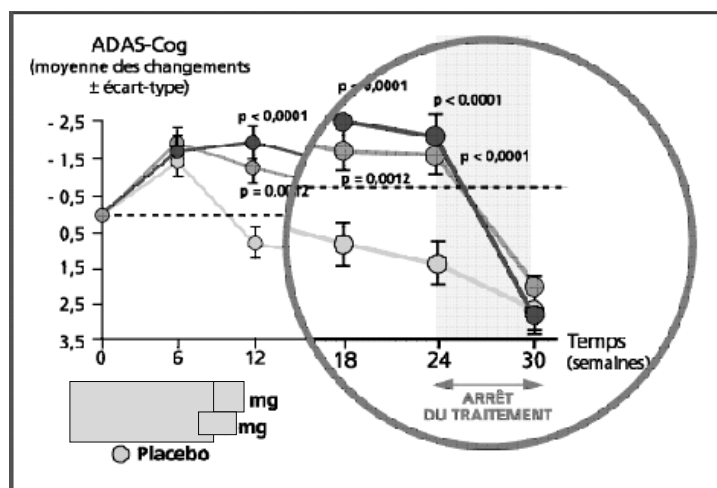


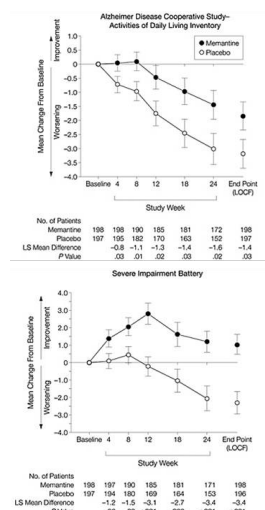
Fig. 5. Changes in ADAS-cog/11 scores from baseline for patients receiving either galantamine or donepezil; results in the total population and in patients with an MMSE score of 12-18. ADAS-cog/11 = Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale; LOCF = last observation carried forward; MMSE = Mini-Mental State Examination; NS = not significant; SE = standard error.

## L'arrêt du traitement ?



## Quelle preuve de synergie d'une bithérapie mémantine + IACE ?

- Un seul RCT publié
- Patients recevant du donepezil depuis plus d'un an
- Un effet observable similaire de celui des études mémantine + placebo (delta SIB de 3.4 pts)



Tariot et al Jama 2004 291 317-324

## Les IACE dans la vraie vie

## Rémanence de la prise d'IACE au Canada

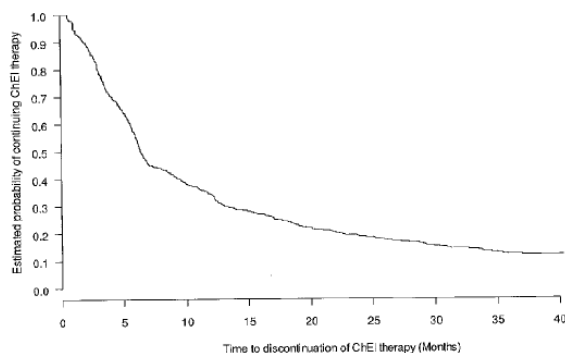


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of the probability of continuing ChEI therapy among AD patients versus number of months to discontinuation (established by not refilling ChEI prescription within 60 days of expected depletion)

Amuha J et al Pharmacoepidemiol drugs safety 2010

## Persistence à 12 mois selon la molécule Canada 5622 patients

	Persistence 12 mois
REMINYL	44%
REMINYL LP	54%
ARICEPT	46%
EXELLON	40%

Herrmann N et al Drugs and Aging 2009

## En France

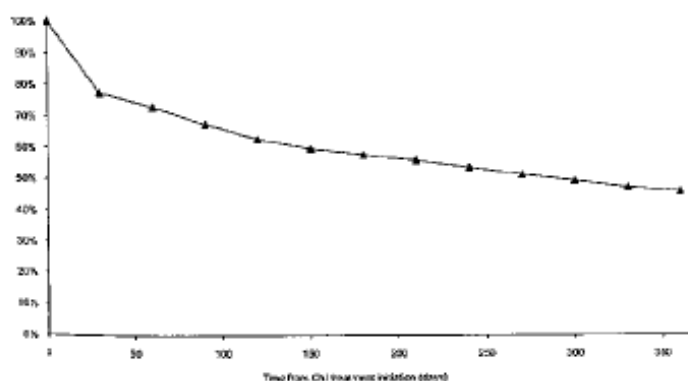


Figure 1. Persistence of ChI treatment in patients from the '*Echantillon Generaliste des Beneficiaires*' who initiated a new treatment between 1 January 2004 and 31 December 2005

Pariente M et al Pharmacoepidemiol drugs safety 2010

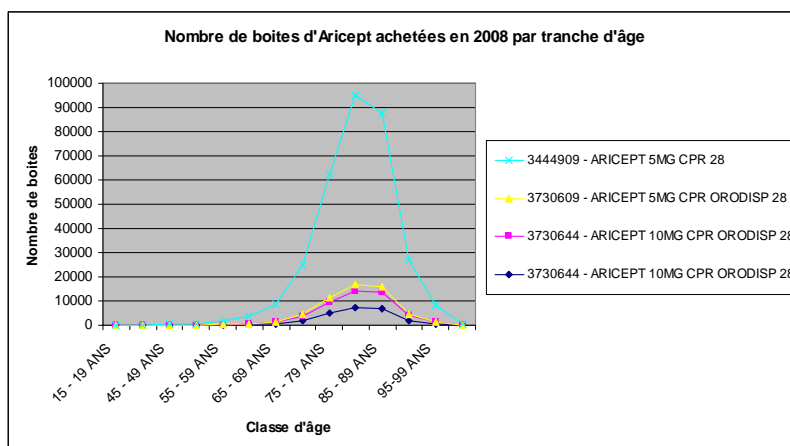
## En France

**Table 2.** Factors associated with one-year persistence of ChI treatments. Results from multivariate analysis

Characteristics	OR (95%CI)	<i>P</i>
Age > 80 years	0.74 (0.57-0.96)	0.02
Female gender	1.13 (0.84-1.52)	0.39
Antidepressants at initiation	1.98 (1.05-1.82)	0.02
Antipsychotics at initiation	1.19 (0.82-1.74)	0.35
Number of drugs other than ChI at initiation		0.79
<5	1.00 (ref)	
5-9	1.12 (0.78-1.63)	
>10	1.06 (0.72-1.55)	

Pariente M et al Pharmacoepidemiol drugs safety 2010

## Offre de soins - Pharmacie EGB 2008



OSJ Travail en cours

## La question de fond de la tolérance

### Quelle tolérance à court terme dans les essais publiés ?

- Effets mineurs, dose- dépendants dans les essais à 6 mois \*
- Mortalité dans la maladie d'Alzheimer
  - ns à 6 mois
  - ns à plus long terme (12 mois et plus)
    - Nordic, Donepezil 10 mg/j
    - AD 2000, Donepezil 5 et 10 mg/j

\* Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.



## **Galantamine et mortalité (AFSSAPS 2004)**

- Pour évaluer l'impact de la galantamine sur le délai d'apparition de la démence, deux essais cliniques versus placebo ont été réalisés chez 2048 patients souffrant d'altération modérée de la fonction cognitive.
- La galantamine n'a pas allongé le délai de survenue de la démence, par rapport au placebo mais l'analyse préliminaire montre une fréquence plus élevée de décès dans le groupe traité par galantamine (15 décès) par rapport au groupe placebo (5 décès). La cause des décès est variable mais souvent de nature Cardiovasculaire. L'AFSSAPS et les autres états membres européens procèdent à une réévaluation du médicament.

## **Galantamine et MORTALITE**

- L'AFSSAPS :
  - *rappelle que Rémínyl\* n'est pas indiqué chez les patients atteints d'altération modérée de leurs fonctions cognitives (en particulier de la mémoire)*
  - *recommande le respect strict de l'indication autorisée, à savoir le « traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères ».*

## Syncope et IACE dans une population de sujets atteints de déclin cognitif

- Etude de cohorte en population en Ontario (Canada)
- 19 803 patients déments sous IACE vs 61 499 déments sans IACE
- Validation de la comparabilité des deux groupes (comorbidité, tt cardiovasculaire, port de PM, etc...)

Gill et coll Arch Int Med 2009;169:867-873

## Syncope et IACE dans une population de sujets atteints de déclin cognitif

- Hospitalisation pour syncope
  - 31,5 vs 18,6 épisodes /1000 personnes.an,
  - HR 1,76 (1,57-1,98)
- Hospitalisation pour bradycardie
  - 6,9 vs 4,4 épisodes /1000 personnes.an,
  - HR 1,69 (1,32-2,15)
- Pose définitive de pace maker
  - 4,7 vs 3,3 épisodes /1000 personnes.an,
  - HR 1,49 (1,12-2,00)
- Fracture du col fémoral
  - 22,4 vs 19,8 épisodes /1000 personnes.an,
  - HR 1,18 (1,04-1,34)

Gill et coll Arch Int Med 2009;169:867-873

## Cholinesterase Inhibitors and Hospitalization for Bradycardia: A Population-Based Study PLOS 2009

**Table 2.** Risk of bradycardia-related hospital admissions and recent cholinesterase inhibitor use.

Overall and Subgroup Analyses	Exposure in Risk Interval	Exposure in Reference Interval	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)
<b>Full population</b>			
Overall			2.13 (1.29–3.51)
Cases (n = 161)	139	22	p = 0.003
Control (n = 466)	349	117	
<b>I. Subgroup with cardiac comorbidity</b>			
Overall			2.25 (1.18–4.28)
Cases (n = 97)	84	13	p = 0.014
Control (n = 274)	202	72	
<b>II. Subgroup using negative chronotropes</b>			
Overall			2.34 (1.16–4.71)
Cases (n = 80)	69	11	p = 0.017
Control (n = 220)	158	62	

<sup>a</sup>Case-time-control OR adjusted for hospitalization length of stay in the preceding year.  
doi:10.1371/journal.pmed.1000157.t002

78/138 survivants d'hospitalisation pour bradycardie reprennent l'IACE

## La mémantine

*Une hypothèse physiopathologique incertaine et des preuves encore insuffisantes*

### Dans les formes modérément sévères et sévères de maladie d'Alzheimer

	Différence moyenne	IC 95 %
CIBIC (1-7)	0,28	0,15 – 0,41
SIB (0-100)	2,97	1,68 – 4,26
ADCS-ADL (0-54)	1,27	0,44 – 2,09
NPI-12 (0-144)	2,76	0,88 – 4,63
	Fréquence fin étude	OR (IC 95 %)
Agitation	12 % vs 18 %	0,6 (0,42 – 0,86)

Reisberg et al N Engl J Med 2003;348:1333-41.  
 Tariot et al Jama 2004 291 317-324  
 McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia.  
 Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.

### Dans les formes légères et modérément sévères de maladie d'Alzheimer

	Différence moyenne	IC 95 %
CIBIC (1-7)	0,13	0,01 – 1,78
ADAS-Cog (0-70)	0,99	0,21 – 1,78
ADCS-ADL (0-23)	0,20	ns
NPI-12 (0-144)	0,25	ns

McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia.  
 Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5

## Dans la démence vasculaire légère et modérément sévère

	Différence moyenne	IC 95 %
CIBIC (1-7)	0,13	ns
ADAS-Cog (0-70)	1,85	0,88 – 2,83
NOSGER	0,12	ns

McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia.  
Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5

## NEJM 2003; 348: 1333-41

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease

Barry Reisberg, M.D., Rachele Doody, M.D., Ph.D., Albrecht Stöfler, M.D.,  
Frederick Schmitt, Ph.D., Steven Ferris, Ph.D.,  
and Hans Jörg Möbius, M.D., Ph.D., for the Memantine Study Group\*

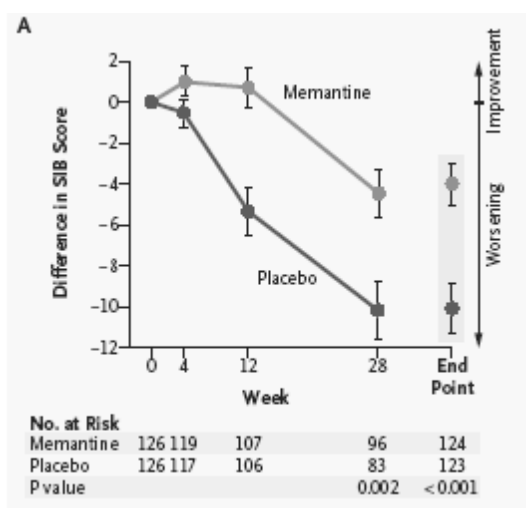
## CARACTERISTIQUES DES PATIENTS (non institutionnalisés)

**Table 1. Base-Line Characteristics of the Intention-to-Treat Population.\***

Characteristic	Memantine (N=126)		Placebo (N=126)		Total (N=252)
	Completed Study (N=97)	Did Not Complete Study (N=29)	Completed Study (N=84)	Did Not Complete Study (N=42)	
Sex — no. (%)					
Female	70 (72.2)	21 (72.4)	55 (65.5)	24 (57.1)	170 (67.5)
Male	27 (27.8)	8 (27.6)	29 (34.5)	18 (42.9)	82 (32.5)
Age — yr	75.5±8.16	77.3±9.17	75.8±7.28	77.5±8.61	76.1±8.07
Education — yr	12.3±3.06	13.0±3.14	12.9±3.14	11.7±2.91	12.5±3.09
Race — no. (%)					
White	85 (87.6)	27 (93.1)	75 (89.3)	40 (95.2)	227 (90.1)
Black	4 (4.1)	1 (3.4)	4 (4.8)	2 (4.8)	11 (4.4)
Other	8 (8.2)	1 (3.4)	5 (6.0)	0	14 (5.6)
MMSE score	7.8±3.76	7.6±3.67	8.1±3.60	7.9±3.54	7.9±3.64
GDS stage — no. (%)					
5	46 (47.4)	13 (44.8)	41 (48.8)	12 (28.6)	112 (44.4)
6	51 (52.6)	16 (55.2)	43 (51.2)	30 (71.4)	140 (55.6)

\* The intention-to-treat population included all randomized patients. Plus-minus values are means ±SD. MMSE denotes Mini-Mental State Examination, and GDS Global Deterioration Scale.

## RESULTATS SIB



## Les autres pathologies cognitives

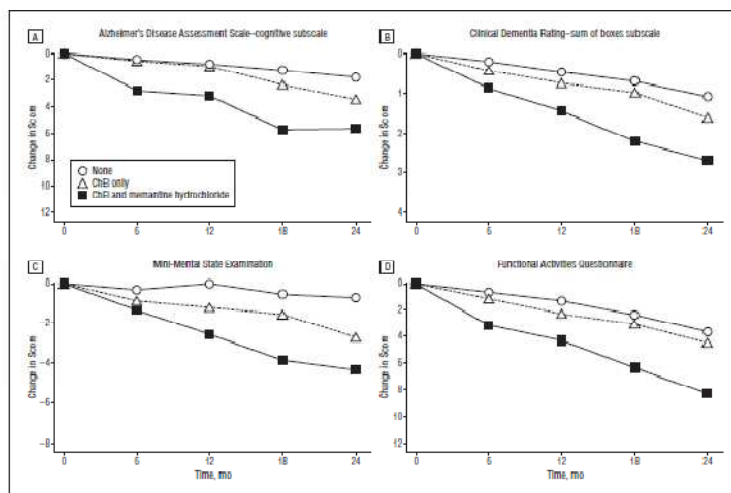
## IACE et MCI

**Table 2.** Conversion Rates from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease or Dementia and Jadad Quality Score

Category	Gal-INT-18 [33]: Galantamine	Gal-INT-11 [32]: Galantamine	InDDEX [31]: Rivastigmine	Salloway [36]: Donepezil	Petersen [37]: Donepezil	Koontz [34]: Galantamine
Duration of the study	2 y	2 y	3–4 y	24 wk	3 y	16 wk
Subjects completing the study (ChEi; placebo)	—	—	51%; 63%	68%; 83%	64%; 74%	50%; 36%
Conversion rate (ChEi; placebo)	17%; 21%	13%; 18%	17%; 21%	—	25%; 28%	—
Jadad quality score (0–5)	2	2	3	3	3	3

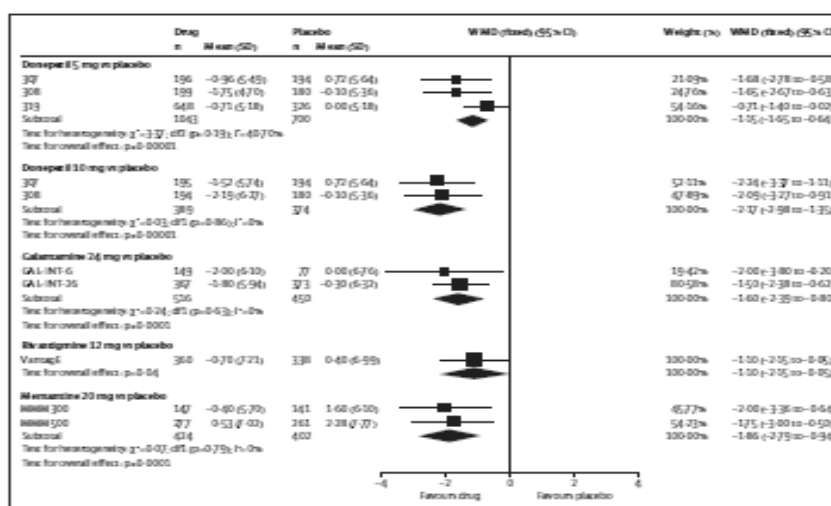
PLoS MEDICINE 2007

## Associés à une aggravation dans le MCI?



Schneider LS et al Ann Neurol 2010

## Méta-analyse IACE et mémantine dans la DV ADAS-cog

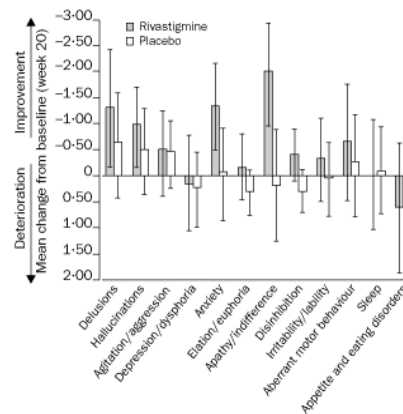


Kavrajian et coll Lancet Neurology 2007;6:782-92



## Une plus grande efficacité dans la DCL ?

- Un seul RCT valide avec Rivastigmine
- Score NPI-10 (range 0-120)
  - ITT : variation non significative
  - OC : 6.94 (IC 95 % : 2,29 – 11,59)
- Score NPI-4 (plus centré sur la DCL, range 0-48)
  - ITT : variation non significative
  - OC : 3.75 (IC 95 % : 0.88 – 6.62)
- Aucun effet sur la cognition (MMS) ou l'impression globale (CGC-plus)

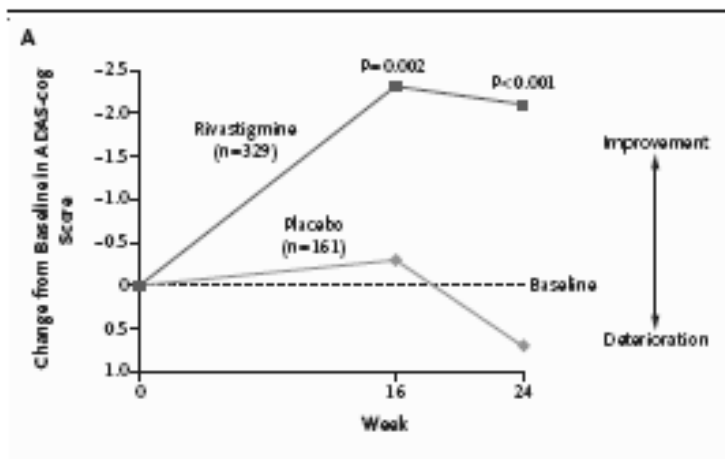


McKeith et al Lancet; 356:2031-36  
 Wild R, Pettit T, Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003672. DOI: 10.1002/14651858.CD003672.

## DEMENCES AVEC PARKINSONNISME

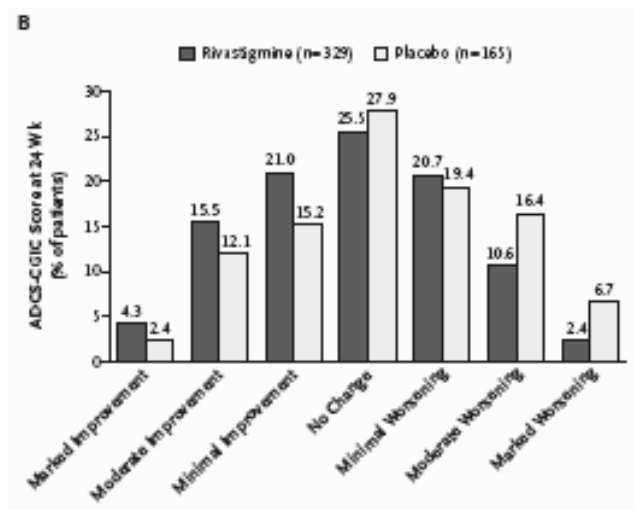
1. Quelques études éparses ne permettant pas d'aboutir à un niveau de preuve suffisant
2. En opposition avec le discours ambiant

## Résultats ADAS-Cog dans la démence parkinsonnienne



NEJM 2004 351:2509-18

## RESULTATS ADAS-Cog 2



## DEMENCES FRONTO- TEMPORALES

Une inconnue totale

### RATIONNEL

- Peu d'études biochimiques
  - pas de déficit cholinergique
  - dysfonctionnement sérotoninergique non spécifique
  - diminution récepteur AMPA/glutamate
- Cadre nosologique complexe (variante frontale et variante temporale)

## ESSAIS CLINIQUES

- Deux études ouvertes avec des agonistes noradrénergiques (3 et 11 cas) sans résultats positifs sur la cognition
- Quatre études avec les IRSS très hétérogènes
- Actuellement aucun niveau de preuve
- Engouement pour la trazodone

## IRSS ET DFT

Swartz 1997	11 cas Divers IRSS	Ouvert	3 mois	Positif
Lebert 1999	14 cas Trazodone	Ouvert	6 semaines	Positif
Moretti 2003	8 cas Trazodone	Ouvert	14 mois	Positif
Deakin 2004	10 cas Paroxétine	RCT	6 semaines	Négatif
Lebert 2004	26 cas Trazodone	RCT	6 semaines	Positif

## Une conclusion pour les démences non Alzheimer encore plus difficile

- Des critères encore récents de classification des pathologies
- Peu d'essais RCT
- Des impressions cliniques qui ne peuvent être des vérités scientifiques
- Des pathologies « orphelines » ?

## Conflits d'intérêt de l'auteur

- Aucun depuis 2003