

La mémantine (Ebixa®), modulateur glutamatergique

Memantine (Ebixa®), glutaminergic modulator

J. Sternon¹ et J.C. Bier²

¹Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B., ²Service de Neurologie Hôpital Erasme

RESUME

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause de près de 50 à 60 % des syndromes démentiels. Son incidence augmente avec l'âge suivant une courbe exponentielle entre 60 et 90 ans. Les anti-cholinestérasiques en réduisent modestement la symptomatologie dans les formes légères à modérées, sans représenter un traitement de fond. La mémantine offre un mécanisme d'action novateur. Elle bloque les effets neurotoxiques d'un excès de glutamate (destructeurs des neurones cholinergiques) par l'inhibition réversible du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Son efficacité clinique à raison de 20 mg/j a été démontrée dans diverses études versus placebo. Elle persiste pendant au moins 28 semaines, chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer dans ses formes modérément sévères à sévères, ainsi que dans les démences vasculaires légères à modérées. Son association avec un anti-cholinestérasique (donepezil) s'est révélée également efficace avec amélioration significative des fonctions cognitives et des activités quotidiennes par rapport au bras placebo-donepezil, chez des patients atteints de MA modérément sévère à sévère (MMSE de 14 à 5 points). On attend avec intérêt les résultats de nouvelles études de plus longue durée, sur des cohortes de patients mieux définies et plus nombreuses, confirmant l'efficacité de la mémantine et de l'association mémantine-donepezil.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 93-7

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common etiology of dementia. Its incidence increases with age following an exponential trend of line between 60 and 90 years old. Anti-cholinesterasic drugs reduce modestly AD symptoms. However, they have no basic impact on the pathological evolution of the disease. Memantine offers another therapeutic approach in AD with a dissimilar mechanism of action, confronting neurotoxic effects of glutamate overload. It prevents the elevation of glutamate which destroys cholinergic neurons by inhibiting the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. Its clinical efficiency has been demonstrated during 28 weeks with 20 mg/day, in patients presenting moderate or severe AD and mild or moderately vascular dementia. Its use in association with anti-cholinesterasic (donepezil) revealed more interesting results with a significant improvement of cognitive functions and activities of daily live, compared to association placebo-donepezil. We are waiting for results of further lenghter studies, including more, well-defined, patients.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 93-7

Key words : Alzheimer's disease, memantine, glutamatergic inhibitor, association with anti-cholinesterasic

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause de 50 à 60 % des syndromes démentiels. Elle débute après 60 ans, rarement avant 45 ans.

Le diagnostic de MA certifié repose sur des critères anatomopathologiques mais à défaut, il existe des critères cliniques permettant au praticien d'envisager le diagnostic. Ce sont **les critères du DSM IV** qui sont le

plus souvent utilisés à cet effet. Ils comportent le constat d'une détérioration d'au moins deux fonctions cognitives comprenant la mémoire et soit l'aphasie, l'apraxie, l'agnosie ou un trouble des fonctions exécutives

- avec impact sur les activités sociales ou quotidiennes
- en l'absence de pathologie systémique, neurologique ou psychiatrique pouvant expliquer les déficits
- indépendamment de tout épisode délirant.

L'évolution de la MA est marquée par la

détérioration progressive des capacités cognitives et comportementales. La dégradation peut être évaluée à l'aide de tests neuropsychiatriques dont le MMSE*.

L'imagerie (RMN volumétrique) démontrera une atrophie cérébrale évolutive.

Le décès survient après 8 à 10 ans d'évolution, généralement des suites d'une autre pathologie ou d'une complication (escarres, cachexie).

En cas de MA, l'anomalie biochimique cérébrale la plus frappante est la chute de la concentration en acétylcholine, conséquence de la perte massive de neurones cholinergiques.

C'est sur cette constatation que jusqu'ici la base du traitement symptomatique a consisté en l'administration d'un **anti-cholinestérasique** capable de réduire le catabolisme de l'acétylcholine dans le système nerveux central, d'améliorer la transmission cholinergique et de réduire la symptomatologie, sans pour autant représenter un traitement de fond.

Il s'agit aujourd'hui du donepezil (Aricept®), de la rivastigmine (Exelon®) et de la galantamine (Reminyl®). Leur efficacité se marque par la stabilisation des fonctions cognitives, un retard de l'institutionnalisation, une épargne des neuroleptiques, une diminution du stress des accompagnants, y compris chez les patients institutionnalisés. Elle se manifeste par une amélioration clinique chez plus de 10 % des patients qui souffrent d'une MA de gravité légère à modérée, c'est-à-dire dont le MMSE est supérieur à 10 points.

Il convient d'optimiser la posologie des anti-cholinestérasiques mais leurs effets indésirables ne sont pas négligeables. Comme attendu, ils sont de nature cholinergique, digestifs et/ou neurologiques, à savoir nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales d'une part et d'autre part vertiges et tremblements. Il demeure avec ces médicaments un doute quant à l'amélioration de la qualité de vie des patients, de leur famille et des soignants ...

C'est dans ce contexte qu'apparaît sur le marché belge la **mémantine** dont le mécanisme d'action est totalement différent. Elle s'oppose aux effets neurotoxiques d'un excès de glutamate par blocage réversible du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

L'objectif est de contrecarrer l'effet toxique d'une hyperactivation des récepteurs NMDA par l'excès de glutamate, sans en empêcher le fonctionnement physiologique.

C'est l'**hypothèse glutamatergique** de la MA qui tient compte d'une part de l'implication positive du glutamate dans l'acquisition de la mémoire, de l'apprentissage, du comportement et d'autre part du rôle délétère des excès de glutamate¹.

La mémantine est proposée pour le traitement des

formes modérément sévères (MMSE entre 14 et 10 points) et des formes sévères (MMSE inférieur à 10) de la MA.

Sur le plan pharmacologique, la mémantine subit une métabolisation hépatique mineure. Son élimination rénale est majeure.

Son apparition sur le marché belge est toute récente (1^{er} février dernier) sous formes de comprimés sécables de 10 mg et d'une solution buvable (flacon de 50 g à 10 mg/g).

La posologie de la mémantine (comme celle des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase) doit suivre une titration progressive selon les modalités suivantes : 5 mg/j (soit 1/2 comprimé) pendant une semaine puis au cours des 3 semaines suivantes augmentation de la posologie de 5 mg/semaine, enfin 10 mg, 2 x/j (posologie d'entretien recommandée) à partir de la quatrième semaine.

En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine entre 40 et 60 mL/min), la posologie ne doit pas dépasser 10 mg/j.

LE DOSSIER BLANC

La mémantine a fait l'objet de deux études randomisées contrôlées *versus* placebo qui ont permis son enregistrement en novembre 2001 par l'Agence Européenne d'Evaluation des médicaments (EMEA).

L'étude de Winblad et coll.² est une étude européenne, randomisée, contrôlée *versus* placebo, qui évalue l'efficacité et la tolérance de la mémantine pendant 12 semaines chez 166 patients présentant une démence sévère (maladie d'Alzheimer ou démence vasculaire) (MMSE < 10 points).

Les objectifs primaires de cette étude, à savoir l'amélioration de l'impression clinique globale et du fonctionnement ont été mieux atteints dans la série traitée que la série placebo, indépendamment du type de démence.

L'étude de Reisberg et coll.³ porte sur une cohorte de 252 patients, présentant une MA modérément sévère à sévère, résidant à domicile. Cette cohorte se caractérise par

- une prédominance féminine
- un MMSE compris entre 14 et 3 points
- un stade 5 ou 6 sur l'échelle de la détérioration globale (GDS)
- un score supérieur ou égal à 6a sur une échelle de fonctionnement (FAST)

* Le MMSE (*minimal mental status examination*) est surtout sensible aux troubles des fonctions cognitives : orientation spatio-temporelle, mémoire immédiate, concentration, calcul mental, mémoire de fixation, langage et habiletés visio-constructives.

C'est le test le plus utilisé dans ce domaine ; il est conçu pour suivre les fonctions cognitives d'un patient sous traitement et est donc sensible à la progression de la détérioration du patient.

Les scores de MMSE se situent en cas de MA modérément sévères dans la fourchette de 10 à 14 points et en cas de MA sévère, en dessous de 10 points.

ce qui signe l'incapacité de réaliser une ou plusieurs activités de base de la vie quotidienne.

Ont été exclues les démences vasculaires, les dépressions majeures ainsi que les épilepsies.

La mémantine a été administrée à la posologie de 20 mg/j *versus* placebo pendant 28 semaines avec deux objectifs principaux, d'une part le CIBIC-Plus (*Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input*) et d'autre part l'ADCS-ADLsev (*Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for more severe dementia*).

Le CIBIC-Plus évalue les modifications globales des troubles cognitifs, des insuffisances fonctionnelles et les troubles du comportement, chacun de ces troubles sur une échelle de 1 à 7 points, 7 points étant le niveau le plus altéré. Une détérioration du test est apparue dans les deux groupes mais a été moins marquée dans la série mémantine.

L'ADCS-ADLsev est un questionnaire structuré qui évalue la capacité fonctionnelle du patient ; le score de 54 représente la performance optimale. A l'analyse des répondants, 29 % des patients traités par mémantine ont présenté au bout de 28 semaines une stabilisation ou une amélioration sur 2 échelles indépendantes. Cette étude a été complétée par une évaluation pharmaco-économique démontrant qu'à la 28^{ème} semaine, l'institutionnalisation est moins fréquente dans la série mémantine et la charge des soignants est réduite en ce qui concerne la durée des soins (diminution de 52 h par mois)⁴.

Ont abandonné le traitement avant la 28^{ème} semaine, 33 % de la série placebo et 23 % de la série mémantine.

L'évaluation des capacités cognitives, des capacités fonctionnelles et du comportement a été réalisée sur 7 échelles validées. Sur 4 échelles sur 7 en analyse o.c. (*observed cases*), on a pu observer des différences statistiquement significatives en faveur du groupe mémantine, sans effet toutefois sur le MMSE.

Une autre étude prospective, randomisée, *versus* placebo de 28 semaines a porté sur une cohorte de 321 patients, atteints de **démence vasculaire** légère à modérée dont 165 ont été traités par mémantine à la dose de 20 mg/j⁵.

Les objectifs primaires de cette étude ont été le CIBIC-Plus et l'ADAS-cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive-subscale*).

L'ADAS-cog évalue le langage, la mémoire et la coordination. Les CIBIC-Plus scores ont montré une tendance en faveur de la mémantine alors que l'ADAS-cog scale était significativement amélioré dans la série

mémantine. Il en est de même dans une 2^{ème} étude portant sur 579 patients atteints de démence vasculaire légère à modérée⁶.

La revue systématique des essais publiés permet de conclure que la mémantine à la posologie de 20 mg/j a un effet bénéfique en cas de MA modérément sévère à sévère sur le plan cognitif et sur le déclin fonctionnel (moins de détérioration à la 28^{ème} semaine). Ce bénéfice est mince mais s'est concrétisé par l'enregistrement européen ainsi que par une reconnaissance de la FDA en raison du fait qu'il a été obtenu en cas d'effondrement du MMSE.

Il n'existe pas d'étude comparative avec l'un ou l'autre anti-cholinestérasique. Par contre, une étude de 24 semaines, randomisée, contrôlée de 404 patients avec MA modérément sévère à sévère, porte sur l'**association mémantine-donépézil versus placebo + donépézil**⁷.

Les résultats de cette association (bien supportée) sont probants : amélioration significative de la fonction cognitive et ralentissement du déclin des activités quotidiennes. Les patients du groupe mémantine + donépézil avaient également, au bout des 24 semaines, moins de troubles du comportement et moins de symptômes psychiatriques que le groupe placebo + donépézil.

LE DOSSIER NOIR

Les **effets indésirables** de la mémantine ne sont significativement pas plus fréquents que dans la série placebo et sont difficilement dissociables de la symptomatologie de la MA. Il s'agit d'hallucinations dans 2 % des cas, de vertiges et de céphalées dans 1,7 % des cas, de confusions dans 1,3 % des cas. L'agitation est moins fréquente chez les patients traités par mémantine que par placebo (9 % *versus* 17,4 %).

Il existe aussi pour la mémantine des **contre-indications**, en particulier l'insuffisance rénale sévère qui n'est pas rare chez le sujet âgé, voire très âgé.

Sur le plan des **interactions**, il convient d'éviter la coprescription d'autres antagonistes du NMDA comme l'amantadine (Amantan®) et le dextrometorphan (Actifed New® et Romilar Antitussivum®). Par ailleurs, la mémantine pourrait majorer les effets dopaminergiques de la L-Dopa.

Il persiste aujourd'hui des **incertitudes** quant aux répercussions sur la qualité de vie et la durée des améliorations. La répartition des patients en démence modérée et en démence sévère n'est pas toujours évidente. Enfin les cohortes de patients traités sont insuffisantes.

La durée des études actuellement disponibles ainsi que les cohortes de patients déments traités sont

insuffisantes pour détecter un bénéfice clinique important⁸.

LES QUESTIONS EN SUSPENS

Sont attendus avec intérêt les résultats de nouvelles études de plus longue durée, sur des cohortes de patients mieux définies et plus nombreuses, avec comme objectifs principaux la confirmation

- sur la qualité de vie des patients, des familles et des soignants ainsi que sur les délais d'institutionnalisation
- des améliorations observées par l'association de la mémantine avec le donepezil ou un autre anti-cholinestérasique.

LES CRITERES DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Ces critères sont nombreux et complexes : 12 pages du Moniteur (!)

1. Le diagnostic doit être posé par un neurologue, un gériatre, un neuropsychiatre ou un psychiatre sur base du DSM IV.
2. Il faut attester d'un scanner daté, ne montrant pas de lésion d'infarctus cérébral.
3. Le MMSE doit être compris entre 14 et 3 points, bornes comprises.
4. Il est nécessaire de réaliser un ensemble de tests avec le patient et un accompagnant
 - GDS (*global deterioration scale*)
 - NPI (*neuro-psychiatric inventory*) avec l'accompagnant
 - KATZ (échelle fonctionnelle)
 - LAWTON (échelle fonctionnelle instrumentale)
 - MMSE (suivi).
5. Il faut établir un plan thérapeutique et rapporter les aides dont bénéficie le patient.
6. Il convient de spécifier la résidence du patient et en cas d'institutionnalisation d'en mentionner l'adresse et la date d'entrée.

Le premier remboursement est valable 6 mois après lesquels il faut réaliser de nouveaux tests.

Le remboursement est alors obtenu pour 1 an en l'absence de dégradation sur l'ensemble des tests. Cette attestation doit être cosignée par le médecin traitant.

LES CRITIQUES DES CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

- Le diagnostic étiologique des syndromes démentiels sévères est difficile.
- En cas d'absence de dégradation sur les échelles d'évaluation, les critères ne prennent pas en compte une éventuelle institutionnalisation et son effet sur les activités des patients.
- Le chevauchement entre le MMSE à 12 points (critère minimal pour le remboursement d'un anti-cholinestérasique) et à 14 points (critère maximal pour l'Ebixa®), pose un problème stratégique de prescription, au vu de l'exigence de démonstration

dans les 6 mois d'un effet de la mémantine. Soit on annule le remboursement de l'anti-cholinestérasique pour demander celui de la mémantine, sans être sûr de son efficacité soit on garde le remboursement de l'anti-cholinestérasique mais l'on risque de ne plus obtenir celui de la mémantine au vu de l'exigence de stabilisation en début de traitement.

- La présence d'un accompagnant est nécessaire pour réaliser le NPI.

LE POSITIONNEMENT DE LA MEMANTINE

La diversification de l'approche thérapeutique spécifique de la MA permet de l'optimiser. Il convient

- pour les formes légères (MMSE de 26 à 15) dans un premier temps de privilégier un **anti-cholinestérasique**
- pour les formes modérément sévères (MMSE de 14 à 10), d'administrer un anti-cholinestérasique et/ou la **mémantine**
- pour les formes sévères (MMSE < 10), seule la mémantine est reconnue comme efficace.

Les performances des anti-cholinestérasiques et de la mémantine sont modestes mais appréciables compte tenu du délabrement cérébral et de la faillite neuronale.

Face à la sévérité de la dégénérescence, il paraît raisonnable de proposer dans la plupart des cas une **association anti-cholinestérasique-mémantine** (compte tenu de leurs mécanismes d'action complémentaires). La confirmation de l'efficacité de cette bi-thérapie est attendue.

Par ailleurs, de nouvelles études sont prévues portant sur le traitement des stades précoces de la démence d'Alzheimer, domaine dans lequel sur base de ses propriétés neuropharmacologiques, la bi-thérapie est susceptible d'être fort efficace⁹.

BIBLIOGRAPHIE

1. Danysz W, Parsons CG, Möbius HJ et al : Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease - a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotoxicity Res* 2000 ; 2 : 85-98
2. Winblad B, Poritis N : Memantine in severe dementia : results of the 9M-Best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999 ; 14 : 135-46
3. Reisberg B, Doody R, Stöffler A et al : Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1333-41
4. Wimo A, Winblad B, Stöffler A et al : Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003 ; 21 : 327-40
5. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A et al : Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo-controlled trial (MMM300). *Stroke* 2002 ; 33 : 7 : 1834-9
6. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A : A double blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate


vascular dementia (MMM500).
Int Clin Psychopharmacol 2002 ; 17 : 297-305

7. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT et al : Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil. A Randomized controlled trial. JAMA 2004 ; 291 : 3 : 317-24
8. Areosa SA, Sheriff F : Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; 3 : CD003154
9. Scarpini E, Scheltens Ph, Fedman H : Treatment of Alzheimer's disease : current status and new perspectives. Lancet 2003 ; 2 : 539-47

Correspondance et tirés à part :

J.C. BIER
Hôpital Erasme
Service de Neurologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 8 mars 2004 ; accepté dans sa version définitive le 25 mars 2004.



CENTRE HOSPITALIER DE CAMBRAI

516 Avenue de Paris B.P 389 59407 Cambrai cedex
dg@ch-cambrai.rss.fr
(France)

RECHERCHE

2 PEDIATRES
pour occuper des postes de
PRATICIENS HOSPITALIERS
à Temps Plein ou Temps Partiel
pour son service de
PEDIATRIE
À partir du 1er mai 2004

**HOPITAL
PIVOT**
*du bassin de vie
du Hainaut
Cambrésis*

CAMBRÉSIS
160 000 Habitants

CAMBRAI
34 000 Habitants
1 Centre Universitaire
12 Lycées
17 Collèges

Par autoroute :
35 km de Valenciennes
50 km de la Belgique
65 km de Lille
170 km de Paris

POSTES A POURVOIR AU 1ER MAI 2004
LES CANDIDATS INTERESSES PAR LES
POSTES SONT INVITES A ECRIRE OU A
TELEPHONER A :

- ♦ **M. Jimmy BRETON, DIRECTEUR**
☎ 03.27.73.73.05
- OU
- ♦ **M. le Dr Philippe VERMELEN**
Président de la C.M.E
☎ 03.27.73.76.68

