

## L'utilisation de la mémantine (Ebixa<sup>MD</sup>) dans le traitement de la démence de type Alzheimer

La mémantine (Ebixa<sup>MD</sup>) est un antagoniste non compétitif du récepteur N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) commercialisée par la compagnie Lundbeck Canada Inc. En décembre 2004, la direction générale de la protection de la santé (DGPS) de Santé Canada a approuvé son utilisation pour le traitement symptomatique de l'Alzheimer. Elle s'avère un choix intéressant dans le traitement des démences modérées à sévères comme adjuvant aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou en monothérapie.

### Contexte clinique

Décrite en 1906 par le neurologue allemand Alois Alzheimer, la maladie qui porte son nom est aujourd'hui un problème majeur de santé publique dans tous les pays industrialisés. Cette démence neurodégénérative à début progressif et à déclin cognitif continu représente 60 à 80 % de tous les cas de démence<sup>(1)</sup>. Elle est caractérisée par une atteinte fonctionnelle et par l'apparition de déficits cognitifs multiples : l'altération de la mémoire et au moins une des perturbations cognitives suivantes soit l'aphasie, l'apraxie, l'agnosie ou la perturbation des fonctions exécutive<sup>(2)</sup>.

L'incidence de la maladie d'Alzheimer au Canada, en 1991, était estimée à 2,9 cas par 1000 femmes et 3,7 cas par 1000 hommes âgés entre 70 et 74 ans. Elle augmente à 19 cas par 1000 femmes et 13,5 cas par 1000 hommes âgés entre 80 et 84 ans et à 49 cas par 1000 femmes et 44,2 cas par 1000 hommes âgés de 85 ans et plus<sup>(3)</sup>. Au Canada, on estime que 238 000 personnes de plus de 65 ans sont atteintes de la maladie d'Alzheimer et on prévoit que ce nombre triplera dans les 25 prochaines années<sup>(4)</sup>.

Les besoins en soins de santé augmentent considérablement chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer en raison du déclin des habiletés fonctionnelles, identifié comme le facteur le plus important de l'augmentation des coûts associés à cette maladie<sup>(5,6)</sup>. Au Canada, en 1998, le coût annuel estimé, par personne atteinte de la maladie d'Alzheimer variait entre 25 724\$ au stade modéré et 36 794\$ au stade avancé<sup>(7)</sup>.

Le mécanisme de la mort neuronale au cours de la maladie d'Alzheimer demeure controversé. L'événement central dans la physiopathologie de la maladie demeure l'agrégation des protéines amyloïdes qui forme des plaques insolubles provoquant la mort des neurones et, en partie, le déclin des fonctions cognitives<sup>(8)</sup>. Dans la maladie d'Alzheimer, les déficits neurochimiques sont multiples. Le déficit le mieux étudié est celui de la transmission cholinergique<sup>(8)</sup>. Une perte progressive des récepteurs nicotiques a aussi été décrite et certaines évidences démontrent le rôle de ces récepteurs dans le déficit cognitif et mnésique<sup>(9)</sup>. Plus récemment, certaines études ont démontré que la dysfonction neuronale de la démence pourrait résulter d'une élévation du niveau de glutamate et de l'augmentation de la sensibilité des neurones au glutamate. Ceci détruit l'homéostasie en provoquant une stimulation excessive des récepteurs glutaminergiques, tel que le NMDA, et entraîne éventuellement une neurodégénérescence<sup>(10-15)</sup>.

### Traitements

Le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer repose actuellement sur l'utilisation des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase qui ont démontré un effet bénéfique sur les symptômes cognitifs et fonctionnels de la maladie d'intensité légère à modérée<sup>(16,17)</sup>. De plus, l'utilisation des antipsychotiques peut être bénéfique chez les patients présentant des troubles du comportement associés à une démence sévère. Depuis décembre 2004, un nouveau médicament pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer aux stades modérés à sévères est disponible au Canada, soit la mémantine (Ebixa<sup>MD</sup>).

### Mécanisme d'action

Utilisée depuis 1982 en Allemagne et approuvée pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer en Europe en 2002 et aux États-Unis en 2003, la mémantine a une expérience mondiale qui dépasse un million d'années-patients. Son mécanisme d'action diffère des autres médicaments utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA avec une affinité faible à modérée qui se fixe aux canaux cationiques de ce récepteur. C'est grâce à sa faible affinité et à son inhibition non compétitive que la mémantine peut prévenir la neurotoxicité secondaire à la surstimulation des neurotransmetteurs mais qu'elle n'interfère pas avec le rôle important du glutamate dans l'apprentissage et la mémoire<sup>(18)</sup>.

## Pharmacocinétique

### Absorption

La mémantine est complètement absorbée dans le tractus gastro-intestinal avec une concentration maximale atteinte après trois à huit heures<sup>(19)</sup>. Il existe une relation linéaire entre la dose et la concentration plasmatique. La biodisponibilité n'est pas affectée par la prise de nourriture<sup>(19)</sup>.

### Distribution

Il existe une grande variation interindividuelle dans les concentrations plasmatiques obtenues soit 70-150 µg après l'administration d'une dose de 20 mg par jour<sup>(19)</sup>. La mémantine est liée à 45% aux protéines plasmatiques et son volume de distribution est d'environ 10 L/Kg<sup>(19)</sup>.

### Biotransformation et élimination

Approximativement 80% de la dose de mémantine administrée demeure inchangée, mais certains métabolites inactifs, tels la N-3,5-diméthyl-gludantan et les isomères 4- et 6-hydroxy-mémantine, ont été identifiés<sup>(19)</sup>. La mémantine n'a pas d'effet au niveau du cytochrome P450<sup>(19)</sup>. La demi-vie d'élimination de la mémantine est de 60 à 100 heures. Elle est éliminée au niveau rénal à la fois par sécrétion tubulaire et par réabsorption via les transporteurs protéiques cationiques<sup>(19)</sup>. Puisque la mémantine est une base faible, une alcalinisation des urines peut réduire son excrétion rénale jusqu'à neuf fois<sup>(20)</sup>. Sa clairance est en corrélation avec la clairance de la créatinine (Clcr)<sup>(19)</sup>.

Un résumé des propriétés pharmacocinétiques de la mémantine est présenté au tableau I.

### Essais cliniques

Deux études cliniques en double aveugle contrôlées par placebo sont à la base de l'approbation de commercialisation de la mémantine au Canada. Un résumé des études se retrouve au tableau II.

La première est une étude randomisée incluant 252 des patients présentant une maladie d'Alzheimer de stade modéré à sévère (Mini-Mental State Examination (MMSE) entre 3 et 14) et ayant reçu 20 mg par jour de mémantine ou un placebo<sup>(21-23)</sup>. Après 28 semaines, 181 patients (72%) avaient complété l'étude. Les résultats ont démontré que le déclin des patients dans le groupe mémantine était inférieur, et ce de façon statistiquement significative, par rapport au déclin des patients dans le groupe placebo pour les objectifs primaires mesurés, soit le *Alzheimer's Disease Cooperative Study* (ADCS), les *Activities of Daily Living* (ADL)

(p=0,003) et le *Clinical Global Change Assessment* (CIBIC-Plus) (p=0,03)<sup>(24-28)</sup>. De plus, les patients dans le groupe mémantine ont eu des augmentations statistiquement significatives dans leurs facultés cognitives mesurées avec le *Severe Impairment Battery* (SIB) (p=0,002) et dans leur niveau fonctionnel de la maladie d'Alzheimer (FAST) (p=0,007)<sup>(3,29)</sup>. Cependant, aucune amélioration significative n'a été démontrée au niveau du *Global Deterioration Scale* (GDS) (p=0,16) et au niveau du résultat du MMSE (p=0,68)<sup>(22,23,31)</sup>.

La deuxième étude portant sur 404 patients, dont 322 ont complété l'étude, évaluait la combinaison mémantine et donépézil (Aricept<sup>MD</sup>)<sup>(32)</sup>. Cette étude a permis de démontrer une différence statistiquement significative au niveau des performances cognitives lors de l'association des deux traitements par rapport à la mémantine seule mesurée par le SIB (p<0,001)<sup>(29)</sup>. L'association a aussi démontré une supériorité de l'état fonctionnel des patients par les tests de ADL (p=0,028) et de *Behavioral Rating Scale* (BGP-Care Dependency Subscale) par rapport à donépézil seule (p=0,001)<sup>(25,26)</sup>. Une amélioration de l'état global (CIBIC-Plus) a aussi pu être observée chez les patients recevant la combinaison mémantine et donépézil (p=0,027)<sup>(27,28)</sup>.

L'efficacité de la mémantine a aussi été évaluée par des chercheurs américains qui ont fait ressortir le nombre de patients nécessaire à traiter (NNT) afin d'avoir un résultat positif chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer de stade modérée à sévère<sup>(34)</sup>. Un résumé des résultats de cette étude est présenté dans le tableau III.

### Réactions indésirables

La mémantine est un traitement qui semblait bien toléré lors des études cliniques. En effet, l'étude en double aveugle réalisée par Winblad et ses collaborateurs chez des patients souffrant d'une démence de type Alzheimer sévère a démontré que l'incidence des effets indésirables était similaire chez les 82 patients recevant la mémantine 10 mg par jour et les 84 patients recevant le placebo<sup>(5)</sup>. En effet, 22% des patients utilisant la mémantine et 21% des patients prenant le placebo ont présenté des effets indésirables. Des effets indésirables sérieux ont été reportés chez 5% des utilisateurs de mémantine contre 6% chez les utilisateurs du placebo.

L'étude en double aveugle randomisée de Reisberg et ses collaborateurs portait aussi sur l'innocuité de ce produit<sup>(21)</sup>. Quatre-vingt-quatre pourcent des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer de stade modéré à sévère prenant la mémantine à raison de 20 mg par jour et 87% des patients prenant le placebo ont expérimenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents sont présentés dans le tableau IV.

## Contre-indication

La mémantine est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue au chlorhydrate de mémantine, à l'amantadine ou à tout excipient utilisé dans la préparation.

## Précautions

L'évaluation des bénéfices et des risques associés au traitement par la mémantine doit être fait chez certains patients. Un résumé des situations pour lesquelles des précautions à l'utilisation de la mémantine existent est présenté au tableau V.

## Interactions médicamenteuses

Le tableau VI présente des interactions médicamenteuses possibles. L'impact clinique de ces interactions n'est toutefois pas connu.

## Posologie

Le tableau VII présente la posologie recommandée lors de l'introduction de la mémantine

## Ajustement en insuffisance rénale

La dose de mémantine doit être limitée à 10 mg DIE pour les patients ayant une Clcr entre 40 et 60 mL/min. La mémantine est non recommandée chez les patients ayant une Clcr < 40 mL/min.

## Coûts

La mémantine est seul dans sa classe pharmacologique et est un médicament d'exception à la liste de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ). Les coûts mensuels des traitements pour l'Alzheimer sont identifiés au tableau VIII.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont également des médicaments d'exceptions à la liste de la RAMQ et ne sont remboursés que chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer au stade léger ou modéré.

## Place dans la thérapie

Les études cliniques portant sur l'utilisation de la mémantine ont démontré des bénéfices cliniques chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer à un stade modéré à sévère, soit des patients qui présentent des MMSE entre trois et 14. Alors que les études avec les inhibiteurs de

l'acétylcholinestérase ont démontré un bénéfice chez les patients souffrant de la maladie à un stade léger à modéré, soit un MMSE entre 10 et 26. De ce fait, le traitement d'un patient souffrant de la maladie d'Alzheimer devrait débiter par l'utilisation d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase puis, lors d'une dégradation à un stade modéré à sévère, l'association de la mémantine et du donépézil peut être tentée de même que l'utilisation de la mémantine en monothérapie<sup>(5,21,32)</sup>.

## Conclusion

L'amélioration ou la stabilisation des fonctions cognitives et comportementales étaient modestes chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer d'intensité modérée à sévère recevant la mémantine dans les études prospectives et contrôlées. Ces études étaient de courte durée et elles n'ont pas toutes démontré d'amélioration statistiquement significative du GDS. Malgré tout, cette voie semble prometteuse et apporte de l'espoir aux patients souffrant de la maladie d'Alzheimer de stade modéré à sévère. L'ajout de cette molécule, bien tolérée par les patients, pourrait être fait au traitement de la maladie d'Alzheimer pour les patients ayant atteints un stade modéré à sévère qui ne répondent pas aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase seuls. Bien sûr, des recherches sur d'autres pistes de traitement devront être effectuées compte tenu du nombre croissant de personnes touchées par cette maladie, les coûts qui y sont liés et les impacts personnels et sociaux qui en découlent.

**Préparé par :** Par Mélissa Rodrigue B.Pharm, résidente en pharmacie HSFA du CHUQ

**Révisé par :** Texte révisé par Luc Tailleur MD et Annie Langlais B. Pharm, M. Sc., HSFA du CHUQ.

## Références

1. Knopman DS. The initial recognition and diagnosis of dementia. *Am J Med* 1998; 104(4A):2S-12S.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington, D.C.: 4<sup>th</sup> éd. American Psychiatric Association, 1994.
3. The Canadian Study of Health and Aging Working Group. The incidence of dementia in Canada. *Neurology* 2000; 55:66-73.
4. Statistique Canada [www.statcan.ca](http://www.statcan.ca) : 8081/français/clf/query.html. (consulté en avril 2005).
5. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatric Psychiatry* 1999; 14(2):135-46.
6. Andersen CK, Lauridsen J, Andersen K et coll. Cost of dementia impact of disease progression estimated in longitudinal data. *Scand J Public Health* 2003; 31(2):119-25.

7. Bloom BS, De Pourville N, Strauss WL. Cost of illness of Alzheimer's disease: how useful are current estimates? *Gerontologist* 2003; 43(2):158-64.
8. Whitehouse PJ, Martino AM, Antuono PG et coll. Nicotinic acetylcholine binding sites in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1986; 371:146-51.
9. Newhouse PA, Potter A, Levin ED. Nicotinic acetylcholine involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease: implications for therapeutics. *Drugs Aging* 1997; 11:206-28.
10. Mobius HJ. Memantine : update on current evidence. *Int J Geriatric Psychiatry* 2003; 18:S47-54.
11. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for use of memantine in treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2003; 9:275-308.
12. Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia : preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(1):3-47.
13. Greenamyre J, Young A. Excitatory amino acids and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1989;10:593-602.
14. Kornhuber J, Weller M, Psychotogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism : implications for neuroprotective pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 1997; 41(2):135-44.
15. Lancelot E, Beal MF. Glutamate toxicity in chronic neurodegenerative disease. *Prog Brain Res* 1998; 116:331-47.
16. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS et coll. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:136-45.
17. Cumming JL. Cholinesterase inhibitors a new class of psychotropic agents. *Am J Psychiatry* 2000; 157:4-15.
18. Parsons CG, Danisz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist –a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999; 38:735-67.
19. Lundbeck H. Summary of products characteristics. Ebixa, memantine hydrochloride. Denmark 2002. 1-13.
20. Freudenthaler S, Meineke I, Schreeb KH et coll. Influence of urine pH and urinary flow on renal excretion of memantine. *J Clin Pharmacol* 1998; 46:541-46.
21. Reisberg B, Doody R, Stoffler A et coll. Memantine Study Group. Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's disease. *NEJM* 2003; 348:1337-41.
22. Folstein MF, Folstein SE et McHugh PR. Mini-Mental State. A practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.
23. Mitruschina M et Satz P. Reliability and Validity of the Mini-Mental State Exam in Neurologically Intact Elderly. *J Clin Psychol* 1991; 47(4):537-43.
24. Schneider LS, Olin JT, Doody RS et coll. Validity and reliability of Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC). Dans Becker R, Giacobini E, Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy. Boston : Birkhauser, 1996:425-29.
25. Galasko D, Bennett D, Sano M et coll. An inventory to assess activity of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dis Assoc Disord* 1997; 11(Suppl 2):33-9.
26. Galasko D, Schmitt FA, Jin S et coll. Detailed assessment of cognition and activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21(1S):168.
27. Rockwood K, Morris JC. Global Staging measures in dementia. Dans Gauthiers. *Clinical Management and Diagnosis of Alzheimer's Disease*. London : Martin Dunitz Ltd, 1996 : 141-53.
28. Boothby H, Mann AH, barker A. factors determining interrater agreement with rating global change in dementia L : The CBIC-Plus. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10(12):1037-45.
29. Saxton J, McGonigle KL, Swihart AA, Boller F. The severe impairment Battery. The University of Pittsburg of the Commonwealth System of Higher Education (eds). Thames Valley Test Company : Suffolk 1993; 1-16.
30. Sclan SG, Reisberg B. Fonctionnal assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease : reliability, validity and ordinaly. *Int Psychoger* 1992; 4(Suppl. 1):55-69.
31. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et coll. Development and validation of a geriatric depression screening scale : a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983; 17:37-49.
32. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et coll. Memantine Study Group. Memantine treatment in patient with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil : A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(3):317-24.
33. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et coll. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984 ; 34:939-44.
34. Livingston G, Cornelius K. The place of memantine in the treatment of Alzheimer's disease: a number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19:919-25.

**Tableau I : Profil pharmacocinétique de la mémantine**

<b>Volume de distribution</b>	≈ 10 L/kg
<b>T<sub>1/2</sub></b>	60-100 h
<b>Clairance plasmatique totale</b>	10,2 L/h/1,73 m <sup>2</sup>

**Tableau II : Résumé des études concernant l'efficacité de la mémantine**

Groupes de traitement	Diagnostic	Critères de la maladie	Objectifs mesurés		
			Fonctionnel	Cognitif	Global
<b>Étude de 28 semaine<sup>21</sup> (N=252)</b>					
Mémantine 10 mg BID (n=126) Placebo (n=126)	Maladie d'Alzheimer probable (DSM-IV et NINCDS-ADRDA)	Modéré à sévère MMSE 3 à 14 GDS 5-6	ADCS ADL	SIB	CIBIC-Plus
<b>Étude de 24 semaine<sup>32</sup> (N=404)</b>					
Mémantine 10 mg BID + donépézil (n=203) Placebo + donépézil (n=201)	Maladie d'Alzheimer probable (NINCDS-ADRDA)	Modéré à sévère MMSE 5 à 14	ADCS-ADL	SIB	CIBIC-Plus

Notes: NINCDS-ADRDA: *National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*, MMSE: *Mini-Mental State Examination*, ADCS: *Alzheimer's Disease Cooperative Study*, ADL: *Activities of Daily Living*, SIB: *Severe Impairment Battery*, CIBIC-PLUS: *Clinical global change assessment*, DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

**Tableau III : Étude du nombre de patients nécessaire à traiter avec la mémantine afin d'avoir un résultat positif sur différentes échelles**

Tests	NNT	Intervalle de confiance 95%	
		Limite inférieur	Limite supérieur
<b>CIBIC</b>	6	4	26
<b>SIB</b>	7	4	74
<b>ADCS-ADL</b>	8	4	98

Notes: ADCS: *Alzheimer's Disease Cooperative Study*, ADL: *Activities of Daily Living*, SIB: *Severe Impairment Battery*, CIBIC-PLUS: *Clinical global change assessment*, NNT: *Nombre de patients à traiter*

**Tableau IV : Réactions indésirables les plus souvent rencontrées avec la mémantine**

Effets indésirables	Incidence
Hypertension	4,0%
Dorsalgies	3,0%
Hallucinations	2,0%
Céphalées	1,7%
Vertiges	1,7%
Confusion	1,3%
Fatigue	1,0%

**Tableau V : Précaution avec l'utilisation de la mémantine**

Utilisation concomitante avec un médicament qui alcalinise les urines
Utilisation concomitante avec un autre antagoniste du récepteur NMDA
Condition urinaire qui augmente le pH urinaire
Insuffisance rénale modérée à sévère
Épilepsie

**Tableau VI : Interactions médicamenteuses impliquant la mémantine**

<b>Médicaments qui diminuent l'excrétion urinaire de la mémantine par une compétition au niveau du même système cationique</b>	
Cimétidine	Ranitidine
Hydrochlorothiazide	Triamtèrene
Nicotine	Inhiniteurs de l'anhydrase carbonique
Quinidine	
<b>Médicaments qui alcalinisent les urines</b>	
Bicarbonate de sodium	

**Tableau VII : Dose recommandée de la mémantine chez l'adulte**

<b>Semaine 1</b>	5 mg DIE
<b>Semaine 2</b>	5 mg BID
<b>Semaine 3</b>	15 mg par jour : 10 mg AM et 5 mg PM
<b>Semaine 4 et dose de maintien</b>	10 mg BID

## Tableau VIII : Coûts mensuels approximatifs des médicaments utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

<b>Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase</b>	
Galantamine (Reminyl <sup>MD</sup> ) 4 à 12 mg BID	137,70\$
Donépézil (Aricept <sup>MD</sup> ) 5 à 10 mg DIE	132,30\$
Rivastigmine (Exelon <sup>MD</sup> ) 1,5 à 6 mg BID	137,70\$
Solution orale 2 mg/mL (120 mL)	147,00\$
<b>Antagoniste des récepteurs NMDA</b>	
Mémantine (Ebixa <sup>MD</sup> ) 10 mg DIE	85,00\$
10 mg BID	160,00\$

\* Selon la liste de médicaments de la RAMQ 2005

