

Évaluation comparative des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans la démence de type Alzheimer

Introduction

Trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, le donépézil (Aricept^{MD}), la rivastigmine (Exelon^{MD}) et la galantamine (Reminyl^{MD}), sont actuellement sur le marché canadien pour le traitement de la démence de type Alzheimer légère à modérée. Le but de ce document est de présenter les similitudes et les différences de ces trois médicaments, au niveau de leur efficacité, leur profil d'innocuité et leurs caractéristiques pharmacologiques. À la lumière des données probantes actuellement disponibles, il sera intéressant de comparer ces molécules entre-elles afin de conclure si un inhibiteur de l'acétylcholinestérase devrait être privilégié comme premier choix de traitement et si ces différentes molécules sont interchangeables.

Pathophysiologie et mécanisme d'action

La démence de type Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée par un déclin des fonctions cognitives. Des médicaments permettant d'augmenter l'activité cholinergique au niveau du système nerveux central sont utilisés pour traiter cette maladie puisqu'une diminution de neurones cholinergiques au niveau du cortex et de l'hippocampe a été démontré chez les patients atteints de ce type de démence. Les inhibiteurs de la cholinestérase entraînent une augmentation des niveaux d'acétylcholine au niveau des synapses neuronales en inhibant l'enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine favorisant ainsi une augmentation de la transmission cholinergique. Le donépézil, la rivastigmine et la galantamine sont des inhibiteurs plus ou moins puissants de l'acétylcholinestérase. La rivastigmine inhibe de façon presque aussi importante la butyrylcholinestérase, tandis que la galantamine exerce une activité au niveau des récepteurs allostériques nicotiques. Pour l'instant, les impacts cliniques de ces effets sur la butyrylcholinestérase et les récepteurs nicotiques sont inconnus et n'ont pas été démontré par des études comparatives. Pour le moment, l'avantage que cela peut apporter au niveau de l'augmentation de la transmission cholinergique demeure théorique⁽¹⁻⁵⁾.

Indication officielle et données pharmacoéconomiques

Une comparaison entre les formes pharmaceutiques disponibles, les indications officielles et les coûts de traitement sont présentés aux tableaux I et II. Les minimales différences pharmacoéconomiques ne nous permettent pas de favoriser une molécule par rapport à l'autre⁽⁶⁾. Aucun de ces trois médicaments n'a reçu jusqu'à maintenant l'indication officielle pour le traitement d'autres types de démence. Toutefois, il existe des données démontrant l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans le traitement de la démence à corps de Lewy et la démence vasculaire⁽⁷⁻⁸⁾.

Études cliniques

Une étude comparative entre le donépézil et la galantamine a été publiée en 2003⁽⁹⁾. Dans cette étude, le donépézil (10mg/jour) et la galantamine (24mg/jour) ont été administrés pendant une période de 52 semaines à 182 patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. L'effet des deux médicaments a été évalué en ce qui a trait aux activités quotidiennes *Bristol Activities of Daily Living* (BrADL), aux fonctions cognitives *Mini-Mental state Examination* (MMSE) et *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale* (ADAS-Cog), au comportement *Neuropsychiatric inventory* (NPI) et au profil d'innocuité. Les seules différences statistiquement significatives ont été mesurés avec les échelles MMSE et ADAS-Cog au niveau d'une réponse au traitement supérieure avec la galantamine et une détérioration des fonctions cognitives à un an moins importante. Par contre, les auteurs concluent que même s'ils ont observé une tendance en faveur de la galantamine il n'est pas possible d'extrapoler ces résultats pour le moment puisque la puissance statistique de leur étude n'était pas suffisamment élevée et le nombre de patients était trop faible⁽⁹⁾.

Une étude comparative de plus petite envergure a été réalisée avec le donépézil et la rivastigmine⁽¹⁰⁾. Dans cette étude, le donépézil (dose maximale 10 mg/jour) et la rivastigmine (dose maximale 12 mg/jour) ont été administrés pendant une période de 12 semaines à 111 patients atteints de la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Aux termes de l'étude, les auteurs concluent que l'amélioration des fonctions cognitives, mesurée à l'aide des échelles MMSE et ADAS-Cog, était similaire dans les deux groupes.

Par contre, la tolérabilité était supérieure dans le groupe donépézil par rapport au groupe rivastigmine et une proportion plus grande des patients dans le groupe donépézil a terminé l'étude. La titration des doses de rivastigmine s'est faite à un intervalle plus rapide que recommandé (deux semaines au lieu de quatre semaines). Ceci peut probablement expliquer le nombre plus élevé d'effets indésirables gastro-intestinaux et un taux d'abandon supérieur dans ce groupe. Il faut donc interpréter avec prudence les résultats de cette étude puisque la tolérabilité à long terme peut difficilement être bien évaluée dans une étude durant seulement 12 semaines. Notons également que 40% des patients dans le groupe rivastigmine n'ont pas atteint la dose de 12 mg/jour ce qui aurait peut-être conduit à des résultats différents au niveau des échelles MMSE et ADAS-Cog⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Le tableau III présente un résumé de quelques études cliniques d'une durée de six mois. Ces études démontrent que les trois molécules sont toutes plus efficaces que le placebo pour l'amélioration ou le maintien des fonctions cognitives. Ces résultats ne permettent toutefois pas de comparer les molécules entre elles. Par ailleurs, les lignes directrices de traitement suggèrent que lors d'inefficacité avec une des trois molécules, un essai avec une des deux autres peut être concluant et fournir des bénéfices aux patients^(1,12).

Propriétés pharmacologiques

Les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont présentées au tableau IV. Il est difficile de conclure à une interchangeabilité entre ces trois molécules. Certaines caractéristiques peuvent guider notre choix vers un inhibiteur de la cholinestérase en particulier. Parmi celles-ci notons, entre autres, l'absence d'interactions médicamenteuses avec la rivastigmine et une fraction d'élimination rénale importante pour la galantamine, limitant son usage en insuffisance rénale sévère. Par ailleurs, le fait qu'une titration soit nécessaire pour atteindre une dose efficace avec la rivastigmine et la galantamine et que leur demie-vie courte nécessite une prise deux fois par jour peuvent parfois jouer en leur défaveur.

Précautions et effets indésirables

Les principaux effets indésirables de ces différents médicaments sont présentés au tableau V. Le profil d'innocuité permet difficilement de conclure à la tolérabilité supérieure du donépézil puisque le pourcentage d'effets indésirables plus élevé (surtout au niveau de la tolérance digestive) associé à la rivastigmine et à la galantamine

s'explique possiblement par une augmentation des doses trop rapide dans certaines études. Lorsque la titration recommandée est respectée, la différence au niveau des effets indésirables n'est pas significative. Quant aux précautions présentées au tableau VI, il n'existe pas de différences majeures nous permettant de favoriser une molécule par rapport à l'autre, chaque cas devant être évalué séparément.

Conclusion

À la lumière de toutes ces données, il est évident que les inhibiteurs de la cholinestérase ont leur place dans la thérapie de la maladie d'Alzheimer. Par contre, le manque d'études comparatives, les différences d'efficacité possibles pour le traitement des autres formes de démences et l'effet réel au niveau de la butyrylcholinestérase et des récepteurs nicotiques sont tous des facteurs nous permettant de croire que ces molécules ne sont pas interchangeables. Il est donc impossible, au moment de la rédaction de cet article de conclure à la supériorité d'une molécule par rapport à l'autre.

Préparé par: Catherine Gagnon, résidente en pharmacie à l'Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Révisé par: Patrick Broudreault, pharmacien à l'hôpital St-François d'Assise (CHUQ)

Références

1. Johanssen P. Long-term cholinesterase inhibitor treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2004; 18(12): 757-68.
2. Pfizer Canada inc. Monographie du donépézil (Aricept^{MD}). Kirkland, Québec; août 1997.
3. Novartis Pharma Canada inc. Monographie de la rivastigmine (Exelon^{MD}). Dorval, Québec; avril 2000.
4. Janson-Ortho inc. Monographie de la galantamine (Reminyl^{MD}). Toronto, Ontario; juillet 2001.
5. MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado. 2005
6. Caro J, Getsi, D, Migiaccio-Walle K et coll. Rational choice of cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease in Canada : a comparative economic analysis. *BMC Geriatrics* 2003; 3:6.
7. Wild R, Pettit T, Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003672. DOI: 10.1002/14651858.
8. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S. Treatment of vascular dementia evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors. *J Neurol Sci* 2004; 226: 63-66.
9. Wilcock G, Howe I, Coles H et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20(10):777-89.

10. Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock et coll. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002; 56(7):441-6.
11. Gray, R. Comparative study of donepezil and rivastigmine [letter]. *Int J Clin Pract* 2003 Jun; 57 (5): 49.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk site consulté le 03-03-2005
13. Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. www.hc-sc.gc.ca/BDPP site consulté le 10-03-2005
14. European Medicines Agency www.emea.eu.int/index/indexh1.htm site consulté le 10-03-2005
15. Régie de l'assurance maladie du Québec www.ramq.gouv.qc.ca site consulté le 10-03-2005
16. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research www.fda.gov/cder/ site consulté le 10-03-2005
17. Imbimbo BP. Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2001; 15(5): 75-90.
18. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC et coll. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54: 269-76.
19. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T et coll. Galantamine in AD : a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6 month extension. *Neurology* 2000;54:2261-8.
20. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease : multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321 :1445-9.
21. Burns A, Rossor M, Hecker J et coll. The effects of donepezil in Alzheimer's disease-results from a multinational trail. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10:237-44.
22. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A et coll. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease : international randomised controlled trial. *BMJ* 1999, 318: 633-8.
23. 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; 136-45.
24. Corey-Bloom J, Anand R Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of rivastigmine tartrate, a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 55-65.
25. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Polard E et coll. Clinically significant interactions with cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs* 2003; 17(13): 947-63



cim
Centre
d'information sur
le médicament

Le Centre d'Information sur le Médicament (**CIM**) vise à répondre à un besoin sans cesse croissant de la part des professionnels d'obtenir une information rapide et complète concernant la pharmacothérapie des patients dans un contexte où les nouveautés pharmaceutiques se multiplient à un rythme effréné.

www.ciminfo.org

Tableau I : Description des inhibiteurs de la cholinestérase et statut auprès des agences régulatrices^(2-4, 12-16)

Nom générique (nom commercial ^{MD})	Donépézil (Aricept ^{MD})	Rivastigmine (Exelon ^{MD})	Galantamine (Reminyl ^{MD})
Forme(s) pharmaceutique(s) disponibles	Comprimés 5mg et 10mg	Gélules 1,5mg, 3mg, 4,5mg et 6mg Solution orale 2mg/ml	Comprimés 4mg, 8mg et 12mg
Nom du manufacturier	Pfizer	Novartis Pharma	Janssen-Ortho
Classe pharmacologique	Inhibiteur de la cholinestérase	Inhibiteur de la cholinestérase	Inhibiteur de la cholinestérase
Indication officielle à Santé Canada, FDA et Communauté Européenne	Traitement de la démence de type Alzheimer au stade léger à modéré	Traitement de la démence de type Alzheimer au stade léger à modéré	Traitement de la démence de type Alzheimer au stade léger à modéré
Date d'approbation à Santé Canada	12 août 1997	15 mai 2000 (5 décembre 2002 : solution orale)	20 novembre 2001
Statut au conseil du médicament février 2006	Médicament d'exception	Médicament d'exception	Médicament d'exception

Note : RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; FDA : Food and Drug administration

Tableau II : Coûts approximatifs pour un traitement de 30 jours pour des posologies moyennes⁽¹⁵⁾

	Donépézil (Aricept ^{MD})	Rivastigmine (Exelon ^{MD})	Galantamine (Reminyl ^{MD})
Dosage (mg/jour)	5 à 10	6 à 12	16 à 24
Prix d'achat en pharmacie communautaire	163,39-167,17\$	170,63\$ 267,77\$ (180mLde solution)	163,79\$

Tableau III: Différence sur l'échelle ADAS-Cog entre les inhibiteurs de la cholinestérase et le placebo; études cliniques 6 mois⁽¹⁷⁻²⁴⁾

	Posologie quotidienne (mg)	Différence avec le placebo ADAS-Cog (points)
Donépézil (Aricept ^{MD})	5	1,46-2,49
	10	2,88-2,92
Rivastigmine (Exelon ^{MD})	1-4	-0,03-1,73
	6-12	1,60-3,73
Galantamine (Reminyl ^{MD})	8	1,30
	16	3,10
	24	2,90-3,90
	32	3,10-3,40

Note : ADAS-COG : *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale*

Tableau IV : Principales caractéristiques des inhibiteurs de la cholinestérase approuvés pour la démence de type Alzheimer^(2-5, 17, 25)

	Donépézil (Aricept^{MD})	Rivastigmine (Exelon^{MD})	Galantamine (Reminyl^{MD})
Propriétés pharmacodynamiques			
Mécanismes d'inhibition enzymatique	Non compétitif, réversible	Non compétitif, pseudoirréversible, effet a/n BuChE plus marqué	Compétitif, réversible, effet a/n des récepteurs nicotiniques
Durée inhibition enzymatique	Courte	Intermédiaire	Courte
Propriétés pharmacocinétiques			
Biodisponibilité (%)	90-100	30-40	80-100
T max (h)	3-4	0,5-1,5	1-2
T ½ élimination (h)	70-100	1-2	5-10
T max d'inhibition de la ChE (h)	4-5	1-2	2-3
T ½ rétablissements niveaux ChE (h)	130-180	1-3	8-12
Liaison protéine plasmatique (%)	96	40	18
Volume distribution (L)	800-900	120-200	170-190
C max (mcg/L)	7,2 (5mg die); 25,6 (10mg die)	5,07 (3 mg bid); 14,1 (6 mg bid)	42 (12 mg bid); 137 (16 mg bid)
Surface sous la courbe (mcg/L/h)	539	15,4 (3 mg bid); 55,9 (6 mg bid)	1,1
Métabolisme hépatique (cytochromes)	CYP3A4 et CYP2D6	Nil	CYP3A4 et CYP2D6
Interactions significatives en clinique	béthanécol, carbamazépine, dexaméthasone, kétoconazole, phénobarbital, phénytoïne, quinidine, rifampin, succinylcholine	Nil	Érythromycine Kétoconazole Paroxétine
Métabolites actifs	6-O-desmethyl donépézil	NAP 226-90	Sanguinine
Élimination rénale (%)	17	Faible (métabolite)	50 (attention si Clcr<10ml/min)
Administration			
Dosage habituel efficace (mg/jour)	5-10	6-12	16-24
Nombre de prise par jour	Une	Deux	Deux
Titration nécessaire	Possible 5 mg die est une dose thérapeutique; augmenter à 10 mg die après 4 semaines si besoin	Oui; Débuter à 1,5 mg bid et augmenter de 1,5 mg bid aux 2 semaines ad dose max 12 mg/jr	Oui; Débuter à 4 mg bid et augmenter de 4 mg bid aux 4 semaines ad dose max de 32 mg/jour

Note : BuChE :butyrylcholinestérase; ChE : cholinestérase; Clcr : clairance de la créatinine

Tableau V : Incidence d'effets indésirables les plus fréquents et d'abandon; études cliniques à double-aveugle, contrôlée avec placebo, durée de 6 mois⁽¹⁷⁻²⁴⁾

	Donépézil (Aricept^{MD})	Rivastigmine (Exelon^{MD})	Galantamine (Reminyl^{MD})
Dosage (mg/jour)	10	6-12	24
Effets indésirables et raison d'abandon			
Abandon (%)	6-12	20	6-13
Nausée (%)	13-17	37-40	12-25
Vomissements (%)	8-12	24-28	9-16
Diarrhée (%)	10-12	8	0-2
Anorexie (%)	5-7	12-17	6-10
Perte de poids (%)	0	3-17	7-8
Somnolence (%)	4	11-13	2-6
Asthénie/fatigue (%)	6	6-8	NA
Douleur abdominale (%)	0	9	0
Myalgie (%)	7	NA	0
Rhinite (%)	4	3	0
Bradycardie (%)	0	NA	0
Élévation niveau (%) ALT	0	0	0

Note : NA : non applicable

Tableau VI: Contre-indications et précautions⁽⁵⁾

	Donépézil (Aricept^{MD})	Rivastigmine (Exelon^{MD})	Galantamine (Reminyl^{MD})
Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> • Anesthésie avec succinylcholine • Asthme ou MPOC • Anomalies conduction cardiaque • Utilisation concomitante de Rx bradycardisants (B-bloqueurs, diltiazem, vérapamil, digoxine) • Utilisation concomitante AINS • Antécédent ulcère gastro-intestinal • Antécédent de convulsions 	<ul style="list-style-type: none"> • Anesthésie • Anorexie • Asthme ou MPOC • Anomalies conduction cardiaque • Utilisation concomitante de Rx bradycardisants (B-bloqueurs, diltiazem, vérapamil, digoxine) • Utilisation concomitante médication cholinergique ou anticholinergique • Diabète • Antécédent de convulsions • Obstruction urinaire • Antécédent ulcère gastro-intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Anesthésie • Asthme ou MPOC • Maladies cardiaques ou hypotension • Utilisation concomitante de Rx bradycardisants (B-bloqueurs, diltiazem, vérapamil, digoxine) • Chirurgie vessie ou gastro-intestinale • Obstruction urinaire ou gastro-intestinale • Antécédent ulcère gastro-intestinal • Antécédent de convulsions • Maladie de Parkinson • Non recommandé en insuffisance hépatique et/ou rénale sévère
Précaution	Hypersensibilité au donépézil	Hypersensibilité à la rivastigmine	Hypersensibilité à la galantamine