

Médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer



Septembre 2007

Groupe de pilotage

Professeur Claudine BLUM- BOISGARD

Médecin Conseil National RSI

Philippe ULMANN

Directeur de la DPS GR Caisse Nationale RSI

Groupe de projet

Docteur Michel GOGUEY

Médecin Conseil Régional - Caisse Régionale RSI Franche-Comté

Chef de Projet

Docteur Philippe PEREZ

Médecin Conseil Chef de Service - Caisse Nationale RSI

Docteur Marie-Noëlle VIBET

Médecin Conseil Régional - Caisse Régionale RSI Aquitaine

Madame Maëla TANGUY

Chargée d'études médicales - Caisse Régionale RSI Aquitaine

Remerciements

Au Docteur Marie-Noëlle DEMATONS, Médecin Conseil Chef de Service à la Direction Nationale du Service Médical, pour sa participation active à la relecture de l'étude.

Aux médecins traitants pour leur participation à l'enquête.

A tous les médecins-conseils, cadres et agents des services médicaux qui ont participé à l'étude.

Au Professeur Jean-François DARTIGUES,

Praticien hospitalier en neurologie au CHU de Bordeaux (ISPED, INSERM U593),

Au Professeur Lucien RUMBACH

Chef du service Neurologie au CHU de Besançon

Au docteur jacques GALMICHE,

Neurologue, Coordonnateur du réseau de prise en charge des détériorations cognitives Rapidfr en Franche-Comté, pour leurs conseils et avis.

Au groupe codage RSI,

Pour les données de MEDIC'RSI



Résumé	5
1^{ère} partie : Associations médicamenteuses – Coûts des prestations associées.....	9
I. Introduction	11
II. Objectifs	15
III. Outils et méthodes	17
III.1 / Etude des associations médicamenteuses	17
III.2 / Analyse des coûts	18
IV. Résultats	21
IV.1 / Les associations médicamenteuses des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer	21
IV.2 / Coûts des prestations associées aux médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer	40
2^{ème} partie : Etude des prescriptions initiales et au long court	51
I. Introduction	53
II. Objectifs	55
III. Matériel et méthodes	57
III.1 / Populations	57
III.2 / Recueil et saisie des informations	57
III.3 / Méthode d'analyse	58
III.4 / Méthode statistique et outils utilisés	60
III.5 / Autorisation CNIL	60
IV. Résultats	61
IV.1 / Etude des patients nouvellement traités par anticholinestérasiques et/ou mémantine	61
IV.2 / Etude des patients traités depuis au moins 2 ans par anticholinestérasiques et/ou mémantine	70
V. Discussion	77
V.1 / Limites de l'étude	77
V.2 / Les apports de l'étude	77
V.3 / Les données confirmées par l'étude	81
VI. Perspectives et propositions d'actions	83
VI.1 / Faire évoluer les référentiels et recommandations afin d'optimiser les pratiques	83
VI.2 / Améliorer la détection précoce des troubles cognitifs, la qualité des démarches de diagnostic et de suivi ainsi que l'efficacité des prescriptions, par des actions de communication adaptées en direction des professionnels de santé et des patients	84
Bibliographie	85

Annexes 1^{ère} partie	91
1 : Les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer	91
2 : Anticholinestérasiques, 50 associations les plus fréquentes	93
3 : Mémantine, 50 associations les plus fréquentes	95
4 : Tranquillisants benzodiazépiniques associés	96
5 : Hypnotiques benzodiazépiniques associés	97
6 : Antidiabétiques associés	98
7 : Détail des codes sélectionnés pour la constitution des postes de dépenses	99
8 : Remboursements par type de dépense et par caisse régionale	102
9 : Constitution des groupes géographiques	109
10 : Répartition des bénéficiaires de traitements spécifiques par caisse régionale	110
11 : Les ALD par caisse régionale	112

Annexes 2^{ème} partie	115
1 : Questionnaire type 1	115
2 : Questionnaire type 2	117
3 : Les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer	119
4 : SMR et ASMR	121
5 : Stades de la maladie d'Alzheimer et autres démences	122
6 : Posologies recommandées des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer	123
7 : Données complémentaires	124
8 : MMSE	125



Objet

Cette action, relative aux médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer, s'inscrit dans le cadre conjoint d'une demande émanant du Comité Economique des Produits de Santé et d'une action de gestion du risque du Régime Social des Indépendants (RSI). (Circulaire CANAM n°2004/160 du 25/11/04).

Il s'agit d'une étude médicale et économique décrivant les pratiques de prise en charge notamment médicamenteuse.

Outils et Méthodes

L'étude a comporté trois axes :

● **Coûts des prestations associées aux délivrances de médicaments spécifiques :**

L'étude des coûts a porté sur l'ensemble des bénéficiaires du RSI consommateurs de médicaments spécifiques sur l'année 2005. Sept postes de dépenses remboursées ont été étudiés.

● **Associations médicamenteuses :**

L'étude a porté sur les délivrances de médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer (anticholinestérasiques et mémantine) et des médicaments associés lors de ces délivrances. La période d'étude est le 2^{ème} trimestre 2005.

● **Profil des patients traités par les médicaments spécifiques :**

Deux types de populations traitées ont été étudiées, l'une en début de traitement et l'autre en traitement au long cours depuis au moins 2 ans, par un ou deux des quatre médicaments (Donépézil, Rivastigmine, Galantamine, Mémantine).

Pour chacune des populations sélectionnées, un questionnaire est adressé au prescripteur et retourné au médecin conseil pour le recueil des données.

Résultats

● **L'étude des coûts** liés aux délivrances de médicaments spécifiques remboursées par le régime RSI a montré qu'en 2005, 16318 patients étaient traités par au moins un médicament spécifique. Le coût « ambulatoire » de pharmacie globale s'est élevé à 29,2 millions d'euros en 2005 dont 14,4 millions d'euros pour les 4 médicaments spécifiques. Le montant moyen remboursé en médicament spécifique par patient était de 884,4 euros. La prestation associée la plus importante, remboursée par le régime RSI, après la pharmacie, était le poste paramédical avec 20,3 millions d'euros en 2005

Une partie de l'étude a porté sur un regroupement géographique des bénéficiaires en 5 régions. Elle montre qu'il n'existe pas de différence significative entre grandes régions pour les montants remboursés au titre des médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer. En revanche, il existe des différences significatives pour les autres postes, notamment, les dépenses remboursées de pharmacie (hors médicaments spécifiques), de biologie, de transports et LPP, plus importantes au sud de la France (Sud Est et Sud Ouest).

● **L'étude des associations médicamenteuses** a porté sur 30 695 délivrances pour 11 007 consommateurs d'anticholinestérasiques et 7 614 délivrances pour 2 964 consommateurs de Mémantine. On relevait :

- des associations fréquentes mais attendues avec les anti-dépresseurs, les anxiolytiques et les hypnotiques.
- Des associations coûteuses avec surtout l'association dans 54,3 % des prescriptions de mémantine à un anticholinestérasique et inversement dans 13,4 % des cas l'association de prescriptions d'anticholinestérasiques à la mémantine. Ces associations ne font pas l'objet de recommandations scientifiques validées.
- Des associations fréquentes avec des médicaments évoquant un « terrain vasculaire » associé à la démence traitée.
- Des associations à risques iatrogènes potentiels avec surtout les associations d'anticholinestérasiques aux Bétabloqueurs (9,7%), digitaliques (3,7%), antiarythmiques de classe 1 et 3 (3% avec l'Amiodarone), antipsychotiques conventionnels (6%), antiparkinsoniens (6,2%), anti-inflammatoires non stéroïdiens (plus de 2%).
- Des associations illogiques mais rares d'anticholinestérasiques avec des médicaments à effet anticholinergique.

● **L'étude du profil des patients traités par les médicaments spécifiques** analyse 530 questionnaires pur les patients nouvellement traités, et 621 questionnaires pour les patients traités depuis au moins deux ans.

Caractéristiques des patients :

L'âge moyen des patients nouvellement traités est de 81,1 an. L'évidence des primo-prescriptions croît très fortement à partir de 70 ans avec un pic à 82 ans. La population des patients nouvellement traités est à majorité féminine : 59,4 %. Les hommes sont plus nombreux avant 75 ans et les femmes sont plus nombreuses à partir de la tranche d'âge 75-79 ans.

Délai de diagnostic et de mise sous traitement :

Le délai entre le diagnostic et la mise sous traitement, pour la moitié de l'effectif patient, est inférieur ou égal à 3 mois.

Démarche diagnostique au regard des recommandations de la H.A.S :

A l'instauration du traitement, 51,9% (IC=[47,7-56,1]) des patients ont bénéficié des cinq examens biologiques, de l'imagerie et du Mini Mental Status Examination (MMSE) préconisés par la H.A.S. 91,6 % (IC= [89,1-94,1]) des patients nouvellement traités sont évalués par le MMSE; la médiane des scores est à 20.

Pratiques au regard de l'AMM :

les indications de l'AMM :

La Maladie d'Alzheimer motive la prescription dans 76,8% (IC=[73,2-80,4]) des mises sous traitements et 91,3% (IC=[89,1-93,5]) des prescriptions au long cours. Selon l'AMM actuelle (incluant démences des maladies d'Alzheimer et de Parkinson), 22,1% des indications des médicaments spécifiques ne sont pas conformes aux indications des RCP à l'instauration du traitement et 8,4% pour les patients traités depuis au moins 2 ans.

les stades des démences :

Pour 45 % des patients nouvellement traités par la Mémantine la prescription n'est pas conforme à l'AMM car ceux-ci sont des stades légers. A l'inverse, les anticholinestérasiques continuent à être prescrits dans 15 % des cas à des patients qui sont à un stade sévère de la maladie (MMSE < 10).

Les posologies initiales :

Pour les anticholinestérasiques, la conformité des prescriptions initiales du Donépézil est à 86,4% (IC=[82,3-90,5]), la Galantamine est à 65,1% (IC=[54,8-75,3]) et la Rivastigmine à 62,6% (IC=[53,4-71,8]). Les prescriptions initiales de Galantamine sont presque une fois sur 4 (24,2%) inférieures aux posologies recommandées. Pour la Mémantine, les prescriptions initiales sont très souvent supérieures aux posologies initiales recommandées (59,6 %) et seulement 35,1% (IC=[22,7-47,5]) sont conformes.

les posologies d'entretien :

Les posologies d'entretien sont inférieures aux posologies quotidiennes recommandées pour 12,8% (IC=[6,0-19,6]) des prescriptions de Rivastigmine, 25,6%(IC=[18,1-33,1]) de Galantamine, et 34,9%

(IC=[27,6-42,2]) des prescriptions de Mémantine. Pour les anticholinestérasiques, le Donépézil est mieux prescrit quant aux posologies que la Galantamine et la Rivastigmine et ce de façon significative.

Suivi des patients :

Pour la population des patients traités depuis plus de deux ans, un MMSE de suivi n'est réalisé dans les 12 mois précédents que pour un patient sur deux, et un bilan neuro-psychologique dans les douze derniers mois pour 70,2% (IC=[66,6-73,8]) des patients.

La recherche des patients avec un déclin rapide est effectuée sur les 184 malades pour lesquels les dates et les scores de réalisation du MMSE initial et de suivi sont connus. 27,2% de ces patients sont des déclineurs rapides, c'est à dire présentant un déclin annuel de 3 points et plus, sous traitement.

Prises en charge associées :

Seuls 35,5 % des patients nouvellement traités et 42,8 % des patients traités depuis plus de deux ans bénéficient d'une prise en charge associée, le plus souvent un hébergement en EHPAD. Les nouveaux modes de prise en charge à visée de diagnostic ou de suivi prévus par le Plan Alzheimer (Centre Mémoire Ressource Recherche et/ou Centre Mémoire), sont peu utilisés : accès pour moins de 7 % des patients.

Risque iatrogène lié aux pathologies associées :

L'étude du risque iatrogène potentiel montre que 17,9 % des patients nouvellement traités par un médicament spécifique de la maladie d'Alzheimer présentent des troubles du rythme cardiaque pré-existant et pour 3 sur 4 le médicament prescrit est un anticholinestérasique avec majoration du risque dysrythmique. Par ailleurs, les neuroleptiques et les antidépresseurs sont fréquemment retrouvés en association avec les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer, respectivement pour 19,3% et 40,2% des patients traités depuis plus de deux ans. Ces associations comportent également des risques iatrogènes.

Conclusions

L'étude des coûts pour le RSI montre que le nombre de patients a augmenté de 55,5% entre 2002 et 2004. Les montants remboursés pour les quatre médicaments spécifiques ont cru très rapidement : 6,1 millions d'euros en 2002 à 14,4 millions d'euros en 2005. Il n'existe pas de différence significative entre grandes régions pour les montants remboursés au titre des médicaments spécifiques.

L'étude des médicaments associés aux prescriptions de médicaments spécifiques montre, notamment :

- des associations coûteuses des deux classes de médicaments spécifiques sans qu'aucun référentiel validé scientifiquement ne vienne étayer cette pratique
- des associations susceptibles d'induire une iatrogénie, notamment, de générer ou d'aggraver des troubles du rythme cardiaque
- quelques associations antagonistes pharmacologiquement
- Un « terrain vasculaire » fréquent chez les patients traités.

Les résultats de l'étude des pratiques médicales qui paraissent satisfaisants concernent le taux de réalisation du MMSE à l'instauration du traitement, le délai de mise sous traitement et la spécialité du prescripteur initial qui est conforme à l'AMM.

Les éléments qui devraient être améliorés sont le taux de réalisation initiale du bilan global préconisé par la H.A.S en février 2000, le taux de réalisation du MMSE dans le suivi annuel des patients, la conformité des pratiques de prescription par rapport à l'AMM (indications, stades de la maladie, posologies) ainsi que l'accessibilité aux structures spécifiques promues par le Plan Alzheimer (CMRR et CM).

Par ailleurs, la prévention de la iatrogénèse doit constituer une priorité pour les prescripteurs.

Préconisations

Les propositions d'actions pour améliorer la qualité et le niveau d'efficacité de la prescription des anticholinestérasiques et de la Mémantine comportent deux axes :

- **Faire évoluer les référentiels et recommandations** afin d'optimiser les pratiques sur les critères de diagnostic et les éléments nécessaires au suivi, les indications thérapeutiques et les posologies d'entretien, l'indication des associations et les critères d'arrêt du traitement
- **Améliorer la détection précoce des troubles cognitifs, la qualité des démarches de diagnostic et de suivi ainsi que l'efficacité des prescriptions**, par des actions de communication adaptées en direction des professionnels de santé et des patients. La, détection précoce de la maladie, la promotion des nouvelles structures spécialisées et la surveillance des patients à risque iatrogène pourraient constituer les thématiques de cette communication.

Médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer

**Associations médicamenteuses
Coûts des prestations associées**



I. Introduction



La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées constituent un problème national majeur de santé publique avec une incidence financière individuelle et collective majeure

La Maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées ont fait l'objet d'un important rapport à l'Office Parlementaire de l'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) en juillet 2005 par Madame Cécile GALLEZ, Députée (1).

Ce rapport parlementaire s'est appuyé sur une étude réalisée par l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) de l'Université Victor Segalen Bordeaux 2 dirigée par Monsieur le Professeur Jean-François DARTIGUES.

L'estimation, en France, réalisée dans le cadre du rapport parlementaire de l'OPEPS de la prévalence et de l'incidence de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées s'est appuyée sur l'étude de la cohorte PAQUID portant sur la période 1996 à 2001, actualisée en 2003 (8).

Les estimations sont en 2004 de 885 000 cas prévalents et de 225 000 cas incidents en France.

Les projections pour 2020 évaluent l'augmentation du nombre de patients à + de 54 % par rapport à 2004 soit 1,3 millions de patients attendus. Ces chiffres situent l'ampleur démographique de la problématique des démences.

Les coûts pour la collectivité sont estimés à 1 milliard d'euros en 2004 et les coûts prospectifs pour 2020 à 9 milliards d'euros.

Les coûts individuels sont évalués en 2004 à 22 099 € par malade dont 5 791 € de dépenses médicales (le reste à charge étant estimé à 50 % soit 12 146 € par an et par patient).

Le rapport parlementaire souligne que « la Maladie d'Alzheimer et les autres démences sont souvent ignorées dans la population générale notamment après 80 ans. Ce sous-diagnostic concerne environ un malade sur deux. Il est particulièrement fréquent au stade précoce de la démence, où un malade sur trois seulement est détecté ».

Les médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer sont souvent indiqués dans ses stades précoces afin, notamment, de retarder d'une part la perte du déclin cognitif et d'autre part l'institutionnalisation des malades.

Le retard au diagnostic sous entend que les traitements médicamenteux spécifiques pourraient s'appliquer plus tôt, si le « dépistage » des troubles cognitifs était meilleur et donc s'appliquer à une population plus importante que les 32 % des cas prévalents traités en 2004 en France selon le rapport de l'OPEPS.

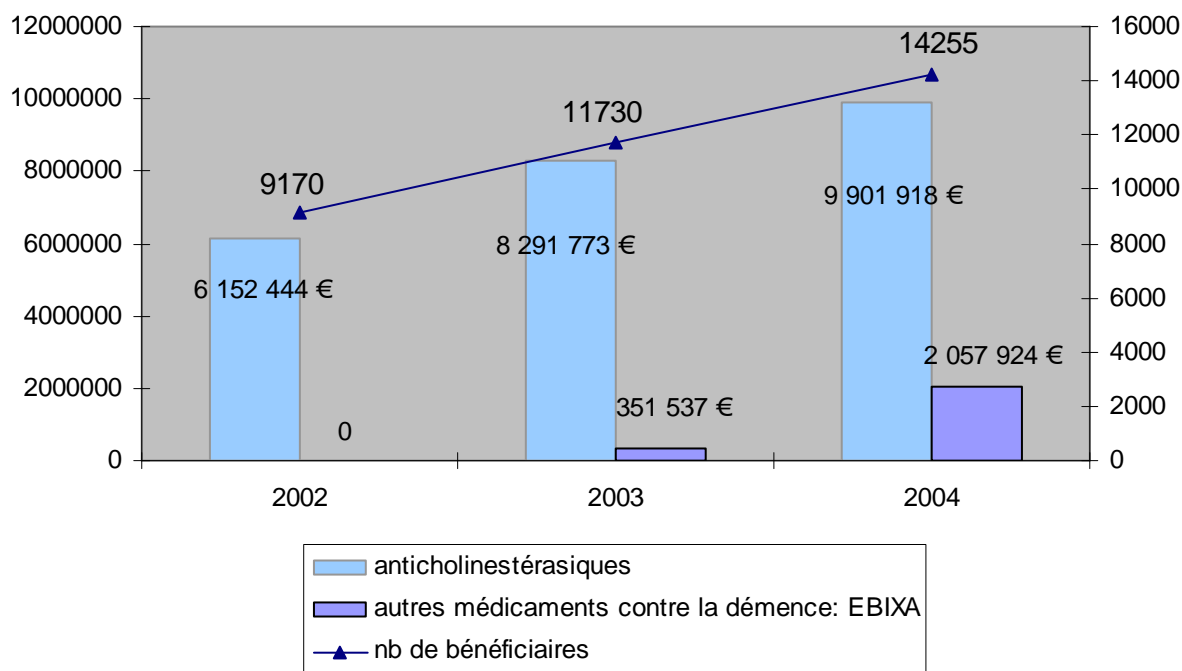
■ Coût global des médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer remboursés par le RSI :

- le nombre de patients ayant eu au moins une prescription d'un des 5 médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer est passé de 9 170 en 2002 à 14 255 en 2004 soit

une progression de + 55,45 % de patients traités par l'un des médicaments des deux classes thérapeutiques.

- Entre 2002, 2003 et 2004, le montant des remboursements des médicaments contre la démence (anticholinestérasiques et Mémantine) est en très forte augmentation.

En effet, l'évolution des montants remboursés 2003/2002 est de + 40,5% et celle 2004/2003 est de + 38,4 %.



Graphique 1 : Evolution des remboursements pour les deux classes thérapeutiques de 2002 à 2004

La montée en charge du remboursement des anticholinestérasiques n'est pas ralentie en 2004 par l'apparition d'EBIXA, et l'ensemble des remboursements de ces médicaments est en forte augmentation.

Les remboursements des anticholinestérasiques augmentent de + 34,8 % entre 2002 et 2003, puis de + 19,4 % entre 2003 et 2004. Les remboursements d'EBIXA ont presque été multipliés par 6 entre 2003 et 2004.

■ L'évolution des remboursements des médicaments spécifiques du traitement de la Maladie d'Alzheimer pour le RSI

Tableau 1 : Evolution des montants remboursés des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer de 2002 à 2004

ANNEE	ARICEPT	EXELON	REMINYL	EBIXA	COGNEX	TOTAL
2002	3 840 308,8	1 350 993,8	953 218,7	0,0	7 922,3	6 152 443,6
2003	5 022 701,0	1 568 077,3	1 692 586,5	351 536,8	8 408,0	8 643 309,6
2004	5 901 446,4	1 806 327,2	2 191 976,4	2 057 924,0	2 167,7	11 959 841,7

On constate que dans le contexte d'augmentation générale des montants remboursés des médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer (+ 38,4 % entre 2003 et 2004), la croissance des dépenses remboursées pour la Mémantine (EBIXA®) est de + 585 % entre 2003 et 2004. L'augmentation des parts relatives de marché est expliquée par l'obtention de son AMM en 2003.

Néanmoins le Donépézil (ARICEPT®) représentait 49,3% des parts de marché en 2004.

Le premier médicament spécifique de la Maladie d'Alzheimer (ayant obtenu son AMM dès 1994), la Tacrine (COGNEX®) a vu sa commercialisation arrêtée en 2002 pour cause de toxicité hépatique sévère. Il apparaît encore, mais très faiblement, dans les bases de liquidation électronique du RSI, compte-tenu du délai de 2 ans de possibilité de présentation au remboursement ; en 2004 pour l'ensemble du RSI 2 168 € étaient remboursés.

➔ **A noter que le Ginkgo Biloba (Tanakan® Tramisal® et Ginkogink®), classé curieusement dans la classe ATC NO6D, « Autres médicaments de la démence » comme la Mémantine, n'a pas l'indication pour la Maladie d'Alzheimer.** Les soins remboursés pour cette sous-classe thérapeutique, en 2004 pour le RSI, s'élèvent à 4 971 227 €, ce qui est autant que deux des anticholinestérasiques suivants réunis : Rivastigmine (Exelon®) et Galantamine (Reminyl®).

Le Ginkgo Biloba dont l'effet reste très hypothétique fait néanmoins l'objet de travaux dans le cadre de l'étude Guidage (30). Il est très souvent associé aux anticholinestérasiques et à la Mémantine (cf. ci-dessous chapitre IV) ce qui accroît le coût du traitement de l'affection sans bénéfice au sens de *Evidence Based Medicine*.

II. Objectifs



La Maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées constituent donc un problème majeur de santé publique tant en terme démographique, que médico-social et économique. Une amplification de ce problème est prévue d'ici 2020 dans le rapport sur la Maladie d'Alzheimer de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) enregistré à la Présidence de l'Assemblée Nationale le 6 juillet 2005 (1).

Cette problématique devient désormais un défi national dont les autorités du pays se sont saisies, notamment en élaborant diverses mesures :

- création de la Caisse Nationale Solidarité Autonomie par la Loi du 30 juin 2004
- objectif 63 de la Loi de Santé Publique du 9 août 2004 prévoyant « de limiter la perte d'autonomie des personnes atteintes de la Maladie d'Alzheimer et son retentissement sur leurs proches »
- Plan National Alzheimer 2004-2007 décliné dans les objectifs régionaux de santé publique, portés par les Conférences Régionales de Santé et les Groupements Régionaux de Santé Publique (2).

A l'heure actuelle, en dehors des protocoles d'essais, il existe deux classes thérapeutiques pour cette affection (Annexe 1) :

- d'une part, les anticholinestérasiques avec trois médicaments à ce jour (Donépézil ; Rivastigmine et Galantamine)
- d'autre part, les autres médicaments spécifiques du traitement de la Maladie d'Alzheimer avec comme unique molécule actuellement disponible, la Mémantine.

Les quatre médicaments qui ont obtenus l'AMM, à ce jour entraîneraient :

- un retard au déclin cognitif des patients
- une amélioration sur d'autres paramètres :
 - . troubles du comportement
 - . déclin fonctionnel
 - . impression globale de changement
- un gain en terme de coûts induits possibles par les conséquences de la maladie d'Alzheimer
- un retard à l'institutionnalisation probable

Par ailleurs, ces médicaments ont tous obtenus l'AMM sur des essais cliniques limités en durée (de 6 mois à 1 an maximum) (58) ; ils seraient efficaces pour 10 % à 20 % des cas traités (46) pour un coût mensuel de 100 € par patient (et presque le double s'ils sont associés entre eux). Le placebo serait efficace dans environ 10 % des cas (60).

La Caisse Nationale du RSI, en concertation avec le Comité Economique des Produits de Santé a diligenté cette étude avec comme objectif de connaître et d'analyser l'environnement des prescriptions des thérapeutiques médicamenteuses de la Maladie d'Alzheimer.

Les objectifs de la première partie de l'étude sont les suivants :

- la fréquence des associations médicamenteuses retrouvées avec :
 - . d'une part, les associations des médicaments spécifiques entre eux
 - . d'autre part, leurs associations avec les autres classes thérapeutiques
- la quantification des prestations associées aux médicaments de la Maladie d'Alzheimer pour les patients ayant bénéficié d'une prescription d'un des quatre médicaments dans l'année 2005

Dans la partie « Associations Thérapeutiques », en dehors de la description des associations médicamenteuses, les résultats seront abordés sous l'angle du risque de iatrogénèse dont la prévention constitue une des priorités de l'Assurance Maladie, compte-tenu de l'importance de ses répercussions sur la santé populationnelle ainsi que ses effets économiques directs et induits.

Le profil des patients traités par ces médicaments spécifiques fera l'objet d'une deuxième partie de l'étude à partir de l'exploitation de deux questionnaires spécifiques, l'un pour les patients nouvellement mis sous traitement et l'autre pour les patients anciennement traités.



III.1 / ETUDE DES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

III.1.1 / Champ de l'étude

L'étude a porté sur l'ensemble des délivrances de médicaments présentées au remboursement entre le 1^{er} avril 2005 et le 30 juin 2005, par l'ensemble des assurés et ayants droit du régime d'assurance maladie des professions indépendantes.

Parmi celles-ci les délivrances comportant un médicament de la classe des anticholinestérasiques d'une part, ou de la classe des inhibiteurs de récepteurs NMDA d'autre part ont été plus particulièrement étudiées, notamment sur les associations aux autres classes de médicaments.

Pour la classe des anticholinestérasiques les médicaments étudiés étaient : rivastigmine (DC), donezipil (DC), galantamine (DC).

La classe des inhibiteurs de récepteurs NMDA ne comportait que la Mémantine (DC).

III.1.2 / Méthode de recueil des données

Les données ont été extraites par requêtes sur système informationnel OCAPI.

Les requêtes utilisées étaient celles du module intitulé PPRODASS conçues par le groupe codage du RSI.

Le module exploite les lignes de pharmacie de la table LIPRES, liquidée en prestation initiale, avec les codes prestations figurant dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Code des prestations LIPRES exploités par le module OCAPI PPRODASS

LIPRES	Libellé
PH 7	Pharmacie vignette blanche
PH 4	Pharmacie vignette bleue
PH 1	Pharmacie vignette blanche barrée en noir

L'étude des associations s'effectue à l'aide des « classes associées » correspondant soit à :
un code EPHMRA (équivalent d'une classe thérapeutique)
un code ATC (équivalent d'une DC)

III.1.3 / Données recueillies

III.1.3.1 / Données quantitatives générales :

- Nombre total de délivrances étudiées :
- Nombre de délivrances comportant le produit étudié
- Nombre de consommateurs totaux : correspondant au nombre de bénéficiaires ayant eu au moins une délivrance de pharmacie pendant la période sélectionnée.
- Nombre de consommateurs du produit : correspondant au nombre de bénéficiaires ayant eu au moins une délivrance du produit recherché pendant la période sélectionnée.

- Nombre de doublons du produit : correspondant au nombre de délivrances au sein desquelles le produit recherché pendant la période sélectionnée est retrouvé au moins 2 fois sous une DCI différente

III.1.3.2 / Données concernant les associations

III.1.3.2.1 / Etude des associations entre le produit étudié et les différents codes EPHMRA au sein des factures remboursées.

- Les associations au produit étudié : correspondant au nombre de délivrances comportant à la fois le produit étudié et au moins un médicament du code EPHMRA.
- Le pourcentage d'association avec le produit : correspondant au rapport (associations au produit étudié) / (nombre total de délivrances du produit étudié).
- Nombre de délivrances sans le produit : correspondant au nombre de délivrances comportant au moins un médicament du code EPHMRA et ne comprenant pas le produit étudié.
- Pourcentage de délivrances sans association : correspondant au rapport (nombre ordonnances sans le produit) / (nombre total de délivrances du produit étudié).
- Différence % présence-absence : pourcentage représentant la différence entre les deux rapports association et non association / (rapport délivrance sans association).

III.1.3.2.2 / Etude des associations entre le produit étudié et les différents codes ATC au sein des factures remboursées.

Les données recueillies étaient identiques à celles du point 3.2.1 mais concernaient des associations avec les codes ATC.

III.2 / ANALYSE DES COÛTS

III.2.1 / Champ de l'étude

L'étude a concerné l'ensemble des assurés et ayants droit qui ont présenté au remboursement des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Les médicaments retenus pour l'étude comportaient les anticholinestérasiques (rivastigmine (DC), donépézil (DC), galantamine (DC), tacrine (DC)) et l'inhibiteur de récepteurs NMDA : Mémantine (DC)

L'étude a concerné, sur l'année 2005, les assurés ayant consommé au moins une fois un des médicaments cités ci-dessus.

III.2.2 / Méthode de recueil et de traitement des données

Les données de remboursement des médicaments de la maladie d'Alzheimer ont été obtenues par requête sur système informationnel OCAPI.

Pour les données concernant les prestations remboursées, les requêtes OCAPI ont été exécutées par les services médicaux des Caisses Régionales. Les données ont ensuite été agrégées et traitées sous Excel® et R.

Pour les tests sur les montants moyens remboursés :

ANOVA non paramétriques : test de Kruskal-Wallis

Test de Wilcoxon (non paramétrique)

Test de Mann-Whitney comme alternative non paramétrique au test Z et au test t de Student.

III.2.3 / Données recueillies

Elles comportaient :

Pour l'année 2005

Montant remboursés des prestations suivantes

- Honoraires médicaux
- Honoraires paramédicaux
- Pharmacie
- Médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer
- Biologie
- Transports
- LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables)

Caractéristiques des assurés : âge, sexe, caisse régionale, ALD

III.2.4 / Validité des données

Le fichier de données contenant les principaux postes de dépense du régime comporte des données manquantes. Certaines lignes de remboursement concernent des assurés pour lesquels les renseignements administratifs ne sont plus conservés (changement d'immatriculation par exemple). Ces données sont prises en compte dans le cadre des remboursements France entière.

Pour réaliser des analyses plus détaillées, les lignes de données comportant des lacunes sur les données administratives ont été neutralisées.



IV.1 Les associations médicamenteuses des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer

IV.1.1 / Introduction

Seront décrites dans ce chapitre :

- d'une part, les associations médicamenteuses les plus fréquentes avec les médicaments spécifiques du traitement de la Maladie d'Alzheimer pour les deux catégories : anticholinestérasiques et Mémantine.
- d'autre part, la fréquence des associations avec des grandes classes thérapeutiques nécessitant des précautions d'emploi compte tenu soit de leurs interactions potentielles avec les anticholinestérasiques et la Mémantine, notamment en matière de risques cardiaques ou d'effets anticholinergiques, soit de leur métabolisme.

Nous rappelons que l'AFSSAPS dans sa Mise au Point de juin 2005 (21) souligne qu'il est nécessaire de prévenir les effets néfastes des médicaments chez le sujet âgé et que toute altération de l'état de santé d'une personne âgée qui ne reçoit pas d'explication doit faire évoquer une cause médicamenteuse.

Les médicaments utilisés dans le traitement de la démence comportent un risque iatrogène propre, d'autant plus majoré qu'il y a association à diverses classes thérapeutiques générant des effets additifs ou antagonistes ou interférents sur leur métabolisme.

Ce chapitre a fait l'objet d'une étude détaillée avec référence toute particulière aux éléments bibliographiques suivants : le rapport de l'OPEPS de juillet 2005 (1) , la bibliographie de Prescrire (46 ; 47 ; 66 ; 68) et les RCP des médicaments étudiés (6 ; 7).

IV.1.2 / Les associations

L'exhaustivité des associations rencontrées est reportée, sauf indication contraire précisée dans le texte.

IV.1.2.1 / Associations des médicaments spécifiques entre eux

Tableau 3 : Associations des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer entre eux

Prescriptions associées \ Médicaments étudiés	MEMANTINE	DONEPEZIL	RIVASTIGMINE	GALANTAMINE
	MEMANTINE		12,3 %	12,3 %
DONEPEZIL	29,1 %		0,1 %	0,2 %
RIVASTIGMINE	9,1 %	0,0 %		0,1 %
GALANTAMINE	16,0 %	0,1 %	0,2 %	
% de prescriptions associations	54,3 %	12,4 %	12,6 %	18,5 %

→ Les prescriptions de MEMANTINE sont plus souvent associées avec un « autre médicament traitant la Maladie d'Alzheimer » (54,3 % d'associations) que le sont les prescriptions d'anticholinestérasiques (13,4 % d'associations).

→ Les prescriptions de MEMANTINE associées avec un ACE se font plus avec DONEPEZIL (29,1%) qu'avec GALANTAMINE (16,0%) ou avec RIVASTIGMINE (9,1%).

Les prescriptions d'ACE retrouvées associées entre elles sont très rares, entre 0,0% et 0,2 % des prescriptions.

IV.1.2.2 / Associations aux anticholinestérasiques les plus fréquentes

Au 2^{ème} trimestre 2005, dans la base du Régime Social des Indépendants, on dénombre 6 009 823 délivrances de médicaments pour le compte de 1 918 638 bénéficiaires. Parmi celles-ci, 30 695 délivrances, soit 0,5 %, comportent un ACE.

Le nombre de consommateurs d'ACE est de 11 007 soit 0,6 % des consommateurs.

IV.1.2.2.a / 25 associations les plus fréquentes (code EphMRA) :

Tableau 4 : Les 25 associations des ACE les plus fréquentes

Code EphMRA	LIBELLE EphMRA	Associations produit étudié	% Associations avec le produit
N06A1	ANTIDEPRESSEURS, PHYTOTHERAPIE EXCLUE	10 772	35,1
N05C	TRANQUILLISANTS	6 804	22,2
N02B	NON NARCOTIQUES ET ANTIPIRETIQUES	5 698	18,6
B01C1	INHIBITEURS AGREGATION PLAQUETTAIRE INHIBITEURS DE LA CYCLO-OXYGENASE	4 970	16,2
N07D9	TOUS AUTRES MEDICAMENTS CONTRE LA MALADIE D'ALZHEIMER	4 125	13,4
A02B2	INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS	4 046	13,2
C04A1	VASODILATEURS CEREBRAUX ET PERIPHERIQUES, ANTAGONISTES DU CALCIUM EXCLUS	3 973	12,9
C08A	ANTAGONISTES CALCICIQUES NON ASSOCIES	3 846	12,5
C10A1	STATINES (INHIBITEURS DE LA HMG-CoA REDUCTASE)	3 582	11,7
N05B1	NON BARBITURIQUES NON ASSOCIES	3 233	10,5
C07A	BETABLOQUANTS NON ASSOCIES	2 990	9,7
C09A	INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION NON ASSOCIES	2 912	9,5
C03A2	DIURETIQUES DE L'ANSE NON ASSOCIES	2 729	8,9
C01D	THERAPEUTIQUE CORONARIENNE, ANTAGONISTES CALCICIQUES ET DERIVES NITRES EXCLUS	2 563	8,4
A06A6	AUTRES LAXATIFS	2 371	7,7
C05C	THERAPEUTIQUE ANTIVARICOSIQUE, A USAGE SYSTEMIQUE	2 215	7,2
G04C	MEDICAMENTS POUR L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE	1 915	6,2
C09C	ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II NON ASSOCIES	1 904	6,2
N04A	ANTIPARKINSONIEN	1 901	6,2
N05A9	ANTIPSYCHOTIQUES CONVENTIONNELS	1 846	6,0
A12A	CALCIUM	1 835	6,0
C01E	DERIVES NITRES ET NITRATES	1 835	6,0
B01C2	INHIBITEURS AGREGATION PLAQUETTAIRE ANTAGONISTES RECEPTEURS ADENOSINE DIPHOSP	1 777	5,8
H03A	PREPARATIONS THYROIDIENNES	1 764	5,8
C01B	ANTIARYTHMIQUES	1 562	5,1

IV.1.2.2.b / 50 associations les plus fréquentes (code ATC) :

La liste exhaustive de ces associations est en annexe 2.

Notamment, de ce tableau, se dégagent les associations suivantes :

Tableau 5 : Les 25 associations des ACE les plus fréquentes (classe ATC)

Codes ATC	Libelle ATC	Associations produit étudié	% Associations avec le produit
B01AC06	ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	4 970	16,2
N06DX01	MEMANTINE	4 125	13,4
N06AB05	PAROXETINE	3 030	9,9
N05BC01	MEPROBAMATE	2 402	7,8
N06DX02	GINKGO BILOBA	2 050	6,7
N06AB04	CITALOPRAM	1 944	6,3
N05CF01	ZOPICLONE	1 747	5,7
B01AC04	CLOPIDOGREL	1 734	5,7
N04BA02	LEVODOPA et INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE	1 644	5,4
C01DA02	NITROGLYCERINE	1 544	5,0
C10AA03	PRAVASTATINE	1 537	5,0
A03FA03	DOMPERIDONE	1 226	4,0
N05CF02	ZOLPIDEM	1 202	3,9
C01AA05	DIGOXINE	1 139	3,7
N05BB01	HYDROXYZINE	1 085	3,5
N05BA06	LORAZEPAM	917	3,0
N05BA12	ALPRAZOLAM	911	3,0
C01BD01	AMIODARONE	904	3,0
C10AB05	FENOFIBRATE	899	2,9
C10AA05	ATORVASTATINE	879	2,9
C10AA01	SIMVASTATINE	878	2,9
A11HA3	TOCOPHEROL (VIT E)	828	2,7
N05BA08	BROMAZEPAM	751	2,5

IV.1.2.3 Associations les plus fréquentes avec la Mémantine :

Au deuxième trimestre 2005, dans la base du Régime Social des Indépendants, 7 614 ordonnances comportent de la Mémantine, soit 0,1 % de l'ensemble des délivrances de l'année.

Le nombre de consommateurs de Mémantine est de 2 964 soit 0,2 % des bénéficiaires ayant présenté un remboursement de médicament.

L'association la plus fréquente est relevée avec les « Autres médicaments de la Maladie d'Alzheimer » (ACE) dans 54,2 % des cas.

IV.1.2.3.a / 25 Associations les plus fréquentes en code EphMRA :

Tableau 6 : Les 25 associations à la Mémantine les plus fréquentes (classe EphMRA)

Code EPHMRA	LIBELLE EphMRA	Associations produit étudié	% Associations avec le produit
N07D1	MEDICAMENTS CONTRE LA MALADIE D'ALZHEIMER, INHIBITEURS DE LA CHOLINESTERASE	4 127	54,2
N06A1	ANTIDEPRESSEURS, PHYTOTHERAPIE EXCLUE	2 580	33,9
N05C	TRANQUILLISANTS	1 748	23,0
C04A1	VASODILATATEURS CEREBRAUX ET PERIPHERIQUES, ANTAGONISTES DU CALCIUM EXCLUS	1 720	22,6
N02B	NON NARCOTIQUES ET ANTIPTYRETIQUES	1 176	15,5
B01C1	INHIBITEURS AGREGATION PLAQUETTAIRE INHIBITEURS DE LA CYCLO-OXYGENASE	1 111	14,6
A02B2	INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS	889	11,7
C08A	ANTAGONISTES CALCICIQUES NON ASSOCIES	772	10,1
C10A1	STATINES (INHIBITEURS DE LA HMG-CoA REDUCTASE)	729	9,6
A06A6	AUTRES LAXATIFS	678	8,9
N05B1	NON BARBITURIQUES NON ASSOCIES	661	8,7
C09A	INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION NON ASSOCIES	622	8,2
C07A	BETABLOQUANTS NON ASSOCIES	609	8,0
C01D	THERAPEUTIQUE CORONARIENNE, ANTAGONISTES CALCICIQUES ET DERIVES NITRES EXCLUS	592	7,8
N05A9	ANTIPSYCHOTIQUES CONVENTIONNELS	584	7,7
C03A2	DIURETIQUES DE L'ANSE NON ASSOCIES	562	7,4
B01A	ANTIVITAMINES K	554	7,3
G04C	MEDICAMENTS POUR L'HYPERTROPHIE BENIGNE DE LA PROSTATE	431	5,7
C01B	ANTIARYTHMIQUES	428	5,6
C09C	ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II NON ASSOCIES	417	5,5
C05C	THERAPEUTIQUE ANTIVARICOSIQUE, A USAGE SYSTEMIQUE	393	5,2
C01E	DERIVES NITRES ET NITRATES	389	5,1
N05A1	ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES	384	5,0
B01C2	INHIBITEURS AGREGATION PLAQUETTAIRE ANTAGONISTES RECEPTEURS ADENOSINE DIPHOSP	380	5,0
A12A	CALCIUM	378	5,0

IV.1.2.3.b / 50 Associations les plus fréquentes en code ATC :

La liste exhaustive de ces associations est en annexe 3.

Notamment, de ce tableau, se dégagent les associations suivantes :

Tableau 7 : Les associations à la Mémantine les plus fréquentes (classe ATC)

Codes ATC	Libellé ATC	Association produit étudié	% associations avec le produit
N06DA02	DONEPEZIL	2 218	29,1
N06DA04	GALANTAMINE	1 219	16,0
B01AC06	ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	1 111	14,6
NO5BC01	MEPROBAMATE	801	10,5
N06DX02	GINKGO BILOBA	1 068	14,0
B01AC04	CLOPIDOGREL	370	4,9
NO5CF01	ZOPICLONE	348	4,6
NOABA02	LEVODOPA ET INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE	314	4,1
A11HA03	TOCOPHEROL (VIT E)	313	4,1
C10AA03	PRAVASTATINE	280	3,7
N05CF02	ZOLPIDEM	261	3,4
N05BB01	HYDROXYZINE	256	3,4
C01BD01	AMIODARONE	235	3,1
C01AA05	DIGOXINE	233	3,1
C10AA05	ATORVASTATINE	204	2,7
N05BA12	ALPRAZOLAM	184	2,4
C10AA01	SIMVASTATINE	178	2,3
N05BA08	BROMAZEPAM	173	2,3
C10AB05	FENOFIBRATE	172	2,3

IV.1.3 / Les associations prises en compte dans les précautions d'emploi

IV.1.3.1 / LES ANTICHOLINESTERASIQUES :

IV.1.3.1.a / Grandes classes thérapeutiques justifiant une précaution d'emploi :

Tableau 8 : Pourcentage d'associations du médicament étudié avec les classes thérapeutiques justifiant une précaution d'emploi

Code EphMRA	Médicaments étudiés / Prescriptions associées	DONEPEZIL (%)	RIVASTIGMINE (%)	GALANTAMINE (%)	ENSEMBLE ACE (%)
N06A1	Antidépresseurs	35,2	34,1	35,7	35,1
C08A	Antagonistes calciques non associés	12,8	11,8	12,4	12,5
C07A	β bloquants non associés	9,3	10,6	10,1	9,7
N04A	Antiparkinsoniens	5,4	9,6	5,5	6,2
N05A9	Antipsychotiques conventionnels	6,2	6,0	5,6	6,0
C01B	Antiarythmiques	5,0	4,3	5,9	5,1
B01A	Antivitamines K	4,3	4,4	3,9	4,3
C01A1	Glucosides cardiotoniques non associés	3,9	3,4	3,6	3,7
A03A	Antispasmodiques et anticholinergiques non associés	1,2	1,0	0,9	1,1

Toutes ces classes pharmaceutiques EPHMRA méritent, compte tenu d'une iatrogénie potentielle plus ou moins marquée (dépendant de la classe thérapeutique), une attention particulière du prescripteur au moment de l'association. Néanmoins, les risques d'effet cardiaque sont potentiellement les plus graves.

IV.1.3.1.b / Risque d'additions d'effets cardiaques :

- *Effets bradycardisants et effets de diminution de la conduction myocardique :*

Tableau 9 : Associations des ACE avec des médicaments bradycardisants ou pouvant diminuer la conduction myocardique

Code EphMRA	Médicaments étudiés	Nombre	Pourcentage (%)
C07A	β Bloquants non associés	2 990	9,7
C01B	Antiarythmiques	1 566	5,1
C01A1	Glucosides cardiotoniques non associés	1 139	3,7
C08B2	β bloquants et antagonistes calciques	97	0,3

- *Associations des ACE avec des médicaments pouvant induire un risque de torsades de pointe :*

Tableau 10 : associations rencontrées sur la période de l'étude avec des médicaments à risque d'induction de torsades de pointe

Codes ATC	Libellé ATC	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations (%)
Antiarythmiques de classe 1			
C01BC04	FLECAINIDE	398	1,3
C01BC03	PROPAFERONE	95	0,3
C01BA03	DISOPYRAMIDE	67	0,2
C01BG07	CIBENZOLINE	63	0,2
Antiarythmiques de classe 3			
C01BC01	AMIODARONE	904	3,0
C07AA07	SOTALOL	381	1,2
Inhibiteurs calciques bradycardisants			
C08DB01	DILTIAZEM	592	1,9
C08DA01	VERAPAMIL	334	1,1
Divers			
C08EA02	BEPRIDIL	49	0,2
R06AX22	EBASTINE	56	0,2
R06AX25	MIZOLASTINE	5	0,0

IV.1.3.1.c / Associations des ACE avec les antidépresseurs :

Les risques de ce type d'association sont multiples et nécessitent des précautions d'emploi. En cas recours nécessaire à un antidépresseur, l'utilisation des Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine est recommandée (rapport de l'OPEPS).

Tableau 11 : Associations rencontrées avec des antidépresseurs

Codes ATC	Libellé ATC	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations (%)
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine			
N06AB05	PAROXETINE	3 030	9,9
N06AB04	CITALOPRAM	1 944	6,3
N06AB06	SERTRALINE	1 321	4,3
N06AB03	FLUOXETINE	902	2,9
N06AB08	FLUVOXAMINE	49	0,2
N06AB10	ESCITALOPRAM	18	0,1
Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine			
N06AA09	AMITRIPTYLINE	188	0,6
N06AA04	CLOMIPRAMINE	105	0,3
N06AA16	DOSULEPINE	26	0,1
N06AA02	IMIPRAMINE	19	0,1
N06AA06	TRIMIPRAMINE	17	0,1
N06AA21	MAPROTILINE	15	0,1
N06AA12	DOXEPINE	1	0,0
Autres anti-dépresseurs			
N06AX03	MIANSERINE	1 057	3,4
N06AX14	TIANEPTINE	956	3,1
N06AX14	VENLAFAXINE	828	2,7
N06AX11	MIRTAZAPINE	366	1,2
N06AX17	MILNACIPRAN	88	0,3
N06AX09	VILOXAZINE	40	0,1
Inhibiteurs de la monoamine oxydase			
N06AG02	MOCLOBEMIDE	96	0,3

IV.1.3.1.d / Associations avec les psychotropes, hors antidépresseurs

En sus des données du tableau 4 des 25 associations les plus fréquentes en code EphMRA, on retrouve 1240 associations avec des anti-psychotropes atypiques (4,0%).

Les tranquillisants de type benzodiazépinique à demi-vie longue peuvent être présents en association dans 0,1 à 1,0% des délivrances d'ACE (annexe 4).

Les hypnotiques de type benzodiazépiniques sont retrouvés en association jusqu'à 0,5% des délivrances d'ACE (annexe 5).

IV.1.3.1.e / Associations de médicaments ACE et de médicaments atropiniques à effet anticholinergiques :

Ces associations à mode d'action antinomie ne sont pas « sur le papier » très logiques (66).

Tableau 12 : associations rencontrées avec des médicaments atropiniques

Code ATC	Libellé ATC	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations (%)
Incontinence urinaires			
G04BD04	OXYBUTYNINE	458	1,5
G04BD09	TROSPIUM	152	0,5
G04BD02	FLAVOXATE	54	0,1
Anti-parkinsoniens			
N04AA01	TRIHÉXYPHENIDYLE	88	0,3
N04AA12	TROPATEPINE	36	0,1
N04AA02	BIPERIDENE	21	0,1
Anti-douleurs antispasmodiques			
A03AB17	TIEMONIUM	6	0,0
Broncho-dilatateurs atropiniques			
R03BB01	IPRATROPIUM	11	0,0

IV.1.3.1.f / Association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (code EphMRA)

Les effets digestifs (intolérances, gastralgies, ulcères...) sont classiques avec les anticholinestérasiques, ils risquent d'être majorés par l'association avec les AINS.

Tableau 13 : associations rencontrées avec les AINS

Code EphMRA	Libellé EphMRA	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations
M01A1	Antirhumatismaux non stéroïdiens non associés	631	2,1
M01A2	Antirhumatismaux non stéroïdiens en association	172	0,6
M01A3	Antirhumatismaux inhibiteurs spécifiques de la Cox-2	63	0,2

IV.1.3.1.g / Anticholinestérasiques et métabolisme

Le donepezil et la galantamine sont métabolisés par les isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P450, ce qui suggère un fort potentiel d'interactions d'ordre pharmacocinétique avec les inhibiteurs et les inducteurs de ces isoenzymes. **La rivastigmine**, elle, n'est pas métabolisée par l'intermédiaire du cytochrome P450.

- *Inhibiteurs de l'iso enzyme 3A4 du cytochrome P450 :*

Le donepezil et la galantamine sont métabolisés par l'iso enzyme CYP3A4 du cytochrome. Les médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome diminuent le métabolisme du donepezil et de la galantamine, et exposent à l'accumulation et à l'augmentation mutuelles des effets indésirables dose-dépendants.

Les principaux inhibiteurs de l'iso enzyme CYP 3A4 du cytochrome sont intégrés dans le tableau suivant. Les principaux sont des médicaments cardiovasculaires.

Tableau 14 : associations avec des inhibiteurs de l'iso-enzyme 3A4 du cytochrome 450

Codes ATC	Libellés ATC	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations (%)
Inhibiteurs calciques			
CO1BD01	AMIODARONE	904	3,0
CO8DB01	DILTIAZEM	592	1,9
CO8DA01	VERAPAMIL	334	1,1
Macrolides			
JO1FG01	PRISTINAMYCINE	32	0,1
JO1FA06	ROXITHROMYCINE	21	0,1
JO1FA09	CLARITHROMYCINE	22	0,1
JO1FA15	TELITHROMYCINE	17	0,1
JO1FA10	AZITHROMYCINE	8	0,0
JO1FA01	ERYTHROMYCINE	2	0,0
JO1FA02	SPIRAMYCINE	4	0,0
Antifongiques généraux			
JO2AC01	FLUCONAZOLE	30	0,1
JO2AA01	AMPHOTERICINE B	20	0,1
JO2AB02	KETOCONAZOLE	4	0,0
JO2AB02	KETOCONAZOLE	4	0,0
Divers			
AO2BA01 (ATC)	CIMETIDINE	6	0,0

- *Inhibiteurs de l'iso enzyme 2 D6 du cytochrome P450 :*

Le donepezil et la galantamine sont métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome. Les médicaments qui inhibent l'iso enzyme CYP2D6 du cytochrome diminuent le métabolisme du donepezil et de la galantamine avec un risque d'accumulation et d'augmentation mutuelles des effets indésirables dose dépendants.

Tableau 15 : association avec les principaux inhibiteurs de l'iso enzyme CYP2D6 du cytochrome

Codes ATC	Libellé ATC	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations (%)
Inhibiteur de la recapture de la sérotonine			
N06AB05	PAROXETINE	3 030	9,9
N06AB04	CITALOPRAM	1 944	6,3
N06AB06	SERTRALINE	1 321	4,3
N06AB03	FLUOXETINE	902	2,9
Certains neuroleptiques			
N06AD01	HALOPERIDOL	407	1,3
M09AA72	QUININE EN ASSOCIATION DES PSYCHOLEPTIQUES	6	0,0

IV.1.3.2 / La Mémantine

Globalement les interactions avec la Mémantine ont été peu étudiées.

Elle n'appartient pas au groupe des anticholinestérasiques mais à celui des antagonistes des récepteurs N.-Méthyl-D-Aspartates (NMDA) du glutamate.

La Mémantine est un dérivé de l'Amantadine un agoniste dopaminergique faible avec effets atropiniques.

En association, la Mémantine expose à des additions d'effets neuro-psychiques, dopaminergiques, atropiniques, convulsivants. Par ailleurs les médicaments néphrotoxiques et alcalinisants urinaires diminuent son élimination.

Des interactions liées au cytochrome P450 ne sont pas exclues.

Tableau 16 : données de consommation de Mémantine sur la période d'étude (avril à juin 2005).

Présentation	Nombre de boites	Nombre de consommateurs
EBIXA 10 mg comp. 56	7 383	2 877
EBIXA 10 mg/g sol buvable 50g	232	103
Total	7 615	2 980

IV.1.3.2.a / Associations avec un médicament spécifique de la Maladie d'Alzheimer :

Dans 54,3 % des ordonnances (4 131), il y avait association avec un ACE :

Tableau 16 : associations de la Mémantine aux ACE sur la période d'étude

Codes ATC	Libellé ATC	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations (%)
N06DA02	DONEPEZIL	2 218	29,1
N06DA04	GALANTAMINE	1 219	16,0
N06DA03	RIVASTIGMINE	694	9,1

IV.1.3.2.b Addition d'effets neuropsychiques par associations avec un autre antagoniste des récepteurs NMDA :

Il n'a pas été retrouvé, sur la période d'étude, d'association de Mémantine avec un autre antagoniste des récepteurs NMDA susceptibles d'augmenter l'incidence de la gravité d'effets indésirables neuropsychiques.

IV.1.3.2.c / Additions d'effets dopaminergiques :

La Mémantine expose à des effets dopaminergiques majorés lors de l'association à d'autres médicaments dopaminergiques, tels que LEVODOPA, Agonistes Dopaminergiques et autres.

Tableau 17 : associations de Mémantine avec d'autres médicaments à effet dopaminergiques

Classe ATC	Libellé ATC	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations (%)
Lévodopa			
N04BA02	Levodopa et inhibiteur de la Decarboxylase,	314	4,1
N04BA03	Levodopa, inhibiteur de la Decarboxylase et Inhibiteur de la COMT	15	0,2
Agonistes Dopaminergiques			
C04AX13	PIRIBEDIL	132	1,7
N04BC04	ROPINIROLE	11	0,1
G02CB01	BROMOCRIPTINE	4	0,1
N04BC02	PERGOLIDE	1	0,0
Inhibiteurs de la COMT			
N04BX02	ENTACAPONE	14	0,2
IMAO B			
N04BD01	SELEGILINE	9	0,1

IV.1.3.2.d / Associations avec les psychotropes (code EphMRA) :

Des risques de potentialisation des effets secondaires existent, notamment neuropsychiques (47).

Les tranquillisants de type benzodiazépinique à demi-vie longue peuvent être présents en association jusqu'à 1,3% des délivrances de Mémantine (annexe 4).

Les hypnotiques de type benzodiazépiniques sont retrouvés en association jusqu'à 0,4% des délivrances de Mémantine (annexe 5).

Tableau 18 : associations de Mémantine avec un psychotrope

Code EphMRA	Libellé EphMRA	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations (%)
N06A1	Antidépresseurs (phytothérapie exclue)	2 580	33,9
N05C	Tranquillisants	1 748	23,0
N05B1	Non barbituriques non associés	661	8,7
N05A9	Anti-psychotiques conventionnels	584	7,7
N05A1	Anti-psychotiques atypiques	384	5,0
N05B2	Non barbituriques en association	95	1,3
N06A3	Normothymiques	67	0,9
N02A	Narcotiques (opioïdes)	16	0,2

IV.1.3.2.e / Additions d'effets atropiniques :

La Mémantine expose à des effets indésirables atropiniques. Ils sont majorés lors de l'association à d'autres médicaments atropiniques :

Tableau 19 : association de Mémantine avec des médicaments à effets indésirables atropiniques

Codes ATC	Libellé ATC	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations (%)
Traitement de l'incontinence urinaire			
G04BD04	OXYBUTYNINE	99	1,3
G04BD02	FLAVOXATE	11	0,1
Antiparkinsoniens			
N04AA01	TRIHENXYPHENIDYL	11	0,1
N04AA12	TROPATEPINE	10	0,1
N04AA02	BIPERIDENE	7	0,1
Antispasmodiques atypiques			
A03AA05	TRIMEBUTINE	72	1,0
A03AA04	MEBEVERINE	12	0,2
Bronchodilatateurs, gouttes nasales			
R01AX03	IPRATROPIUM BROMURE	14	0,2
Inhalations			
R03BB01	IPRATROPIUM BROMURE	4	0,1

IV.1.3.2.f / Addition d'effets convulsivants :

La Mémantine exposerait à un risque d'effet convulsivant. Ses associations avec des médicaments pouvant abaisser le seuil convulsivant sont à prendre en compte.

Les médicaments qui abaissent le seuil convulsivant sont surtout des psychotropes tels que :

- les neuroleptiques
- les antidépresseurs imipraminiques et IMAO
- les antidépresseurs Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Tableau 20 : associations de Mémantine avec des médicaments antidépresseurs pouvant abaisser le seuil convulsivant

Codes	Libellé	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations (%)
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine			
N06AB05	PAROXETINE	733	9,6
N06AB04	CITALOPRAM	492	6,5
N06AB06	SERTRALINE	336	4,4
N06AB03	FLUOXETINE	171	2,3
N06AB08	FLUVOXAMINE	7	0,1
N06AB10	ESCITALOPRAM	6	0,1
Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine			
N06AA09	AMITRIPTYLINE	26	0,3
N06AA04	CLOMIPRAMINE	24	0,3
N06AA16	DOSULEPINE	1	0,0
N06AA02	IMIPRAMINE	0	0,0
N06AA06	TRIMIPRAMINE	4	0,1
N06AA21	MAPROTILINE	2	0,0
N06AA12	DOXEPINE	0	0,0
Autres anti-dépresseurs			
N06AX03	MIANSERINE	247	3,2
N06AX14	TIANEPTINE	246	3,2
N06AX14	VENLAFAXINE	202	2,7
N06AX11	MIRTAZAPINE	86	1,1
N06AX17	MILNACIPRAN	23	0,3
N06AX09	VILOXAZINE	7	0,1
Inhibiteurs de la monoamine oxydase			
N06AG02	MOCLOBEMIDE	35	0,5

Tableau 21 : associations de Mémantine avec d'autres médicaments pouvant abaisser le seuil convulsivant

Codes	Libellé	Nombre	Pourcentage (%)
N02AC54	DEXTROPROPOXYPHENE	208	2,7
N02AX52	TRAMADOL en associations	55	0,7
N02AX02	TRAMADOL	33	0,4
I0161 (EphMRA)	QUINOLONES Orales	16	0,2
R03DA04	THEOPHYLLINE	10	0,1
M01AB01	INDOMETACINE	3	0,0
N05AN01	LITHIUM	1	0,0

A noter également que les anti-cholinestérasiques eux-mêmes et les atropiniques abaissent le seuil convulsivant : l'association de Mémantine avec ces médicaments sont retrouvés respectivement dans les tableaux 3 pour les Anti-cholinestérasiques et 19 pour les atropiniques.

IV.1.3.2.g / Association avec des médicaments à effets sur la fonction rénale :

De très nombreux médicaments ont des effets sur la fonction rénale et exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique entraînant une diminution de l'excrétion rénale de la Mémantine.

Tableau 22 : association de Mémantine avec des médicaments agissant sur la fonction rénale

Codes EphMRA	Libellé EphMRA	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations (%)
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens			
M01A1	Antirhumatismaux non stéroïdiens non associés	116	1,5
M01A2	Antirhumatismaux non stéroïdiens en association	29	0,4
M01A3	Antirhumatismaux inhibiteurs spécifiques de la Cox-2	12	0,2
Antihypertenseurs divers			
C09A	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés	622	8,2
C03A2	Diurétiques de l'anse non associés	562	7,4
C09C	Antagonistes de l'angiotensine II non associés	417	5,5
C09D	Antagonistes de l'angiotensine II en association	250	3,3
C09B1	Associations IEC et Antihypertenseurs (C2) et/ou diurétiques (C03)	142	1,9
C03A5	Épargneurs potassiques en association avec thiazidique et/ou apparenté	140	1,8
C03A1	Médicaments épargneurs potassiques non associés	102	1,3
C03A3	Thiazidiques et apparentés non associés	81	1,1
C03A4	Médicaments épargneurs potassiques en association avec diurétiques de l'anse	60	0,8
C07B1	Associations avec antihypertenseurs et/ou diurétiques	42	0,6
C09B3	Associations IEC et Antagoniste calcique (C8)	16	0,2

IV.1.3.2.h / Médicaments partageant le même mécanisme d'excrétion tubulaire (1) ou partageant le même système de transport rénal cationique (2).

Ils sont en compétition pour l'élimination urinaire avec la Mémantine.

Tableau 23 : association de Mémantine avec Ranitidine et Cimétidine

Codes	Libellé	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations (%)
A02BA02	RANITIDINE (2)	26	0,3
A02BA01	CIMETIDINE (1)	3	0,0

IV.1.3.2.i / Risque d'altération de l'effet des médicaments par la Mémantine :

On retrouve 5 associations au Baclofène, soit 0,1% des prescriptions.

IV.1.3.2.j / Métabolisme de la Mémantine :

- *Médicaments inhibiteurs de l'iso enzyme du CYP 2D6 :*

Ces médicaments, qui diminuent le métabolisme de la Mémantine, exposent à un risque d'accumulation et donc de majoration des effets indésirables.

Tableau 24 : association de la Mémantine avec des médicaments inhibiteurs de l'iso-enzyme du CYP 2D6

Codes	Libellé	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations (%)
IRS			
N06AB05	PAROXETINE	733	9,6 %
N06AB06	SERTRALINE	336	4,4 %
N06AB03	FLUOXETINE	171	2,3 %
Certains neuroleptiques			
N05AD01	HALOPERIDOL	119	1,6 %

- *Médicaments inhibiteurs de l'iso enzyme CYP2B6 :*

Quelques médicaments qui inhibent cet iso enzyme pourraient exposer également à un risque d'accumulation et de majoration d'éventuels effets secondaires :

Tableau 25 : association de la Mémantine avec des médicaments inhibiteurs de l'iso-enzyme du CYP 2B6

Code ATC	Libellé ATC	Nombre d'associations	Pourcentage d'association (%)
B01AC04	CLOPIDOGREL	370	4,9
B01AC05	TICLOPIDINE	10	0,1
LO1C01	THIOTEPA	0	0

IV.1.4 / Commentaires

IV-1.4.1 / Association des médicaments de la Maladie d'Alzheimer entre eux :

La fréquence de l'association de médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer entre eux est très différente selon la classe thérapeutique :

- La Mémantine (EBIXA[®]) est associée pour plus d'une prescription sur deux (54,3 % des prescriptions) avec un des 3 anticholinestérasiques
- Les anticholinestérasiques sont associés à EBIXA pour 13,4% des prescriptions
- Les prescriptions retrouvées d'ACE associés entre eux sont très rares (inférieures à 0,2%). Ces associations sont à éviter d'après les « Résumés des Caractéristiques des Produits » car peuvent générer des interactions médicamenteuses de type cholinergiques, notamment digestives. Dans notre étude la réalité de ces associations est à analyser prudemment : vraies associations, changements d'ACE, erreurs de liquidation...

L'association d'un Anticholinestérasique à la Mémantine doit :

- d'une part, tenir compte de l'AMM : les ACE sont autorisés dans les formes légères et modérément sévères (MMSE entre 10 et 26) et la Mémantine dans les formes modérément sévères à sévères (MMSE entre 3 et 15)
- d'autre part, très peu d'études ont été effectuées sur le bénéfice de ces associations de médicaments spécifiques. Seule a été retrouvée une publication dans le JAMA en 2004 (12), méthodologiquement bien conduite selon l'ISPED, montrant l'efficacité de la Mémantine sur

404 patients atteints de Maladie d'Alzheimer modérément sévère à sévère traités par dose stable de Donépézil depuis au moins 3 mois. Cette étude avait deux limites :

- . durée portant seulement sur 24 semaines
- . celle de la population étudiée (stade de la maladie et traitement par Donépézil)

IV.1.4.2 / Les autres associations :

■ **Les antidépresseurs** constituent la classe thérapeutique (hors médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer) la plus fréquemment associée avec les traitements spécifiques de la Maladie d'Alzheimer : pour 35,1 % des prescriptions d'anticholinestérasiques et pour 33,9 % des prescriptions de Mémantine.

Cette association aux antidépresseurs se fait **préférentiellement avec les antidépresseurs sérotoninergiques**, comme cela est plutôt conseillé (**51 ; 52 ; 56**). Ils seraient plus efficaces et mieux tolérés que les autres types d'antidépresseurs, notamment imipraminiques. Ces derniers ont des effets anticholinergiques mais aussi des effets secondaires potentiellement graves : arythmie, hypotension orthostatique (**1**).

A noter que la prudence reste cependant de mise même avec les antisérotoninergiques ; en effet que ce soit pour les anticholinestérasiques ou pour la Mémantine, il existe un risque d'accumulation des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (**46 ; 47**) pour certains d'entre eux qui inhibent l'iso enzyme CYP 2D6 du cytochrome 450 (notamment pour Paroxétine, Citalopram, Sertaline et Fluoxétine) ; leur fréquence d'association est loin d'être négligeable (jusqu'à 9,9% pour les ACE et 9,6% pour la Mémantine).

■ **Les tranquillisants** sont observés en association avec les traitements spécifiques de la Maladie d'Alzheimer pour plus de 22 % de l'ensemble des prescriptions des quatre médicaments, soit plus d'une prescription sur cinq. Ces associations avec les tranquillisants se font essentiellement avec des tranquillisants à demi-vie inférieure à 20 heures (MEPROBAMATE ; LORAZEPAM ; ALPRAZOLAM ; BROMAZEPAM) (annexes 4) ce qui correspond, certes, aux récentes recommandations relatives à la prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé non dément ; néanmoins, les tranquillisants sont susceptibles de générer des troubles cognitifs par eux-mêmes.

Il convient de relever par ailleurs que 1,3 % des délivrances de Mémantine et 1,0 % des délivrances d'anticholinestérasiques sont associées à des prescriptions de PRAZEPAM dont la demi-vie est de 30 à 150 heures. Les autres benzodiazépiniques à demi-vies longues voire très longues (Diazepam ; Nordazepam ; Clorzepate dipotassique et Ethyle Loflazepate) sont peu associées aux médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer (annexe 4). Les demi-vies longues majorent encore plus les risques de troubles cognitifs, de vertiges et de chutes chez la personne âgée.

■ **Les hypnotiques** sont fréquemment associés aux médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer surtout les « hypnotiques non barbituriques non associés » : pour 10,5% des prescriptions d'anticholinestérasiques et pour 8,7% des prescriptions de Mémantine. Parmi eux, les plus fréquemment associés sont la ZOPICLONE et le ZOLPIDEM.

Les médicaments de la Maladie d'Alzheimer sont peu souvent associés aux hypnotiques benzodiazépiniques (annexe 5).

A noter l'association, dans plus de 3 % des prescriptions d'anticholinestérasiques, avec HYDROXYZINE qui possède des effets propres anticholinergiques susceptibles d'aggraver les troubles cognitifs que les anticholinestérasiques sont sensés corriger (**47**).

■ **L'association à un anticholinestérasique d'un bêtabloquant** est trouvée pour environ 10% des prescriptions d'anticholinestérasiques. Les effets potentiels secondaires des anticholinestérasiques sont notamment la bradycardie et les troubles de la conduction myocardique. Cette association bêtabloquant - anticholinergiques qui se retrouve donc dans

une ordonnance sur dix nécessite des précautions d'emploi très rigoureuses de la part des prescripteurs.

Ces mêmes précautions d'emploi, au regard du risque de bradycardie, s'imposent également au constat de l'association dans 5,1% des prescriptions d'anticholinestérasiques avec des antiarythmiques et dans 3,7% avec des glucosides non cardiotoniques (DIGOXINE).

Les antiarythmiques de classe 1 et 3 majorent le risque de torsades de pointe (47) : le médicament de ces classes le plus souvent prescrit avec les anticholinestérasiques est l'Amiodarone, dans 3,0% des prescriptions d'anticholinestérasiques.

Par ailleurs l' Amiodarone est un des inhibiteurs de l'iso-enzyme CYP 3A4 du Cytochrome 450 ; elle diminue le métabolisme de Donepezil et de la Galantamine, ce qui expose à l'accumulation et à l'augmentation des effets indésirables dose-dépendants.

Deux anti-arythmiques inhibiteurs calciques bradycardisants (DILTIAZEM ; VERAPAMIL) peuvent induire, en association avec les anticholinestérasiques, des torsades de pointe et sont également inhibiteurs de l'iso-enzyme CYP 3A4 du cytochrome 450, donc avec les mêmes risques d'accumulation délétères des deux anticholinestérasiques sus-mentionnés.

Il n'a pas été retrouvé d'association d'anticholinestérasiques avec SULTOPIRIDE qui est un médicament bradycardisant avec risque de torsades de pointe.

■ **Les anticholinestérasiques sont associés dans 6,0% des cas à des antipsychotiques conventionnels.** Les effets secondaires des antipsychotiques conventionnels sont plus fréquents chez les patients déments et ils sont donc peu recommandés chez ces patients (53) car ils peuvent être à l'origine d'effets indésirables extra-pyramidaux : dystonies, dyskinésies, syndromes parkinsoniens, dyskinésies tardives, akathisies. L'HALOPERIDOL est associée dans 1,3% des prescriptions d'anticholinestérasiques.

Les antipsychotiques atypiques qui auraient une efficacité significative mais modeste dans les troubles du comportement du patient dément (54) semblent avoir un meilleur profil de tolérance. Ils sont cependant prescrits en association moins fréquemment que les antipsychotiques conventionnels, dans 4,0% des prescriptions d'anticholinestérasiques.

■ **Les prescriptions d'anticholinestérasiques sont associées dans 6,2% des cas à des antiparkinsoniens.** Ceux-ci majorent le risque d'effets extrapyramidaux. L'anticholinestérasique le plus fréquemment associé est la RIVASTIGMINE (9,6%), presque 2 fois plus que le DONEPEZIL (5,4 %) et que la GALANTAMINE (5,5 %). Ce décalage correspond au fait que la RIVASTIGMINE est l'anticholinestérasique le mieux évalué dans l'indication de la démence de la Maladie de Parkinson. Du reste, il vient d'obtenir l'AMM (premier semestre 2006) dans la démence parkinsonienne après un refus par l'Agence Européenne du Médicament et appel de la firme pharmaceutique (67)....

IV.1.4.3 / Associations des traitements spécifiques de la Maladie d'Alzheimer avec des médicaments à visée vasculaire :

Les facteurs de risque et les maladies vasculaires constitueraient également des facteurs de risque de la Maladie d'Alzheimer, voire pour certains auteurs des facteurs étiologiques (57 ; 61). Les associations des deux classes thérapeutiques de médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer avec des médicaments « témoins » d'un risque vasculaire sont très fréquentes :

- **les vasodilatateurs cérébraux et périphériques** sont associés nettement plus fréquemment avec Mémantine (22,6%) qu'avec les anticholinestérasiques (12,9%)
- **les antagonistes calciques non associés** sont retrouvés en association pour 12,5% des prescriptions d'anticholinestérasiques et pour 10,1% des prescriptions de Mémantine
- **les inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés** sont retrouvés dans 9,5% des prescriptions d'anticholinestérasiques et dans 8,2% des prescriptions de Mémantine
- **les diurétiques de l'anse non associés** sont retrouvés dans 8,9% des prescriptions d'anticholinestérasiques et pour 7,4% des prescriptions de Mémantine

- **les antagonistes de l'angiotensine II non associés** sont retrouvés dans 6,2% des prescriptions d'anticholinestérasiques et pour 5,5% des prescriptions de Mémantine.
- **les antiagrégants plaquettaires** associés aux prescriptions de médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer sont essentiellement les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase et sont retrouvés pour 16,2% des prescriptions d'anticholinestérasiques et pour 14,6% des prescriptions de Mémantine.
- **les prescriptions d'hypolipémiants** en association avec les médicaments de la Maladie d'Alzheimer sont fréquentes. Parmi eux, les statines sont retrouvées pour 11,7% des prescriptions d'anticholinestérasiques et dans 9,6% des prescriptions de Mémantine. Le fénofibrate est lui associé respectivement dans 2,9 % des prescriptions d'anticholinestérasiques et dans 2,3 % des prescriptions de Mémantine.
- **les thérapeutiques coronariennes** pourraient témoigner de manière indirecte de facteurs de risque vasculaire :
 - * **les thérapeutiques coronariennes** (antagonistes calciques et dérivés nitrés exclus) sont retrouvées pour 8,3 % des prescriptions d'anticholinestérasiques et pour 7,8 % des prescriptions de Mémantine
 - * **les dérivés nitrés et les nitrates** sont retrouvés respectivement pour 6 % et 5,1 % de prescriptions d'anticholinestérasiques et de Mémantine.
- **les thérapeutiques anti-diabétiques** retrouvées le plus fréquemment en association avec un médicament de la Maladie d'Alzheimer sont les antidiabétiques oraux (annexe 6) et essentiellement :
 - * les sulfamides hypoglycémisants retrouvés dans 3,3 % des prescriptions d'anticholinestérasiques et dans 2,6 % des prescriptions de Mémantine.
 - * les biguanides retrouvés dans 2,3 % des prescriptions d'anti-cholinestérasiques et dans 1,2 % des prescriptions de Mémantine.

Les fréquences d'associations avec d'autres marqueurs de risque vasculaire comme les Bêtabloqueurs, les digitaliques et les anti-arythmiques sont mentionnées en supra dans ce même chapitre.

- **Le Ginkgo Biloba** (TANAKAN® - TRAMISAL® - GINKOGINK®) est « curieusement » répertorié dans la classe ATC NO6D « Médicaments contre la démence » comme la Mémantine. Néanmoins il n'a pas l'AMM dans la Maladie d'Alzheimer ni dans les autres démences puisque l'indication de l'AMM est limitée au « Traitement à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences)».

Le Ginkgo Biloba est associé très fréquemment avec la Mémantine puisqu'on le retrouve dans 14,0% de ces prescriptions. Il est nettement moins souvent associé avec un anticholinestérasique puisqu'on le retrouve dans 6,7% des cas.

- **Les anti-vitamines K** sont associés dans 4,2% des prescriptions d'anticholinestérasiques et dans 7,3% des prescriptions de Mémantine. Cette association, chez des sujets âgés et souffrant de troubles cognitifs graves, peut être source de iatrogénèse.
- **Le Tocophérol** (vitamine E), qui, dans certaines hypothèses peu étayées scientifiquement, aurait un effet bénéfique, est retrouvé en association pour 2,7% des prescriptions d'anticholinestérasiques et pour 4,1 % des prescriptions de Mémantine. Une étude de juin 2005 parue dans le New England Journal of Medicine (10) conclut à l'absence d'effet de la Vitamine E sur l'évolution de la Maladie d'Alzheimer.

De la fréquence de ces associations des médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer à des médicaments témoins d'un terrain vasculaire, il ressort, en terme de comparaison entre les deux classes médicamenteuses étudiées, que la Mémantine est presque deux fois plus associée que les anticholinestérasiques à des « vasculotropes » comme les vasodilatateurs

cérébraux et périphériques ou le Ginkgo Biloba. Ce constat est le même en ce qui concerne les anti-vitamines K.

Cette plus grande association pourrait témoigner :

- soit de la coexistence (voire de la pré-existence) de troubles vasculaires plus fréquents chez les patients traités par Mémantine.
- soit du fait de l'AMM de la Mémantine qui est seule autorisée dans les formes sévères de la Maladie d'Alzheimer (« effet AMM ») ce qui conduirait à des associations plus fréquentes de Mémantine à des vasculotropes dont l'efficacité n'est pas scientifiquement étayée et donc contestée.

Ce constat pose la problématique de l'intrication des facteurs neuro-dégénératifs et des facteurs vasculaires dans cette pathologie.

La HAS pourra être amenée à se positionner quant aux réponses à cette problématique de bien fondé des traitements vasodilatateurs cérébraux dans les démences.

IV1.4.4 / Association de Mémantine à des médicaments divers :

■ **L'étude des 7 614 délivrances de Mémantine observées au 2^{ème} trimestre 2005 n'a pas mis en évidence d'association avec des médicaments à éviter** tels que l'Amantadine, le Dextrométorphane et la Kétamine qui sont, comme la Mémantine, des antagonistes des récepteurs NMDA du glutamate donc à risque d'addition d'effets neuropsychiques indésirables.

■ **La Mémantine donne des effets indésirables neurologiques (59). Son association avec des autres médicaments à effets dopaminergiques** est retrouvée dans 4,1 % des délivrances avec la Levodopa ; il existe un risque potentiel de majoration de l'effet dopaminergique. Les autres associations avec des médicaments dopaminergiques sont très exceptionnelles sauf pour le Piribedil retrouvé dans 1,73 % des délivrances de Mémantine.

■ **L'association de Mémantine, qui présente, elle-même, des effets secondaires atropiniques**, avec des médicaments à effets atropiniques propres n'est pas fréquente. Néanmoins, doivent être mentionnées l'association dans 1,3 % des délivrances de Mémantine à l'Oxybutynine (traitement de l'incontinence urinaire) et dans 0,95 % des délivrances à la Trimébutine (antispasmodique).

■ **De nombreux médicaments peuvent engendrer des effets sur la fonction rénale des patients en général et des patients âgés en particulier** : ces médicaments peuvent générer, à des degrés divers, des insuffisances rénales fonctionnelles ou organiques diminuant l'excrétion rénale de la Mémantine (47); sont relevés les pourcentages d'associations suivants :

- 8,2 % avec les IEC non associés
- 7,4 % avec les diurétiques de l'anse (non associés)
- 5,5 % avec des antagonistes de l'angiotensine II non associés
- 3,3 % avec des antagonistes de l'angiotensine II associés

■ **Comme pour deux des anticholinestérasiques (Donepézil et Galantamine), les médicaments associés à la Mémantine, qui sont inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2D6 du Cytochrome 450, peuvent diminuer le métabolisme de la Mémantine (47)** et exposer à son accumulation et donc à l'augmentation de ses effets indésirables.

Il s'agit essentiellement de certains neuroleptiques comme l'Halopéridol et surtout des médicaments inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

IV.1.5 / Conclusion

L'étude des associations sur la période observée appelle les conclusions suivantes :

■ **Sur la période étudiée il n'a pas été constaté d'associations contre-indiquées (6 ; 7)** (notamment de SULTOPIRIDE avec les anticholinestérasiques) ni d'association à éviter avec la Mémantine (KETAMINE ; AMANTADINE ; DEXTROMETORPHANE)

■ **Des associations coûteuses de médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer entre eux :**

La fréquence des associations de médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer entre eux est très différente en fonction de la classe observée :

- La Mémantine est très fréquemment associée à l'un des trois médicaments anticholinestérasiques puisque 54 % des prescriptions de Mémantine comportent un anticholinestérasique
- Par contre les anticholinestérasiques sont associés dans des proportions bien moindres, dans 13 % des cas, à une prescription de Mémantine.

La fréquence de l'association de ces deux classes entre elles, dont le bénéfice thérapeutique n'a pas été suffisamment évalué a une conséquence financière non négligeable puisqu'elle double le coût de la prise en charge médicamenteuse.

Un positionnement de la Haute Autorité en Santé s'appuyant sur les recommandations des Sociétés Savantes pourrait être particulièrement utile en matière d'indications de ces associations.

Les autorités en charge des médicaments en France doivent d'autant plus se positionner que le National Institute of Clinical Excellence (NICE) anglais s'interroge de façon récurrente sur la pertinence des indications des traitements spécifiques de la Maladie d'Alzheimer (11, 62).

■ **Des associations attendues :**

Les médicaments les plus associés pour les deux classes thérapeutiques de médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer sont les antidépresseurs, les tranquillisants et les hypnotiques. Ces associations ne sont pas surprenantes compte-tenu de la fréquence des troubles neuro-psychologiques accompagnant la Maladie d'Alzheimer. Ces associations se font plutôt dans le sens des recommandations de la littérature pour chacune de ces trois classes thérapeutiques : soit vers les inhibiteurs des récepteurs de la recapture de la serotonine, soit vers les benzodiazépines à demi-vie courte, soit vers les hypnotiques non benzodiazépiniques. Il convient, néanmoins, d'observer que pour les deux classes traitant spécifiquement la Maladie d'Alzheimer, plus de 1% des prescriptions sont associées à une benzodiazépine à demi-vie longue.

■ **L'observation d'un « terrain vasculaire » chez les patients traités :**

La Maladie d'Alzheimer est une pathologie d'étiologie neuro-dégénérative (dégénérescence neuro-fibrillaire ; plaques séniles). La plupart des publications évoquent aussi des facteurs vasculaires comme facteurs de risque de la Maladie d'Alzheimer. Sur la période observée, la fréquence de l'association à des médicaments vasculotropes ou témoin d'un risque vasculaire (tel que les vasodilatateurs cérébraux et périphériques, les antiagrégants plaquettaires et les antagonistes calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les hypolipémiants, etc...) confirment l'association fréquente entre Maladie d'Alzheimer et maladie cardiovasculaire et/ou facteur de risque vasculaire.

Ce constat ne permet pas bien sûr, d'étayer une hypothèse vasculaire à la démence d'Alzheimer mais seulement de montrer l'association de cette démence à un « terrain vasculaire ». Cette observation est à rapprocher de celle des classes d'âge touchées par cette maladie ; ainsi l'association Maladie d'Alzheimer - terrain vasculaire pourrait n'être que le reflet du vieillissement notamment dans sa composante vasculaire.

Le suivi de cohorte dite des "Trois cités" (69) a pour objectif d'éclairer la relation entre pathologie vasculaire et démence.

■ **Des associations susceptibles d'induire une iatrogénèse :**

- l'association d'un anticholinestérasique à un bêtabloquant non associé est retrouvée dans 10 % des prescriptions. Elle doit être soulignée, compte-tenu des effets secondaires tels que bradycardie et troubles de la conduction cardiaque propres aux anticholinestérasiques majorant les mêmes effets des β bloqueurs. Il s'agit là d'un risque potentiel iatrogénique important. Le même risque de bradycardie existe également avec les co-prescriptions de Digoxine, présente dans 3,7 % des prescriptions d'ACE.
- de même l'association avec les antiarythmiques de classe 1 et 3 comme l'Amiodarone est retrouvée dans 3 % des prescriptions. Cette association majore le risque de torsades de pointe.
- les antipsychotiques sont à éviter chez les patients déments. Néanmoins 6% des médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer sont associés aux antipsychotiques conventionnels alors que les antipsychotiques atypiques seraient plutôt conseillés en cas de nécessité compte-tenu de leur meilleure tolérance (moins d'effets extra-pyramidaux) à efficacité égale.
- l'association d'un anticholinestérasique à un antiparkinsonien majore le risque d'effets extrapyramidaux et d'effets cholinergiques (surtout digestifs) ; elle est retrouvée dans 6 % des prescriptions d'anticholinestérasiques.
- les effets digestifs classiques des anticholinestérasiques (nausées, vomissements, gastrite, voire ulcère...) sont majorés par l'association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui sont retrouvés dans 2 % des prescriptions d'anticholinestérasiques.
- les benzodiazépines, quelles qu'elles soient, sont susceptibles d'aggraver les troubles cognitifs que l'on cherche à traiter par les médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer. Les associations, non rares, avec ces dernières se font, certes, plus souvent avec des produits à demi-vie courte dont les risques d'effets secondaires seraient moindres ; néanmoins des benzodiazépines à demi-vie longue sont retrouvées, pour certaines, dans une proportion allant jusqu'à 1,3 % des prescriptions de médicaments spécifiques.
- Les hypnotiques benzodiazépiniques sont peu fréquemment associés aux médicaments spécifiques de la Maladie d'Alzheimer. Par contre les hypnotiques non benzodiazépiniques le sont très fréquemment (10,5 % pour les anticholinestérasiques et 8,3 % pour la Mémantine). L'association fréquente de la classe thérapeutique des hypnotiques mérite des précautions toutes particulières d'emploi.

■ **Des associations illogiques :**

Les associations d'ACE à visée pro-cholinergique avec des médicaments ayant un effet anticholinergique, donc à effets pharmacologiques antagonistes, ne sont pas fréquentes.

Néanmoins sont retrouvées :

- l'association avec des médicaments atropiniques donnés dans l'incontinence urinaire, dans une proportion allant jusqu'à 1,5 % des prescriptions.
- l'association dans plus de 3 % des prescriptions d'anticholinestérasiques, d'Hydroxyzine qui possède des effets anticholinergiques propres susceptibles d'aggraver les troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer et d'inhiber l'effet des anticholinestérasiques.

Les constats des deux derniers paragraphes pourraient déboucher sur une action de sensibilisation des prescripteurs dans le cadre de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique qui a fixé comme objectif de parvenir d'ici cinq ans à la réduction de la fréquence des événements iatrogènes d'origine médicamenteuse chez le sujet âgé.

IV.2 / Coûts des prestations associées aux médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer

IV.2.1 / Introduction

L'étude menée sur les remboursements de soins ambulatoires (hors dépenses d'hospitalisation) a sélectionné les bénéficiaires ayant été remboursés au moins une fois pour des médicaments contre la maladie d'alzheimer (anticholinestérasiques ou Mémantine) **au cours de l'année 2005**.

Pour faciliter la lecture des tableaux, nous parlerons pour ces médicaments de médicaments spécifiques, par rapport aux autres traitements médicamenteux.

Ces bénéficiaires sont au nombre de 16 318 pour les 31 caisses RSI.

Les postes de dépenses utiles à l'analyse ont fait l'objet d'une sélection selon les codes prestations remboursées dont le détail figure en annexe 7.

IV.2.2 / Remboursements par type de prestation

IV.2.2 1 / Les montants remboursés

Tableau 26 : total des montants remboursés, par type de prestation

Type de prestation	Montant total remboursé en €
Pharmacie	29 198 997
dont médicaments spécifiques	14 380 616
Paramédical	20 354 106
LPP	7 186 373
Transports	6 184 489
Honoraires médicaux	5 265 857
Biologie	1 953 664

Le 1^{er} poste de dépense est celui de la pharmacie, avec 29 198 997 € remboursés en 2005. Il comprend tous les remboursements de médicaments, y compris les médicaments spécifiques. Pour ces derniers, le montant global remboursé est de 14 380 616 €.

Le deuxième poste en montants remboursés est celui des soins paramédicaux, avec 20 354 106 € remboursés.

Comme explicité dans le chapitre « outils et méthode », le fichier de travail sur lequel les données suivantes sont étudiées ne comporte plus que 16 109 bénéficiaires.

IV.2.2 2 / Profil-type

Tableau 27 : montants moyens en € remboursés par patient et par poste de dépense

	Moyenne	Ecart-type
Medicaments contre l'Alzheimer	884,4	608,9
Pharmacie hors médicaments contre l'Alzheimer	912,3	869,7
Honoraires médicaux	324,1	272,6
Paramédical	1 251,1	2 633,2
Biologie	120,3	186,0
Transport	380,4	1 123,3
Produits de la LPP	442,2	958,6

Pour les postes de dépenses considérés par l'étude, un patient bénéficiaire de médicaments spécifiques en 2005 a un remboursement moyen de 4 314,8 €, hors dépenses hospitalières.

Dans le poste « transport et frais de déplacement », les frais de déplacement des auxiliaires médicaux représentent 52,6 % du montant.

IV.2.2 3 / Montants remboursés par caisse régionale

Les remboursements varient sensiblement d'une région à une autre, quel que soit le poste de dépense.

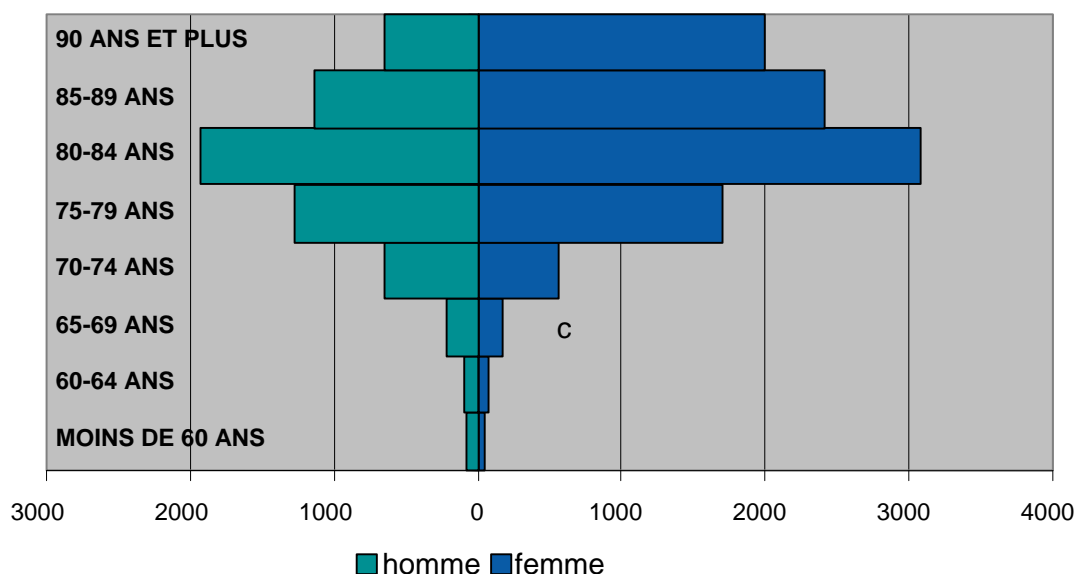
Les tableaux descriptifs des montants remboursés par caisse régionale sont en annexe 8.

Les montants remboursés des Caisses RSI des DOM (départements d'outre mer) montrent un surcoût en raison de la « majoration DOM ». Cette majoration s'applique sur les honoraires médicaux et paramédicaux, la pharmacie, la biologie et les produits de la LPP. Le taux de majoration est différent suivant le département d'outre mer et pour les produits de la LPP même au sein des Antilles entre Guadeloupe, Martinique et Guyane.

Sur les médicaments le coefficient multiplicateur est aux Antilles de 1,364 sur le prix vignette soit un surcoût de 34€ pour l'ARICEPT 10 mg et de 35.36€ pour l'EXELON 6 mg (prix décembre 2006).

IV.2.3 / Description de la population consommatrice de médicaments spécifiques à la maladie d'alzheimer en 2005

Graphe n°2 : Pyramide des âge des consommateurs de médicaments spécifiques en 2005



La population des consommateurs de médicaments spécifiques en 2005 est plus largement féminine, avec 62,5% de femmes (n=10 073). Les hommes sont en proportion plus nombreux avant 75 ans, la tendance s'inverse ensuite.

La classe la plus importante est celle des 80-84 ans (31,2% de la population étudiée).

IV.2.3.1 / Analyse par catégorie socioprofessionnelle sur la région Ile-de-France

L'étude des dépenses des différentes catégories socioprofessionnelles – artisans, commerçants et professions libérales - a été réalisée sur une seule région, l'Ile de France, dans le but de neutraliser un éventuel effet « offre de soins ».

L'analyse ne permet pas de montrer l'existence de différences significatives entre la consommation des artisans, commerçants et professions libérales, et ce quel que soit le poste de dépense considéré (médicaments spécifiques, pharmacie autre, honoraires médicaux, paramédical, biologie, transport, produits de la LPP).

Tableau 28 : montants moyens en € remboursés par patient, par poste et catégorie socioprofessionnelle

Catégorie socio-professionnelle	Montants moyens remboursés						
	médic. Spécif.	pharmacie	Biologie	transports	Produits de la LPP	Soins paramédic.	Hon. médicaux
Professions libérales	846,8	1693,9	140,4	416,5	401,7	1205,3	265,1
Artisans	876,0	1792,0	131,2	358,0	447,9	1221,3	292,5
Commerçants	880,3	1851,1	136,8	389,9	408,6	1270,3	280,8

IV.2.4 / Remboursements par localisation géographique

- *Remboursements par groupe géographique délimité par les indicateurs téléphoniques*

L'analyse est effectuée sur les données générales de l'étude, exception faite des données des Caisses Régionales de la Réunion, des Antilles-Guyane, des Professions Libérales (Province et Ile de France).

La population concernée ici comprend 14 441 bénéficiaires.

Tableau 29 : répartition des consommateurs de médicaments spécifiques en 2005 par indicatif téléphonique

Groupe géographique	Effectif	%	% sur la pop de 60 ans et + du régime
Ile de France	1 517	10,5	10,5
Nord/Nord-est	2 580	17,9	19,00
Nord Ouest	3 032	21,0	22,7
Sud Est	4 269	29,6	28,8
Sud Ouest	3 043	21,1	19,1
Total	14 441	100,0	100,0

Le détail sur la constitution des groupes géographiques figure en annexe 9.

- *Analyse des moyennes des montants remboursés par groupes géographiques*

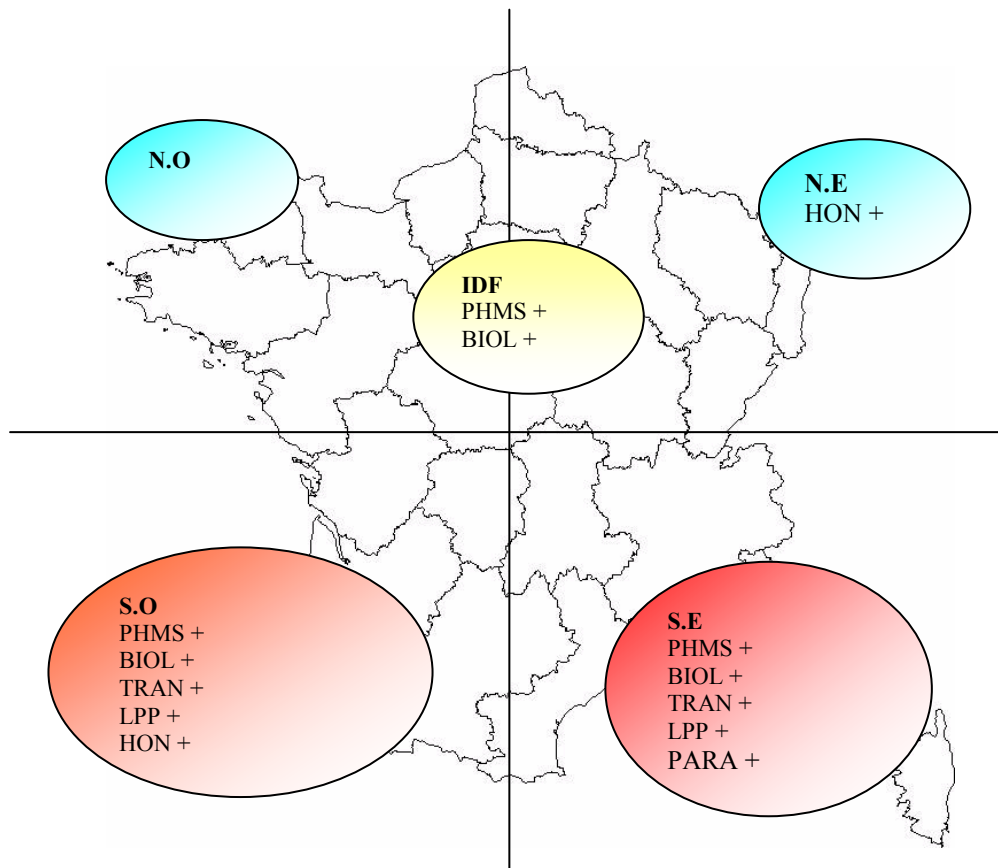
Il n'existe pas de différence significative au niveau des montants remboursés pour les médicaments spécifiques. En revanche, pour les postes suivants :

Pharmacie hors médicaments spécifiques, biologie, transports, produits de la LPP, consultations et paramédical, il apparaît que le facteur géographique influe significativement sur les montants moyens remboursés.

- *Variations géographiques :*

- ✓ Pharmacie hors médicaments spécifiques (PHMS) : les bénéficiaires d'Île de France et du Sud de la France (sud-est et sud-ouest) ont des montants remboursés supérieurs à ceux du Nord-Ouest et du Nord-Nord-Est.
- ✓ Biologie (BIOL) : les bénéficiaires d'Île de France et du Sud de la France (sud-est et sud-ouest) ont des montants remboursés supérieurs à ceux du Nord-Ouest et du Nord-Nord-Est.

- ✓ Transports (TRAN) : les bénéficiaires du Sud de la France (sud-est et sud-ouest) ont des montants remboursés supérieurs à ceux du Nord-Ouest et du Nord-Nord-Est.
- ✓ LPP : les bénéficiaires Sud de la France (sud-est et sud-ouest) ont des montants remboursés supérieurs à ceux du Nord-Ouest et du Nord-Nord-Est et de l'Île de France.
- ✓ Honoraires médicaux (HON): les bénéficiaires Sud-Ouest et du Nord-Nord-Est ont des montants remboursés supérieurs à ceux du Sud-Est, Nord-Ouest et de l'Île de France.
- ✓ Paramédical (PARA) : les bénéficiaires du Sud-Est ont des montants remboursés très supérieurs à ceux des autres secteurs géographiques.



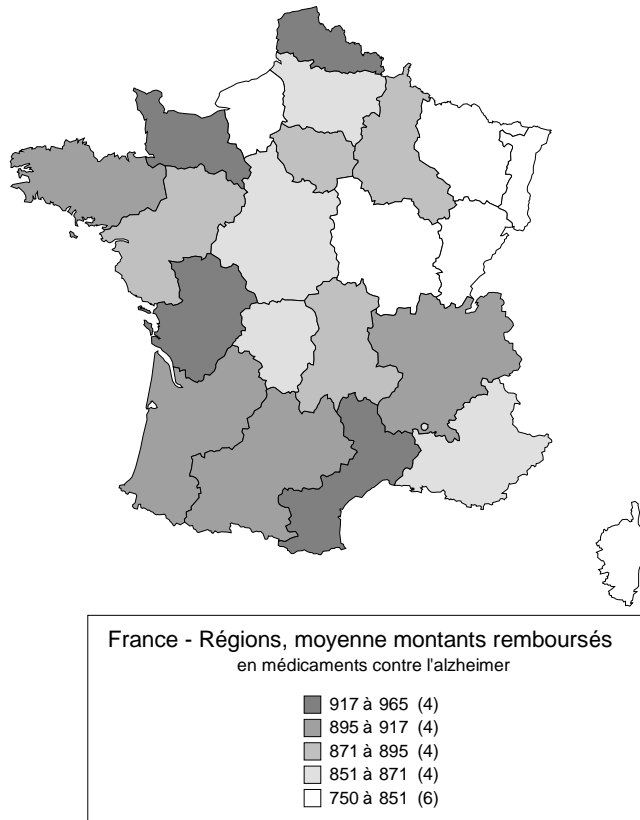
Graphe 3 : Zones géographiques de plus fortes consommations par poste de dépenses

- *Remboursements par patient et par région administrative*

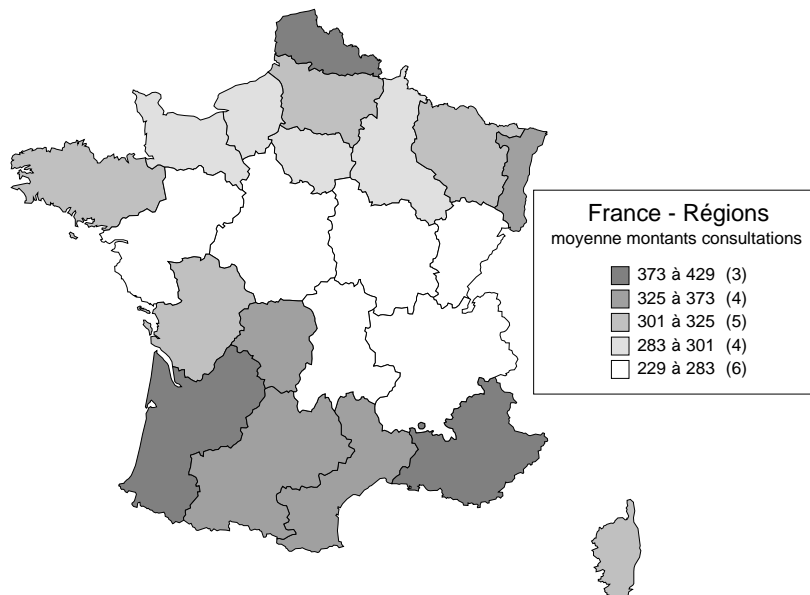
Pour des raisons techniques, les données des Caisses Régionales des Antilles Guyanne, de la Réunion, des PL Provinces, des PL Ile-de-France et de la Batellerie ne sont pas représentées dans ces cartes.

La répartition géographique des bénéficiaires de médicaments spécifiques et la carte correspondante figurent en annexe 10.

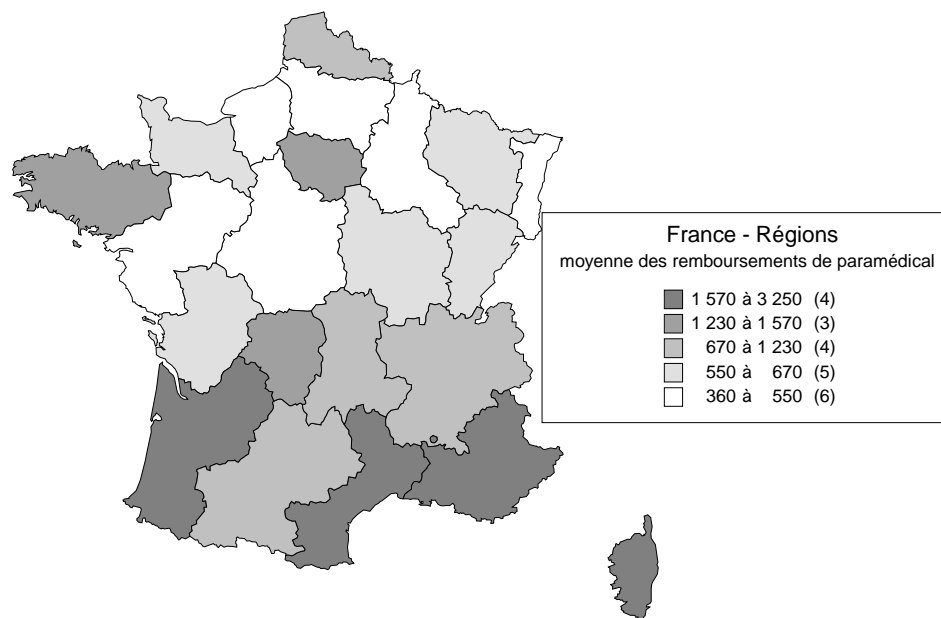
Carte n°1 : moyenne des montants en € remboursés en médicaments spécifiques par région administrative, France métropolitaine



Carte n°2 : moyenne des montants en € remboursés en honoraires médicaux par région administrative, France métropolitaine



Carte n°3 : moyenne des montants en € remboursés en paramédical par région administrative, France métropolitaine



IV.2.5 / Montants remboursés en fonction de la pathologie prise en charge en ALD 30

Les patients qui ont eu au moins un remboursement de médicaments spécifiques bénéficient pour la plupart d'une ou de plusieurs affections de longue durée (ALD) exonérant du ticket modérateur.

La sélection des pathologies s'est faite en recherchant en premier l'existence d'une ALD « maladie d'Alzheimer », puis en recherchant les démences, ensuite les « affections cérébrovasculaires ». Les autres ALD ont été regroupées y compris la maladie de Parkinson car au moment de l'extraction des données aucun des médicaments n'avait l'AMM pour cette pathologie.

Les patients qui bénéficient d'une ALD pour maladie d'Alzheimer représentent un peu moins de la moitié des consommateurs, un peu plus de 25% pour les « autre ALD », les « autres démences » représentant 13% et les affections cérébrovasculaires 2%. L'ensemble des démences prises en charge au titre de l'ALD constitue 61% de notre population.

11% des patients n'ont pas d'exonération du ticket modérateur et n'ont pas fait l'objet d'un protocole avec le médecin traitant. Cela peut s'expliquer par les maladies débutantes pour lesquelles une demande n'a pas encore été faite ou pour ceux qui se font prendre en charge par une complémentaire.

Graphe 4 : répartition des types de prise en charge pour les consommateurs de médicaments spécifiques

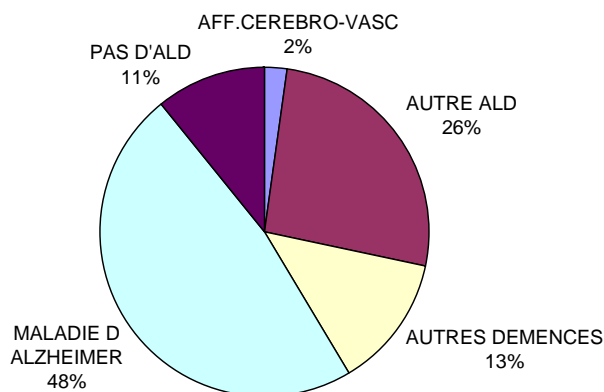


Tableau 30 : répartition des bénéficiaires de Médicaments spécifiques par type de prise en charge

Prise en charge	Effectif	%
MALADIE D ALZHEIMER	7 731	48,0
AUTRE ALD	4 205	26,1
AUTRES DEMENCES	2 067	12,8
PAS D ALD	1 730	10,7
AFF.CEREBRO-VASC	376	2,3
Total	16 109	100,0

La répartition des bénéficiaires de médicaments spécifiques par ALD et par région est jointe en annexe 11.

Tableau 31 : remboursements en € des bénéficiaires de médicaments spécifiques en 2005, par ALD

	Maladie D'Alzheimer	Autres démences	Aff. Cérébro-vasculaires	Autre ALD	Pas d'ALD
remboursements de médicaments spécifiques					
Moyenne	1 019,9	975,2	845,7	762,1	476,3
Ecart-type	622,7	604,1	554,7	553,6	421,0
remboursements de pharmacie					
Moyenne	1 807,0	1 836,2	2 113,3	2 062,9	988,1
Ecart-type	1 032,6	1 033,5	1 042,9	1 300,0	696,5
remboursements de paramédical					
Moyenne	1 162,5	1 550,6	2 291,1	1 530,2	384,4
Ecart-type	2 503,6	3 041,5	3 613,8	2 861,7	1 207,6
remboursements de biologie					
Moyenne	104,4	108,5	140,2	171,4	76,7
Ecart-type	157,0	144,6	188,1	244,1	158,6
remboursements de transports					
Moyenne	336,0	430,3	583,1	526,8	119,8
Ecart-type	874,6	956,9	1008,3	1671,8	291,2
remboursements de LPP					
Moyenne	395,7	543,0	699,0	563,1	179,5
Ecart-type	911,0	1 064,3	1 232,2	1 069,8	493,4
remboursements des honoraires médicaux					
Moyenne	303,9	339,3	390,7	393,9	212,2
Ecart-type	230,7	280,4	304,2	339,3	181,6

Par type d'ALD, les montants diffèrent significativement.

Les patients en ALD 30 pour Alzheimer ont une moyenne de remboursement de médicaments spécifiques supérieure aux autres patients, par contre ils se situent en quatrième position pour les autres dépenses.

Les patients en ALD 30 pour « affection cérébrovasculaire » ont un montant de pharmacie hors médicaments spécifiques et surtout des dépenses pour des soins paramédicaux plus élevés. Leurs dépenses d'honoraires médicaux, de transports et de LPP sont supérieurs à celles des patients en ALD pour « Alzheimer ».

Les patients en ALD 30 pour « autres démences » ont une moyenne de remboursement supérieure à celle des patients en ALD « Alzheimer » pour les autres médicaments, les honoraires médicaux, les soins paramédicaux, les transports, la biologie et la LPP.

Les « autres ALD » ont des montants de pharmacie hors médicaments spécifiques significativement plus importants ainsi qu'en honoraires médicaux et en biologie.

Enfin, les patients non exonérés du ticket modérateur pour une ALD ont des montants remboursés faibles dans chaque poste.

IV.2.6 / Remboursements par type de bénéficiaire

- Remboursement par tranche d'âge

Tableau 32 : remboursements en € des bénéficiaires de médicaments spécifiques en 2005, par tranche d'âge et par poste

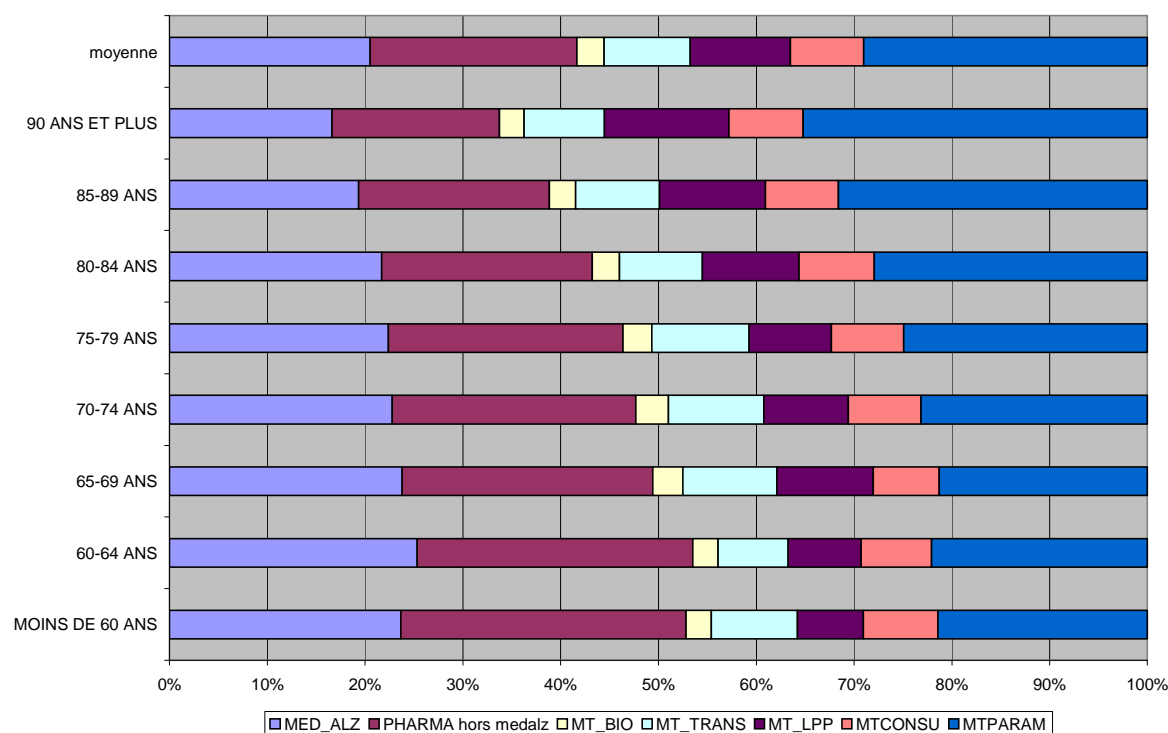
	≤ 60 ans	60-64 ans	65-69 ans	70-74 ans	75-79 ans	80-84 ans	85-89 ans	90 ans et plus
remboursements de médicaments spécifiques								
Moyenne	796,2	969,3	893,2	929,6	917,6	905,1	875,2	796,6
Ecart-type	751,0	749,5	669,5	647,9	633,8	614,1	583,1	546,5
remboursements de pharmacie								
Moyenne	1 777,5	2 047,1	1 856,0	1 947,4	1 902,9	1 805,6	1 758,4	1 617,3
Ecart-type	1 782,2	1 657,3	1 301,1	1 158,9	1 283,8	1 061,4	1 054,9	954,8
remboursements de biologie								
Moyenne	87,4	99,2	116,0	135,7	121,3	116,9	120,4	122,1
Ecart-type	109,3	144,8	235,1	227,6	178,8	181,8	172,9	194,3
remboursements de transports								
Moyenne	296,8	274,5	361,4	398,3	408,3	353,6	388,9	394,2
Ecart-type	747,2	618,7	1 122,4	1 319,9	1 766,0	899,1	922,0	668,3
remboursements de produits de la LPP								
Moyenne	225,9	286,4	370,0	352,8	345,9	414,4	490,9	611,0
Ecart-type	645,0	1 134,1	948,7	862,6	846,1	985,3	984,0	1 008,3
remboursements des honoraires médicaux								
Moyenne	256,8	275,3	252,6	304,0	302,3	321,3	336,0	364,3
Ecart-type	266,2	259,5	214,3	267,6	244,5	286,2	266,0	289,1
remboursements de paramédical								
Moyenne	721,4	845,0	800,5	944,3	1 023,6	1 166,7	1 430,8	1 688,3
Ecart-type	1 887,3	1 830,9	1 919,4	2 283,5	2 383,5	2 533,3	2 712,5	3 169,8

Les 85 ans et plus ont un montant de soins paramédicaux significativement supérieur aux classes d'âge plus jeunes.

Les 90 ans et plus ont des remboursements de médicaments spécifiques et globalement de pharmacie plus faibles, alors que leurs remboursements d'honoraires et de produits de la LPP sont significativement supérieurs à ceux des autres classes d'âge.

Les moins de 60 ans ont des montants de pharmacie spécifique et non spécifique inférieurs à ceux des autres classes.

Graph 4 : répartition des remboursements par pôle et par tranche d'âge



Ce graphique met en évidence l'augmentation de la part des dépenses de soins paramédicaux avec l'âge. à l'inverse, on constate la diminution de la part des médicaments spécifiques et autres.

- Remboursements par sexe

Tableau 33 : remboursements des bénéficiaires de médicaments spécifiques en 2005, par poste de remboursement et par sexe

	Homme	Femme
remboursements de médicaments spécifiques		
Moyenne	894,6	878,4
Ecart-type	620,4	601,9
Remboursements de pharmacie hors médicaments spécifiques		
Moyenne	1 064,3	821,2
Ecart-type	1 014,7	755,4
remboursements de biologie		
Moyenne	136,4	110,7
Ecart-type	219,5	162,0
remboursements de transports		
Moyenne	415,8	1 552,4
Ecart-type	359,3	756,8
remboursements de LPP		
Moyenne	452,5	435,9
Ecart-type	966,7	953,7
remboursements des honoraires médicaux		

Moyenne	323,4	324,5
Ecart-type	286,4	264,0
remboursements de paramédical		
Moyenne	1105,7	1338,2
Ecart-type	2524,1	2692,9

Le facteur sexe n'influe pas de façon significative sur les montants remboursés de médicaments spécifiques, par contre, il influe sur le montant des remboursements pour les postes de pharmacie hors médicaments spécifiques, de biologie, et de paramédical.

Néanmoins, le facteur âge étant fortement lié au facteur sexe, on considère que, à âge égal :

- les remboursements annuels moyens en pharmacie hors médicaments spécifiques et en biologie sont significativement plus élevés pour un homme que pour une femme entre 65 et 89 ans.
- les femmes consomment plus de soins paramédicaux, et ce de façon significative, entre 75 et 79 ans et entre 85 et 89 ans.

IV.2 7 / Discussion

- Les limites de l'étude

Il est difficile de comparer nos résultats aux données existantes sur les coûts des patients consommant des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer, du fait l'absence de données similaires publiées.

Pour l'étude des groupes géographiques, nous n'avons pas pu réaffecter les coûts des bénéficiaires de la caisse des PL Provinces.

L'étude ne prend pas en compte les données de dépenses hospitalières et d'hébergement (EHPAD), les premières n'étant pas fiables et les secondes non disponibles.

- Les coûts globaux

Les deux postes principaux de dépense ambulatoire sont, dans notre étude comme dans celle de la CNAMTS (64), la pharmacie et les soins paramédicaux. Les deux études diffèrent par le mode de sélection de la population d'étude, la CNAMTS ayant sélectionné les patients par l'ALD 15 et non, comme pour notre étude, par le médicament spécifique.

- Les variations entre les groupes géographiques dans notre étude

Les montants des médicaments spécifiques ne varient pas en fonction de données géographiques, par contre les différences sur certains postes, notamment sur les soins paramédicaux avec un écart Nord-Sud significatif peuvent être en rapport avec l'offre de soins plus importante dans le sud (65). L'âge moyen plus élevé conjugué à une précarité plus importante dans le sud de la France pourraient également expliquer ces disparités (63)

- Les affections de longue durée

La commission de la transparence sur l'EXELON Gélule 2001 révélait les conditions réelles d'utilisation du médicament selon le panel IMS-DOREMA. La répartition des prescriptions était dans 84,7% des cas pour maladie d'Alzheimer, dans 10,5% pour sénilité, démence, dysfonctionnement cérébral, et pour 2,3% pour syndromes extrapyramidaux et troubles de la motricité.

Nos résultats sont en faveur d'un élargissement des prescriptions à d'autres affections que la maladie d'Alzheimer. Toutefois, le biais de non-déclarations d'affections de longue durée pour des patients déjà exonérés pour une autre pathologie est à prendre en compte. Ces éléments seront précisés dans la partie « patient » de l'étude.

Médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer

**Etude des prescriptions
initiales et au long cours**





La Maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées constituent un problème majeur de santé publique tant en terme démographique, que médico-social et économique. Une amplification de ce problème est prévue d'ici 2020 dans le rapport sur la Maladie d'Alzheimer de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) enregistré à la Présidence de l'Assemblée Nationale le 6 juillet 2005 (1).

Cette problématique devient désormais un défi national dont les autorités du pays se sont saisies, notamment en élaborant diverses mesures :

- création de la Caisse Nationale Solidarité Autonomie par la Loi du 30 juin 2004
- objectif 63 de la Loi de Santé Publique du 9 août 2004 prévoyant « de limiter la perte d'autonomie des personnes atteintes de la Maladie d'Alzheimer et son retentissement sur leurs proches »
- Plan National Alzheimer 2004-2007 décliné dans les objectifs régionaux de santé publique, portés par les Conférences Régionales de Santé et les Groupements Régionaux de Santé Publique (2).

A l'heure actuelle, en dehors des protocoles d'essais, il existe deux classes thérapeutiques pour cette affection :

- d'une part, les anticholinestérasiques avec trois médicaments à ce jour (Donépézil ; Rivastigmine et Galantamine)
- d'autre part, les autres médicaments spécifiques du traitement de la Maladie d'Alzheimer avec comme unique molécule actuellement disponible, la Mémantine.

Les quatre médicaments qui ont obtenu l'AMM, à ce jour entraîneraient :

- un retard au déclin cognitif des patients
- une amélioration sur d'autres paramètres :
 - troubles du comportement
 - déclin fonctionnel
 - impression globale de changement
- un gain en terme de coûts induits possible par les conséquences de la maladie d'Alzheimer
- un retard à l'institutionnalisation probable

Par ailleurs, ces médicaments ont tous obtenus l'AMM sur des essais cliniques limités en durée (de 6 mois à 1 an maximum) (58) ; ils seraient efficaces pour 10 % à 20 % des cas traités (46) pour un coût mensuel de 100 € par patient (et presque le double s'ils sont associés entre eux). Le placebo serait efficace dans environ 10 % des cas (60).

La Caisse Nationale du RSI, en concertation avec le Comité Economique des Produits de Santé a diligenté cette étude avec comme objectif de connaître et d'analyser l'environnement des prescriptions des thérapeutiques médicamenteuses de la Maladie d'Alzheimer.

Une première partie de l'étude publiée par Lettre Réseau n° 2007/025 en mars 2007 était consacrée, d'une part aux associations des médicaments spécifiques (entre eux et avec les autres classes thérapeutiques), et d'autre part à la quantification des prestations remboursées associées aux médicaments de la Maladie d'Alzheimer.

L'objectif de cette deuxième partie est l'étude du profil des patients traités à partir de l'exploitation de deux questionnaires spécifiques adressés aux prescripteurs, l'un pour les patients nouvellement mis sous traitement et l'autre pour les patients anciennement traités.

Seront notamment recherchées les caractéristiques d'âge, de sexe, de stades de la maladie, de co-pathologies, l'adéquation des éléments du diagnostic positif au référentiel ANAES, la conformité des prescriptions au regard des dispositions de l'AMM et des Résumés des Caractéristiques des Produits, le suivi et les modalités de prise en charge des patients.

II. Objectifs



Les objectifs de l'étude étaient :

- De décrire deux types de populations traitées, selon qu'elles étaient en début de traitement ou en traitement au long cours de plus de 2 ans.
- D'évaluer d'éventuels écarts par rapport à la démarche diagnostique préconisée dans les référentiels publiés par la HAS, et ce pour la population en début de traitement.
- D'évaluer les modalités de suivi et de prise en charge des patients sous traitement au long cours.
- D'apprécier la conformité des prescriptions médicamenteuses au regard des indications et posologies validées par l'Autorisation de Mise sur le Marché.

III. Matériel et méthodes



III.1 / Populations

III.1.1 / Population des patients nouvellement traités

Il s'agissait des bénéficiaires du régime RSI, vivants ou décédés, pour lesquels étaient retrouvées deux délivrances d'au moins l'un des médicaments spécifiques de la M.A. (ARICEPT® ; EXELON® ; REMINYL® ; EBIXA®) dans la période des 6 derniers mois disponibles dans les bases de remboursement à la date du lancement de l'étude (2006). Pour chacun de ces bénéficiaires aucune prescription de l'un de ces quatre médicaments ne devait être retrouvée dans une période antérieure d'une durée d'un an.

III.1.2 / Population de patients traités au long cours depuis au moins 2 ans

Il s'agissait des bénéficiaires du régime RSI, vivants ou décédés, pour lesquels deux prescriptions d'au moins l'un des médicaments spécifiques de la M.A. (ARICEPT® ; EXELON® ; REMINYL® ; COGNEX ®; EBIXA ®,) étaient retrouvées dans les bases en 2006. Au moins une délivrance de l'un de ces cinq médicaments figurait en 2003 pour chacun des bénéficiaires dans les bases de données de remboursement du régime.

III.1.3/ CONSTITUTION DE L'ECHANTILLON

L'objectif était d'obtenir un échantillon de taille suffisante permettant une bonne précision des pourcentages exprimés dans l'étude. La taille a été fixée à 1000 bénéficiaires par type de population compte tenu d'un taux de non réponse attendu de 30 % et d'une précision fixée au risque alpha de 5%.

L'échantillon a été stratifié en fonction de la représentation des bénéficiaires de plus de 60 ans dans chacune des caisses de base du RSI.

Les populations ont été constituées par les Services Médicaux des caisses régionales, par requête sur système informationnel OCAPI, prenant en compte les critères ci-dessus énoncés et un tirage aléatoire.

III.2 / Recueil et saisie des informations

III.2.1 / Modalité d'obtention des données

Les données ont été obtenues :

- Par une requête sur système informationnel OCAPI lancée au sein de chaque Service Médical Régional.
- Par un questionnaire adressé au dernier prescripteur connu. A cet effet les services médicaux disposaient d'un questionnaire spécifique à chacune des populations étudiées. Le questionnaire était accompagné d'une lettre explicative et d'une enveloppe de retour pré affranchie.

En l'absence de réponse du médecin prescripteur, une relance téléphonique par le médecin conseil était prévue.

III.2.2 / Données recueillies

- Par les requêtes :

Concernant les assurés : l'identifiant INSEE, l'âge, le sexe, les affections sur liste ouvrant le bénéfice de l'exonération du ticket modérateur,

Concernant les prescripteurs : les caractéristiques du dernier prescripteur de médicaments spécifiques de la M.A. (nom, prénom, adresse, spécialité),

Concernant les médicaments : le dernier médicament prescrit dans la liste des 4 retenus pour l'étude.

- Par les questionnaires :

Les questionnaires figurent en annexes 1 et 2.

III.2.3 / Saisie des données

Chaque Service Médical Régional a procédé à l'importation directe des données issues des requêtes sous programme ACCESS®, selon une méthode fournie, puis à l'enrichissement de ces données par la saisie de celles issues des questionnaires retournés par les médecins prescripteurs.

Chaque Service Médical Régional a ensuite rendu anonymes les fichiers ainsi constitués, et les a transmis à la DSMN. Les fichiers reçus ont été fusionnés.

III.3 / Méthode d'analyse

III.3.1 / Référentiels et critères de jugement retenus

III.3.1.1 / Référentiels

III.3.1.1.1 / Démarche diagnostique

La démarche diagnostique a été analysée à partir des « Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer » diffusées par la HAS en février 2000 :

- démarche clinique

«L'examen doit comprendre une évaluation des fonctions cognitives. Il est recommandé d'effectuer cette évaluation de manière standardisée à l'aide du Mini Mental Status Examination (MMSE) (...) Le MMSE ne peut en aucun cas être utilisé seul comme test diagnostique d'une maladie d'Alzheimer. (...) s'il existe le moindre doute sur l'intégrité des fonctions cognitives ou des atypies dans la présentation clinique ou neuropsychologique, le patient doit être orienté vers une consultation spécialisée afin de réaliser un examen neuropsychologique et psychiatrique approfondi.»

- examens para cliniques

LA HAS recommande «... la prescription systématique d'un dosage de la Thyroïdostimuline (TSH), d'un hémogramme, d'un ionogramme sanguin (incluant une calcémie), et d'une glycémie (accord professionnel)

(...). Une imagerie cérébrale systématique est recommandée pour toute démence d'installation récente (accord professionnel) (...). Cet examen sera au mieux une imagerie par résonance magnétique nucléaire, à défaut une tomodensitométrie cérébrale en fonction de l'accessibilité à ces techniques (accord professionnel) (...) ».

III.3.1.1.2 / Mise sous traitement et son suivi

La mise sous traitement et son suivi ont été analysés selon les critères de l'AMM de chacun des médicaments concernés et les avis de la Commission de la transparence.

- Indication thérapeutique :

L'AMM des anticholinestérasiques indique : « Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. »

L'arrêté d'inscription précise, suivant ainsi l'avis de la Commission de la Transparence que « la seule indication thérapeutique ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement est : Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérées. Ces formes correspondent à des patients présentant un score >10 au MMSE et/ou un Clinical Dementia Rating (CDR) de niveau 1 ou 2. ». La prescription initiale et son renouvellement annuel sont réservés aux neurologues, aux psychiatres, aux gériatres, aux médecins titulaires de la capacité en gériatrie.

L'AMM d'EBIXA® indique "Traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer".

- Posologie initiale :

L'autorisation de mise sur le marché des 4 produits préconise une posologie initiale :

pour ARICEPT® : le traitement doit être instauré à la dose de 5 mg par jour,

pour REMINYL® : le traitement doit être instauré à 8 mg par jour (2 fois 4 mg),

pour EXELON® : le traitement doit être instauré à 3 mg par jour (2 fois 1,5 mg).

pour EBIXA® : le traitement doit être instauré à 5 mg par jour (2 fois 2,5 mg) pour atteindre en 4 semaines la dose d'entretien recommandée de 20 mg par jour.

- Suivi des patients :

Dans le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP) d' ARICEPT® et d'EXELON®, il est recommandé : «Le traitement d'entretien peut être poursuivi tant que le bénéfice existe pour le patient. En conséquence, le bénéfice clinique doit être réévalué de façon régulière. L'arrêt du traitement doit être envisagé lorsque l'effet thérapeutique disparaît.»

Concernant REMINYL, le RCP recommande : "Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par Galantamine. L'arrêt du traitement doit être envisagé lorsqu'il n'y a plus de preuve de l'effet thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement"

Les RCP précisent que le traitement par anticholinestérasiques ne doit être entrepris qu'à la condition de la présence d'un proche pouvant s'assurer régulièrement de la prise du médicament

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit d'EBIXA® on ne retrouve aucune notion de réévaluation ou de critère d'arrêt du traitement. En revanche "Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient".

III.3.1.2 / Critères de jugement retenus

III.3.1.2.1 / Démarche diagnostique

La démarche diagnostique était considérée conforme si les examens suivants avaient été réalisés :

- MMSE ou CDR,
- Hémogramme,
- Ionogramme,
- Glycémie,
- TSH,
- Calcémie,
- Imagerie médicale : IRM, scanner.

III.3.1.2.2/ Mise sous traitement

La mise sous traitement était considérée conforme si :

- la maladie d'Alzheimer était à forme légère ou modérée (CDR égal à 1 ou 2 et/ou $10 < MMSE < 26$) pour les anticholinestérasiques,
- la maladie d'Alzheimer était à forme modérée à sévère ($2 < MMSE < 15$) pour la mémantine
- les posologies initiales préconisées étaient respectées
- la prescription était initiée par un neurologue, un psychiatre, un gériatre ou un gérontologue.

Il n'a pas pu être retenu de critères de jugement pour l'étude du suivi des patients, en l'absence de référentiels suffisamment précis dans ce domaine

III.4 / Méthode statistique et outils utilisés

Les données ont été agrégées puis traitées sous Excel® et R®

Les tests utilisés ont été :

ANOVA paramétriques et non paramétriques

Khi deux

Régression logistique

III.5 / Autorisation CNIL

Conformément aux dispositions de l'article 63 de la loi du 06 janvier 1978, modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés la mise en œuvre des traitements informatiques des données nécessaires à cette étude à été autorisée par la CNIL le 18 août 2006 sous le numéro d'enregistrement 1178783.



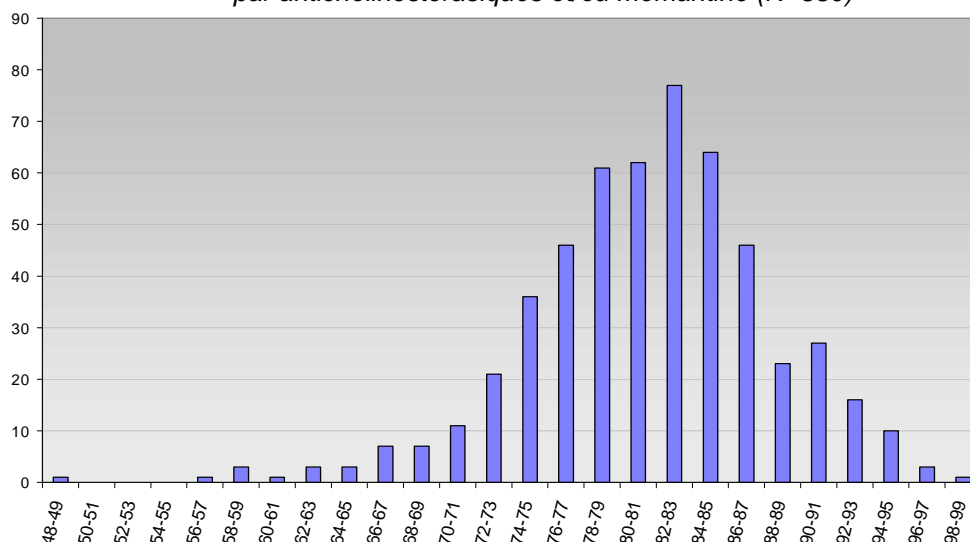
IV 1. Etude des patients nouvellement traités par anticholinestérasiques et/ou mémantine

IV.1.1 / La population

L'étude porte sur les patients nouvellement traités par des médicaments spécifiques (délivrance d'au moins 2 prescriptions dans les 6 derniers mois de l'année 2005 et pas de délivrance dans l'année antérieure) tirés au sort (530 questionnaires).

IV.1.1.1 / Age et sexe des patients

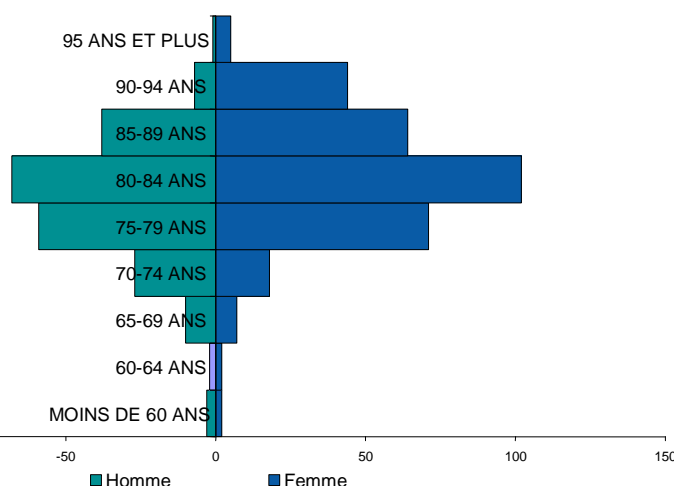
Figure 1 : âge des patients de l'échantillon des patients nouvellement traités par anticholinestérasiques et/ou mémantine (N=530)



L'âge moyen est de 81,1 ans (ET=6,8). La médiane est à 82 ans. La population est à majorité féminine (59,4 % de femmes, n=315). Les femmes sont plus nombreuses à partir de la tranche d'âge des 75-79 ans.

La montée en charge des primo-prescriptions s'observe à partir de 70 ans avec un pic à 82 ans.

Figure 2 : pyramide des âges de l'échantillon des patients nouvellement traités par anticholinestérasiques et/ou mémantine (N=530)



IV.1.1.2/ Affection de longue durée (ALD) et prise en charge à 100%

Tableau 1 : type de prise en charge des patients nouvellement traités par anticholinestérasique

Prise en charge	Effectif	Pourcentage
Maladie d'Alzheimer	188	35,5
Autre ALD	161	30,4
Pas d'ALD	115	21,7
Autre démences	52	9,8
Affection cérébro-vasculaire	14	2,6
Total	530	100,0

La pathologie qui ouvre droit à exonération du ticket modérateur selon le dossier de l'assurance maladie est dans 35,5% des cas une maladie d'Alzheimer et dans 9,8% une autre démence.

21,7% des patients ne sont pas exonérés du ticket modérateur au titre d'une affection de longue durée.

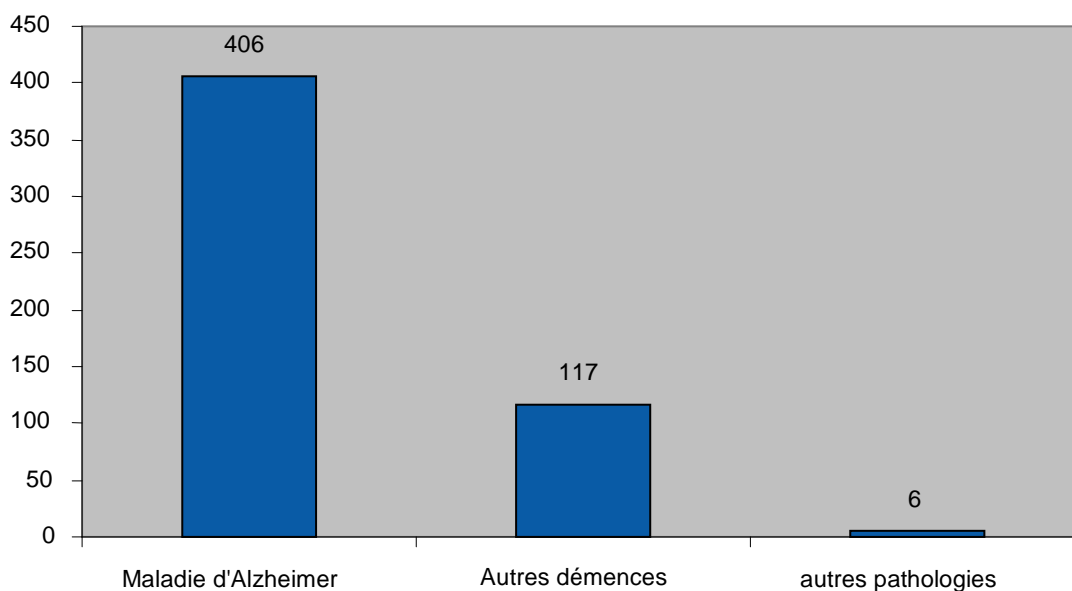
IV.1.1.3 / Spécialité du prescripteur interrogé

Dans 84,3% des cas c'est un omnipraticien et dans 13,2 % un neurologue.

Ces médecins ont rempli le questionnaire, ce sont leurs réponses qui sont analysées dans les chapitres suivants.

IV.1.2 / Le motif de la prescription des médicaments spécifiques

Figure 3 : motifs de prescription des patients nouvellement traités par anticholinestérasique et/ou mémantine (N=529)



La maladie d'alzheimer est le motif principal de la prescription de médicaments spécifiques, représentant 76,8% (IC=[73,2-80,4]) des motifs déclarés par le médecin prescripteur.

Les autres démences représentent 22,1 % des prescriptions et sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : détail des motifs de prescription classés « autre démence » des patients nouvellement traités par anticholinestérasiques et/ou mémantine (N=117)

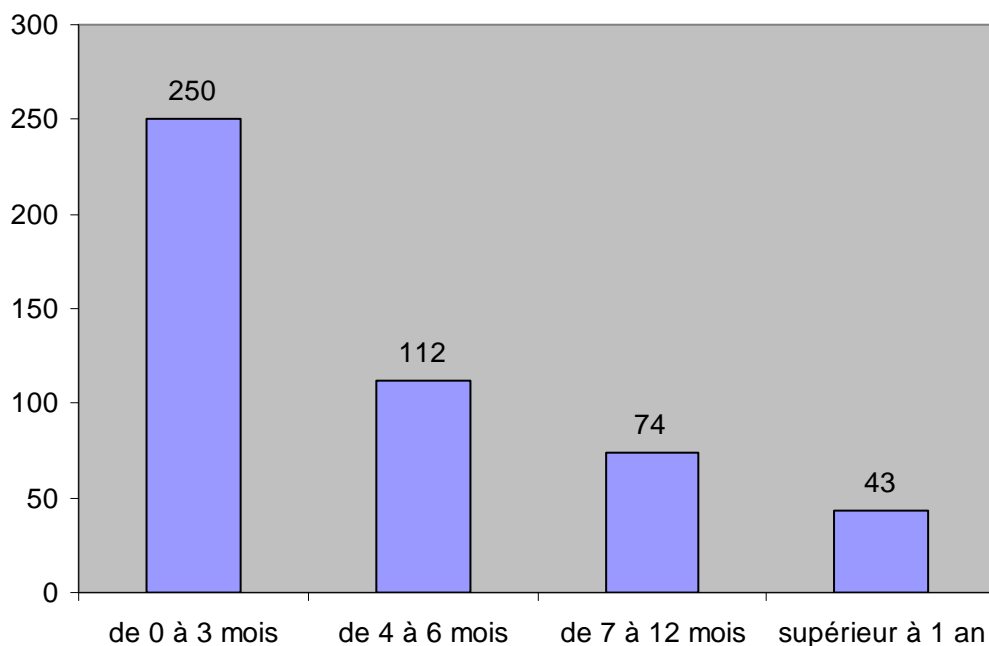
Autre démence en clair	Effectifs	Pourcentage
Démence mixte	37	31,6
Maladie à corps de Lewy	25	21,4
Démence vasculaire	26	22,2
Autre Démence NCA	10	8,5
Parkinson	6	5,1
Démence sénile	5	4,3
Démence frontale	4	3,4
NR	4	3,4
Total	117	100,0

Les pathologies démence mixte, maladie à corps de Lewy, démence vasculaire, autre démence NCA, démence sénile et démence frontale, non inscrites à l'AMM, représentent 20,2 % des motifs déclarés par le prescripteur.

IV.1.3/ DELAI ENTRE LE DIAGNOSTIC ET LA PREMIERE PRESCRIPTION

Sur les 479 fiches (soit 90,4%) renseignées, le délai entre le diagnostic initial et la première prescription d'anticholinestérasique et/ou mémantine est en moyenne de 6,5 mois, la médiane est à 3 mois.

Figure 4 : délai entre diagnostic initial et 1^{ère} prescription d'anticholinestérasique et/ou mémantine (N=479)



Pour 9,0 % (IC=[6,4-11,6]) des patients, le délai est supérieur à 12 mois.

IV.1.4 / Stade de la pathologie et tests réalisés à l'instauration du traitement

IV.1.4.1 / Stade selon le praticien interrogé

Le praticien devait évaluer le stade en fonction de ses propres critères de la maladie et répartir les patients en « léger », « modérément sévère » et « sévère ».

Parmi les réponses (N=510), 37,7% des patients étaient à un stade « léger » de la pathologie, 48,8 % à un stade « modérément sévère » et 18,4% à un stade jugé « sévère ».

IV.1.4.2 / Les tests

A l'instauration du traitement, 4,9% (IC=[3,1-6,7]) des bénéficiaires (n=26) n'ont eu ni MMSE ni autre test cognitif, ni test psychométrique.

IV.1.4.2.a / MMSE

Le MMSE a été réalisé à l'instauration du traitement dans 91,6 % (IC= [89,1-94,1]) des cas (N=491 fiches renseignées).

**Le score minimum est de 3 et le score maximum de 29.
La médiane des scores (382 fiches renseignées) est à 20.**

Tableau 3 : Répartition par stade associé au MMSE (N=530)
pour les patients nouvellement traités par anticholinestérasiques et/ou mémantine

MMSE	Effectifs	Pourcentage
> à 26	14	3,1
de 15 à 26	295	65,6
dont 20 à 26	200	44,4
15 à 19	95	21,1
de 10 à 14	57	12,7
de 3 à 9	16	3,6
NR	148	15,1
Total	530	100,0

Les patients pour lesquels un MMSE a bien été réalisé, mais le score non renseigné diffèrent significativement par l'âge (pour les non-réponses, les patients sont plus âgés).

Tableau 4 : stade de la maladie selon le prescripteur et stade selon le MMSE (score MMSE en classes)
pour les patients nouvellement traités par anticholinestérasiques et/ou mémantine (N=373)

Stade par le MT	MMSE par classe (stade)				Total
	> à 26	De 15 à 26	De 10 à 14	De 3 à 9	
Léger	10	106	3		119
Modérément sévère	4	151	31	5	191
Sévère		30	22	11	63
Total	14	287	56	16	373

Il apparaît que la perception par le médecin de la sévérité de la pathologie de son patient est plus importante que celle issue de l'évaluation par le seul MMSE initial. Ce décalage ne diffère pas significativement, que le praticien interrogé soit neurologue ou omnipraticien.

IV.1.4.2.b/ Autres tests cognitifs

Un autre test cognitif a été réalisé dans 51,7% (IC=[47,4-56,0]) des cas à l'instauration du traitement.

Parmi les « autres tests cognitifs » renseignés, le test de l'horloge est cité dans 27,0 % des cas et l'épreuve des 5 mots dans 21,9% des cas. Chacun des autres tests cités par les médecins interrogés sont effectués dans moins de 5 % des cas (MATTIS, Fluence verbale, S.I.B, etc.)

Les patients n'ayant pas de MMSE à l'instauration du traitement sont au nombre de 41, parmi eux seuls 13 bénéficiaires ont passé un autre test cognitif à l'instauration du traitement (31,7%).

IV.1.4.2.c / Tests d'autonomie

Selon le médecin interrogé, un test d'autonomie a été réalisé dans 21,7% des cas (IC=[18,2-25,2]).

Pour les tests d'autonomie cités, l'échelle IADL de Lawton représente 56,0% et le test Activities of Daily Living (ADL) 20 %.

IV.1.4.2.d / Tests psychométriques

Des tests psychométriques ont été réalisés chez 21,9% des patients (IC=[18,4-25,4]).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les neurologues et les médecins généralistes dans le recours à d'autres tests que le MMSE.

IV.1.5 / Examens paracliniques recommandés selon l'ANAES (février 2000)

IV.1.5.1 / Imagerie cérébrale

Une imagerie cérébrale est réalisée dans 85,8% des cas (IC=[82,8-88,8]).

Lorsqu'une imagerie est réalisée, l'IRM représente 13,8% de l'imagerie et le scanner 84,4%.

IV.1.5.2 / Bilans biologiques

Cinq examens sont préconisés :

- la TSH est réalisée dans 83,0 % des cas,
- l'ionogramme dans 87,2 % des cas,
- la glycémie dans 87,7 % des cas
- l'hémogramme dans 89,8 % des cas
- la calcémie dans 67,0 % des cas.

62,6% (IC=[58,5-66,7]) des patients ont effectué la totalité de ces 5 examens.

IV.1.5.3 / Bilan préconisé par les recommandations

A l'instauration du traitement

51,9% (IC=[47,7-56,1]) des patients ont bénéficié des 5 examens biologiques, de l'imagerie et d'un MMSE préconisés par l'ANAES.

IV.1.6/ Spécialité du prescripteur initial du traitement spécifique

Les premiers prescripteurs du traitement sont pour 59,8% des cas des neurologues, et pour 27,4% des gériatres.

La conformité du premier prescripteur par rapport à l'AMM est de 95,3% (IC=[93,5-97,1]).

Les médecins libéraux représentent 62,0 % des primo-prescripteurs (N=290).

IV.1.7 / Conformité de la prescription par rapport aux référentiels

IV.1.7.1 / Posologie initiale quotidienne

La posologie initiale quotidienne la plus fréquente est Donépézil 5 mg.

Les prescriptions d'emblée d'anticholinestérasiques et de mémantine en association représentent 1,9% (IC=[0,7-3,1]) des cas.

IV.1.7.2 / Posologie initiale suivant le type de médicament

IV.1.7.2.a / Donépézil

La prescription initiale de Donépézil est pour 86,4% (IC=[82,3-90,5]) des cas en conformité avec l'avis de la commission de transparence (RCP).

Dans 13,2% des cas, la prescription initiale comporte une posologie supérieure à la posologie initiale recommandée soit 5 mg de Donépézil.

Tableau 5 : Posologies initiales quotidiennes de Donépézil des patients nouvellement traités par anticholinestérasiques et/ou mémantine (N=272)

Posologie initiale quotidienne	Effectifs	Pourcentage
> 10 mg	3	1,1
> 5 mg et ≤10 mg	33	12,1
= 5 mg	235	86,4
Erreur de saisie	1	0,4
Total prescriptions de Donépézil	272	100,0

IV.1.7.2.b / Rivastigmine

Dans 62,6 % (IC=[53,4-71,8]) des cas, la prescription initiale comporte une posologie conforme à la posologie initiale recommandée (3 mg), et 21.5% (IC=[13.7-29.3]) sont en deçà des recommandations (3 mg).

Tableau 6 : Posologies initiales quotidiennes de Rivastigmine des patients nouvellement traités par anticholinestérasiques et/ou mémantine (N=107)

Posologie initiale quotidienne	Effectifs	Pourcentage
> 12mg	4	3,7
> 3 mg et ≤ 12mg	13	12,1
= à 3 mg	67	62,6
< 3 mg	23	21,5
Total prescriptions de Rivastigmine	107	100,0

IV.1.7.2.c / Galantamine

Dans 65,1% (IC=[54,8-75,3]) des cas les posologies sont conformes aux posologies initiales recommandées, et 24,1% (IC=[14.9-33.3]) sont en deçà des recommandations (8 mg).

Tableau 7 : Posologies initiales quotidiennes de Galantamine des patients nouvellement traités par anticholinestérasiques et/ou mémantine (N=83)

Posologie initiale quotidienne	Effectifs	Pourcentage
> 24 mg	1	1,2
> 8 mg et ≤ 24 mg	8	9,6
= 8 mg	54	65,1
< 8 mg	20	24,1
Total prescriptions de Galantamine	83	100,0

IV.1.7.2.d / Mémantine

Dans 35,1 % (IC=[22,7-47,5]) des cas, la prescription initiale comporte une posologie conforme à la posologie initiale recommandée (5 mg). Dans plus de la moitié des cas (59.6 %) la posologie initiale est, selon les médecins interrogés, supérieure à la posologie initiale recommandée.

Tableau 8 : Posologies initiales quotidiennes de Mémantine des patients nouvellement traités par anticholinestérasiques et/ou mémantine (N=57)

Posologie initiale quotidienne	Effectifs	Pourcentage
> 5 mg et ≤ 20 mg	34	59,6
= 5 mg	20	35,1
< 5 mg	3	5,3
Total prescriptions de Mémantine	57	100,0

IV.1.7.3 / Posologie quotidienne

La posologie la plus fréquente à la date à laquelle les praticiens ont répondu au questionnaire est de 10 mg de Donépézil (33,4% des prescriptions):

A cette date 3,0 % (IC=[1,5-4,5]) comportent des associations de médicaments spécifiques.

Les posologies dépassent la posologie d'entretien maximale recommandée dans ;

- 2,3% des prescriptions de Donépézil (10 mg).
- 2,8 % des prescriptions de Rivastigmine (12 mg).

Pour la Galantamine, dans 5 cas les posologies quotidiennes sont inférieures à la posologie initiale recommandée.

Pour la Mémantine, aucun patient n'a de posologie quotidienne supérieure à la posologie d'entretien maximale recommandée.

IV.1.7.4 / Stade du MMSE et prescription

IV.1.7.4.a/ Stade MMSE et anticholinestérasiques

Tableau 9 : stade MMSE des patients nouvellement traités par anticholinestérasiques associés ou non à la mémantine (N=329)

MMSE	Nombre de prescriptions d'anticholinestérasique	Pourcentage
inférieur à 10	9	2,7
supérieur ou égal à 10	320	97,3
Total	329	100,0

97,3% (IC=[95,5-99,1]) des prescriptions sont conformes aux recommandations des avis de la commission de la transparence.

IV.1.7.4.b / Stade MMSE et mémantine

Sur les 40 prescriptions de mémantine pour lesquelles on dispose du score MMSE, 18 sont prescrites pour des patients au stade léger.

IV.1.8 / Prescriptions associées

Un neuroleptique est associé à la prescription de médicaments spécifiques dans 12,3% (IC=[9,5-15,1]) des cas. Les motifs principaux de prescription de neuroleptiques, selon le prescripteur, sont l'agitation et les troubles du comportement.

Tableau 10 : stade de la pathologie et consommation de neuroleptiques, patients nouvellement traités par anticholinestérasiques et /ou mémantine (N = 486)

Stade	Consommation de neuroleptique (sauf non réponses)					
	Oui		Non		Total	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Léger	10	6,4	146	93,6	156	100,0
Modérément sévère	32	13,4	206	86,6	238	100,0
Sévère	21	22,8	71	77,2	92	100,0
Total	63	13,0	423	87,0	486	100,0

La répartition des consommateurs de neuroleptiques diffère significativement selon le stade de la pathologie ($p < 0.01$). Plus le stade est sévère, plus le patient est susceptible de se voir prescrire des neuroleptiques.

Un antidépresseur est associé à la prescription de médicaments spécifiques dans 37,2% des cas (IC=[33,1-41,3]).

Un antiagrégant plaquettaire est associé dans 34,7% des cas (IC=[30,6-38,8]).

Il en va de même pour les nootropes pour 11,5% des patients (IC=[8,8-14,2]).

Tableau 11 : stade de la pathologie et consommation de nootropes, patients nouvellement traités par anticholinestérasiques et /ou mémantine (N = 480)

Stade (sauf non-réponses)	Consommation de nootropes					
	Oui		Non		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Léger	23	14,7	133	85,3	156	100,0
Modérément sévère	34	14,4	202	85,6	236	100,0
Sévère	3	3,4	85	96,6	88	100,0
Total	60	12,5	420	87,5	480	100,0

La répartition des consommateurs de nootropes diffère significativement selon le stade de la pathologie ($p < 0.05$). Cette consommation est d'autant plus fréquente que le stade de la pathologie est léger.

Pour 17,9% (IC=[14,6-21,2]) des patients on retrouve une prescription de vasodilatateurs associée à une prescription de médicaments spécifiques.

Dans 18,7% (IC=[15,4-22,0]) des cas une prescription de statines est associée à celle de médicaments spécifiques.

Enfin 2,5% (IC=[1,2-3,8]) des patients ont une prescription de vitamine E associée à une prescription de médicaments spécifiques.

IV.1.9 / Pathologies associées

Les pathologies ayant des incidences sur la prescription de médicaments spécifiques ont été recherchées.

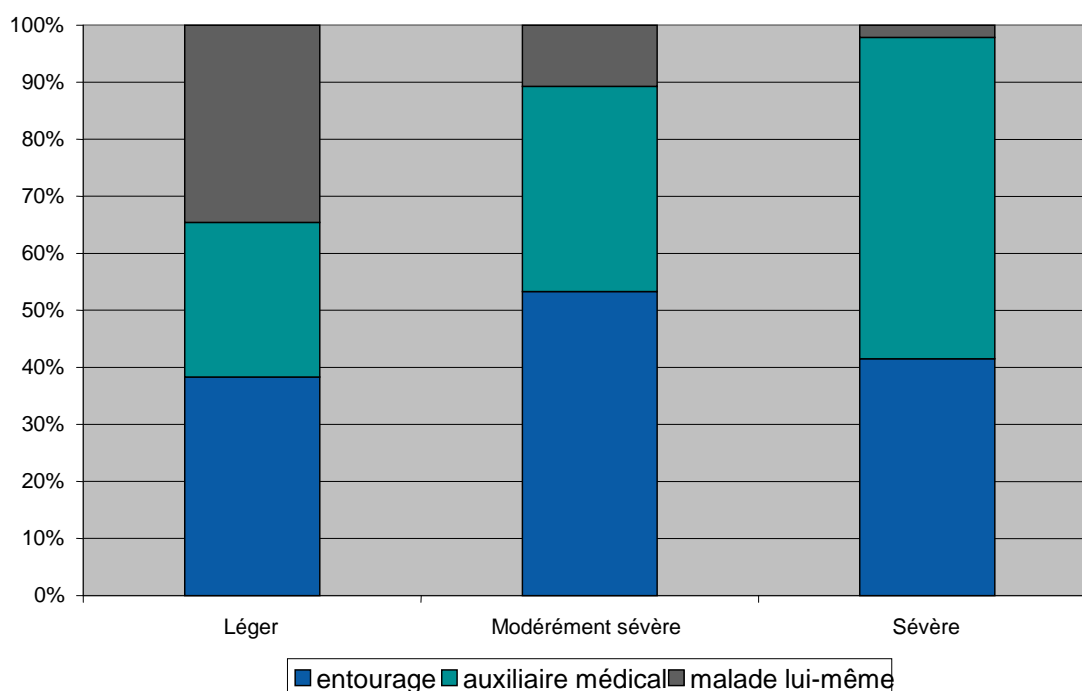
- 17,9% des patients ont des troubles du rythme cardiaque
- 6,8% ont une maladie de Parkinson
- 4,2% ont une maladie ulcéreuse gastrique
- 2,1 % des patients ont un asthme sévère
- 1,9 % ont une insuffisance respiratoire sévère
- 1,5% ont une insuffisance rénale chronique

Parmi les 95 patients porteurs de troubles du rythme, 73 ont une prescription d'anticholinestérasiques.

IV.1.10/ Modalités d'administration du traitement

Pour 44,9 % des patients, l'entourage administre le traitement, pour 28,9 % c'est un auxiliaire médical, et dans 16,4 % des cas, le malade prend lui-même ses médicaments.

Figure 5 : répartition des modalités d'administration selon le stade de la pathologie, patients nouvellement traités par anticholinestérasiques et/ou mémantine (N=498)



En fonction des stades déclarés, les 3 modalités d'administration (l'entourage, le malade lui-même ou l'auxiliaire) évoluent vers un renforcement des aides paramédicales plus la maladie est sévère.

IV.1.11 / Prises en charge associées

D'après les déclarations des prescripteurs, les recours à des prises en charge associées au traitement sont :

- Etablissement d'hospitalisation pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) : 16,0 %
- Soins infirmiers à domicile : 11,5%
- Centre de mémoire : 5,8%

- Hôpital de jour : 2,8%
- Réseau de santé : 2,1%
- CMRR : 1,1%
- HAD : 0,6%

6,8 % des patients nouvellement traités ont recours à un CMRR et/ou un CM (centre de mémoire)

Globalement, 64,5% (IC=[60,4-68,6]) des patients n'ont pas de prise en charge associée. 4,0% (n = 21) ont des prises en charge multiples.

IV.2 / Etude des patients traités depuis au moins 2 ans par anticholinestérasiques et/ou mémantine

IV.2.1 / Validité

Tableau 12 : fiches valides/non valides et motifs, patients traités depuis au moins 2 ans par anticholinestérasiques et /ou mémantine

Caractéristiques fiche	Effectifs	%
Valide	621	62,3
Non valide : refus du médecin	215	21,6
Non valide : médecin non joignable	119	11,9
Non valide : patient décédé	42	4,2
Total	997	100,0

62,3% du fichier est analysé ; en effet :

33,5% des médecins sont non joignables ou ont refusé de répondre,

4,2% des fiches concernent des patients décédés, ces fiches ne sont pas non plus analysées car présentent trop de non-réponses aux items de l'enquête.

Concernant la représentativité des répondants par rapport à l'échantillon global, il n'y a pas de différence significative entre le profil des répondants et celui des non-répondants (variables âge, sexe, spécialité du praticien interrogé, etc.)

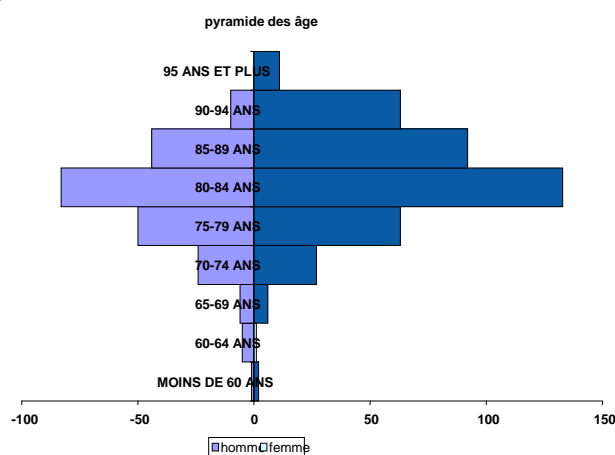
Cette analyse porte sur 621 questionnaires valides.

IV.2.2 / LA POPULATION

IV.2.2.1 / Age et sexe des bénéficiaires

L'âge moyen est de 82,2 ans avec une médiane à 83 ans. 64,1% des patients sont des femmes.

Figure 6 : pyramide des âges des patients traités depuis au moins 2 ans par anticholinestérasiques et/ou mémantine (N=621)



IV.2.2.2 / Spécialité du praticien interrogé

91,8% des médecins interrogés sont des omnipraticiens, 6,8 % des neurologues

IV.2.2.3 / Pathologie exonérée du ticket modérateur

La pathologie ouvrant droit à exonération du ticket modérateur selon le dossier de l'assurance maladie est dans 55,9% des cas une maladie d'Alzheimer et dans 17,1 % une autre démence.

12,4 % des patients ne sont pas exonérés du ticket modérateur et ne font pas l'objet d'une mise en longue maladie.

IV.2.3 / Motif de la prescription actuelle

Chez les patients traités depuis au moins 2 ans par anticholinestérasique ou mémantine, le motif de la dernière prescription en date est la maladie d'Alzheimer dans 91,3% (IC=[89,1-93,5]) des cas, et 8,4% d'autres démences (n=52, cf. annexe 7 tab.20).

A partir de cet item l'analyse porte sur 617 questionnaires valides.

IV.2.4 / Stade actuel de la maladie et tests réalisés

IV.2.4.1 / Stade actuel selon le praticien interrogé

Pour ces patients dont la mise sous traitement par médicament spécifique date de plus de 2 ans, le stade de la maladie est jugé « sévère » dans 48,5% des cas et « modérément sévère » dans 38,9% des cas.

IV.2.4.2 / Evaluation neuropsychologique

Une évaluation neuropsychologique a été réalisée dans les 12 derniers mois dans 70,2 % (IC=[66,6-73,8]) des cas. Ce test est réalisé à 59,3 % par un neurologue (ou neuropsychiatre), à 27,0% par un gériatre, et dans la majorité des cas il s'agissait d'un praticien libéral.

IV.2.4.3 / MMSE à l'instauration du traitement

79,4% (IC=[76,2-82,6]) des patients (N=490) ont bénéficié d'un MMSE à l'instauration du traitement.

Le score MMSE minimal est à 0, le maximum est à 29. La médiane des scores MMSE renseignés est à 20 (375 scores renseignés).

Tableau 13 : Score au MMSE à l'instauration du traitement, pour les patients traités depuis au moins 2 ans par anticholinestérasiques et /ou mémantine (N=490)

MMSE	Effectifs	Pourcentage
> à 26	19	3,9
De 15 à 26	277	56,5
Dont 20 à 26	175	35,7
15 à 19	102	20,8
de 10 à 14	56	11,4
de 3 à 9	20	4,1
< à 3	3	0,6
NR	115	23,5
Total	490	100,0

Il n'y a pas de différence significative entre les scores des MMSE à l'instauration du traitement de l'échantillon des patients traités depuis plus de 2 ans, et celui des patients nouvellement traités. Cette donnée est donc comparable à celle décrite pour les nouveaux patients.

IV.2.4.4 / MMSE de suivi réalisé (datant de moins de 12 mois)

49,3% des patients (N=304) ont bénéficié d'un MMSE de suivi dans les 12 derniers mois. La médiane du score est de 15. Le score MMSE minimal est à 0, le maximum est à 29.

Tableau 14 : scores au MMSE de suivi, par classe, pour les patients traités depuis au moins 2 ans par anticholinestérasiques et /ou mémantine (N=304)

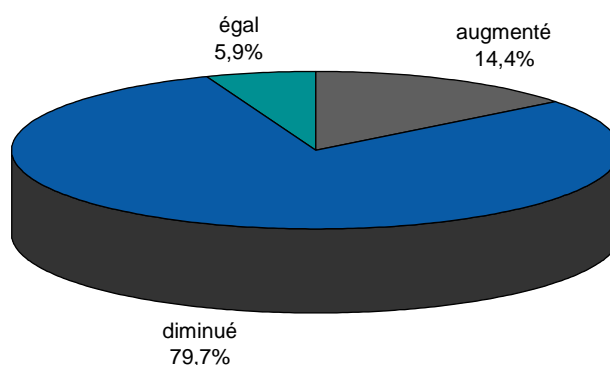
MMSE	Effectifs	Pourcentage
> à 26	4	1,3
De 15 à 26	133	43,8
Dont 20 à 26	56	18,4
15 à 19	77	25,3
de 10 à 14	61	20,1
de 3 à 9	36	11,8
de 0 à 2	14	4,6
NR	56	18,4
Total	304	100,0

IV.2.4.5 / Evolution entre les deux mesures du MMSE

L'information a pu être recueillie pour 184 bénéficiaires (score MMSE de départ + de suivi renseignés).

Une diminution du score MMSE est constatée dans 79,7% des cas, l'augmentation est le résultat obtenu dans 14,4% des cas.

Figure 7 : évolution entre MMSE à l'instauration du traitement et dernier MMSE de suivi, patients traités depuis au moins 2 ans par anticholinestérasiques et/ou mémantine (N=184)



Pour le tableau suivant, les dates d'évaluation des données cognitives par MMSE ont été prises en compte afin de ramener le nombre de points d'évolution du MMSE à une année.

Sur une année, l'évolution du MMSE se répartit en 60,9 % de patients à déclin lent (déclin de moins de 3 points du MMSE), 27,2 % de patients à déclin rapide (3 points et plus) et 12,0 % d'amélioration.

Tableau 15 : évolution annuelle du MMSE, patients traités depuis au moins 2 ans par anticholinestérasiques et /ou mémantine (N=184)

En classe	Effectifs	Pourcentage
Perte de 3 et +	50	27,2
Perte de 0 à 2	112	60,9
amélioration	22	12,0
Total	184	100,0

IV.2.4.6 / Autres tests (datant de moins de 12 mois)

15,1 % ont bénéficié d'un autre test cognitif que le MMSE dans les 12 derniers mois.
14,1% des patients ont bénéficié d'un bilan psychométrique de suivi dans les 12 derniers mois.

IV.2.5 / Posologie actuelle

IV.2.5.1 / Posologie actuelle quotidienne

La prescription sans association la plus fréquente est Donépézil 10mg par jour.

20,6% (n=127) des prescriptions sont des associations dont 125 sont des associations anticholinestérasique/mémantine.

La prescription associée la plus fréquente est Donépézil 10mg par jour associé à Mémantine 20 mg par jour avec 6,6% des prescriptions, suivi de Donépézil 10mg par jour associé à la Mémantine 10 mg par jour (1,8% des prescriptions).

IV.2.5.2 / Posologie actuelle selon le type de médicament

Dans 96,2% (IC=[94,1-98,3]) des cas, la prescription de Donépézil correspond à la posologie d'entretien recommandée.

Dans 3,5 % des cas (IC=[1,5-5,5]) les prescriptions de Donépézil dépassent la posologie d'entretien maximale recommandée (10 mg, RCP).

Dans 85,1% (IC=[77,9-92,3]) des cas, la posologie de Rivastigmine correspond à la posologie d'entretien recommandée. 2,1 % des prescriptions de Rivastigmine dépassent la posologie d'entretien maximale recommandée (12 mg, RCP). 12,8 % (IC=[6,0-19,6]) sont inférieures à la dose recommandée.

Dans 74,4% (IC=[66,9-81,9]) des cas, la posologie de Galantamine correspond à la posologie d'entretien recommandée (de 16 à 24 mg, RCP). Aucune posologie ne dépasse la posologie d'entretien maximale recommandée. En revanche, 25.6% (IC=[18.1-33.1]) des prescriptions ont une posologie inférieure à la dose recommandée.

Si l'on compare la fréquence des prescriptions conformes d'anticholinestérasiques, Donépézil est mieux utilisé que Rivastigmine et Galantamine (majoration du risque d'utilisation en sur ou sous dosage par rapport aux RCP de ces deux derniers).

Dans 62,7 % (IC=[55,3-70,0]) des cas, la posologie de Mémantine correspond à la posologie d'entretien recommandée.

On relève 4 posologies (2,4 %) de Mémantine supérieures à la posologie d'entretien maximale recommandée (RCP).

34,9 % (IC=[27,6-42,2]) des posologies sont inférieures à la posologie d'entretien recommandée (RCP).

IV.2.5.3 / Stade MMSE et prescription d'anticholinestérasiques

Tableau 16 : Score MMSE des patients traités par anticholinestérasiques associés ou non à la mémantine (N=167), traités depuis au moins 2 ans

MMSE (datant de moins de 12 mois)	Nb de prescriptions d'anticholinestérasiques	Pourcentage
inférieur à 10	25	15,0
supérieur ou égal à 10	142	85,0
Total	167	100,0

On constate que dans 15,0% des cas les anticholinestérasiques continuent à être prescrits alors que la maladie est à un stade sévère.

IV.2.5.4 / Circonstances de prescriptions d'associations

Le prescripteur a motivé la prescription d'une association en évoquant le (ou les) motif(s) suivant(s) (par ordre de fréquence décroissant) : l'aggravation clinique (motif évoqué dans 69,6 % des cas), la réponse insuffisante à la monothérapie (33,6 %), la réévaluation annuelle (19,2 %), l'existence de publications scientifiques (8,0 %).

La fréquence d'une bi-thérapie anticholinestérasique + mémantine est significativement plus importante chez les sujets au déclin cognitif rapide (3 points et plus de perte de MMSE sur un an cf. § IV.2.3.5).

IV.2.5.5 / Motif du maintien du traitement, en clair :

La réponse à cet item était laissée libre au médecin prescripteur.

L'analyse lexicale des réponses montre que les principaux motifs du maintien du traitement évoqués sont, par ordre décroissant :

- stabilisation du patient
- existence de troubles du comportement
- décision du neurologue
- maintien à domicile
- amélioration des troubles

IV.2.6 / Modalités d'administration du traitement

Les RCP précisent que le traitement par anticholinestérasiques ne doit être entrepris qu'à la condition de la présence d'un proche pouvant s'assurer régulièrement de la prise du médicament ; par mémantine qu'à la condition d'avoir l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins.

Dans 7,5% des cas l'administration du médicament est faite par le malade lui-même, par l'entourage dans 44,1% et par un auxiliaire médical dans 44,7% des cas. Pour la mémantine, ces résultats ne diffèrent pas significativement, il apparaît donc que la recommandation du RCP quant à l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins n'est pas strictement suivie.

IV.2.7 / Prescriptions associées actuelles

Dans 19,3 % des cas des neuroleptiques sont associés au traitement spécifique pour agitation, troubles du comportement, agressivité et/ou état délirant selon le prescripteur.

Autres associations médicamenteuses recensées :

- traitement antidépresseur dans 40,2 % des cas.
- médicaments antiagrégants pour 28,0 % des patients
- statines dans 15,9 % des cas
- vasodilatateurs dans 11,5 % des cas
- nootropes pour 7,8 % des patients
- vitamine E dans 2,9 % des cas

Les sujets en déclin rapide (3 points et plus de perte au MMSE sur un an §IV.2.3.5), ne consomment pas plus de neuroleptiques que l'ensemble des sujets.

IV.2.8 / Allocation Personnes Agées (APA)

52,0 % des patients bénéficient de l'APA. Parmi eux seuls 100 GIR sont connus et renseignés. Le Groupe Iso Ressource le plus fréquent est le groupe 2 suivi du groupe 1 (resp 30,0% et 27,0%, cf annexe 7 tab.21).

IV.2.9 / Autres modalités de soins et d'hébergement

IV.2.9.1 / Types de prise en charge associée

Dans 57,2% des cas, à la connaissance du médecin, le patient ne bénéficie d'aucune prise en charge.

23,8 % des patients sont en EHPAD. Dans l'échantillon constitué des patients pour lesquels on a pu déterminer l'évolution en terme de MMSE, les patients identifiés comme déclineurs rapides sont significativement plus nombreux ($p < 0,05$) à être en EHPAD.

4,1 % des patients traités depuis au moins 2 ans ont recours à un CMRR et/ou un CM (centre de mémoire).

10,9 % bénéficient de l'aide de Service de Soins Infirmiers à Domicile (SSIAD).

IV.2.9.2 / Hospitalisation en court séjour

Pour 12,2% des patients l'étude retrouve une hospitalisation en court séjour, en rapport avec l'affection motivant la prescription, dans les 12 derniers mois.



V.1 / Limites de l'étude

- Les questionnaires non valides des patients nouvellement traités diffèrent significativement par l'âge des patients : les questionnaires valides concernent des bénéficiaires plus jeunes d'un an et demi.
- L'autorisation de mise sur le marché des quatre médicaments concerne, à la période étudiée, la seule Maladie d'Alzheimer. L'AMM de la Rivastigmine a été étendue en 2006 à la démence de la Maladie de Parkinson. La « maladie de Parkinson » n'a donc pas été individualisée dans l'item concernant le motif de la prescription, ce qui conduit à une possible sous-évaluation de ce motif.

V.2 / Les apports de l'étude

Si notre étude confirme un certain nombre de points relevés dans d'autres études, notamment celle du Programme National Inter-Régime 2000-2001, (PNIR) (70) elle apporte les éléments supplémentaires suivants.

V.2.1 / En ce qui concerne les délais de mise sous traitement

Le rapport parlementaire de l'OPEPS (1) indique que le délai moyen estimé entre premiers symptômes et diagnostic, mentionné dans la littérature, est, en France, de 24 mois, soit le délai le plus long après la Grande Bretagne (32 mois). Cette sous détection initiale conjuguée au délai de mise sous traitement après diagnostic pourrait obérer le succès de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse qui n'a d'intérêt que précoce.

Dans notre étude, le délai entre le diagnostic et la mise sous traitement, pour la moitié de l'effectif patient, est inférieur ou égal à 3 mois

Par ailleurs, confirmant la perception satisfaisante de ce délai, nous notons que pour 68,7% des patients nouvellement traités la maladie est prise en charge à un stade léger (évalué sur le score MMSE), contre 40% dans le rapport de l'OPEPS.

Les patients paraissent donc, dans notre étude, traités le plus souvent de façon précoce, comme le préconisent les référentiels thérapeutiques (77 ; 82).

L'intérêt est donc de réduire le délai spécifique entre l'apparition des symptômes initiaux et la première consultation par une détection précoce des premiers désordres cognitifs.

L'âge de la consultation de prévention, prévue par la loi de Financement de Sécurité Sociale 2007, fixé à 70 ans, semble un âge pertinent pour la recherche de ces premiers symptômes de détérioration cognitive ; en effet, la figure 1 du chapitre « Résultats du fichier des patients nouvellement traités », montre que la montée en charge des primo-prescriptions s'accélère très nettement à partir de 70 ans.

V.2.2 / MMSE et suivi des patients traités depuis au moins 2 ans : notion de déclin rapide

Le RCP des anticholinestérasiques stipule que le bénéfice clinique doit être ré-évalué de façon régulière. Dans notre étude un MMSE de suivi n'est réalisé dans les 12 mois précédents que pour un patient sur deux. Un bilan neuro-psychologique a été réalisé dans les douze derniers mois pour 70,3% (IC=[66,6-73,8]) des patients.

Une revue de littérature colligeant six publications internationales (81) chiffre le déclin cognitif lié à l'évolution de la maladie de 1 à 2 points de MMSE par an. Le déclin rapide qui pourrait correspondre à la perte de 3 points et plus sur un an est lié à une démence sévère.

Dans notre étude la recherche des patients avec un déclin rapide a pu être effectuée uniquement sur les 184 malades pour lesquels nous disposons des dates et des scores de réalisation du MMSE initial et de suivi. Dans cet échantillon, 27,2% des patients sont des déclineurs rapides, c'est à dire présentent un déclin annuel de 3 points et plus. Cette proportion n'est pas généralisable à l'ensemble des patients traités depuis au moins 2 ans en raison de l'importance des non-réponses et de l'existence de patients non testés. Toutefois ces patients sont représentatifs des malades avec suivi cognitif. Chez ces patients « déclineurs rapides » on constate :

- Une fréquence plus importante de bithérapie anticholinestérasique/mémantine sans que l'on retrouve de référentiel à l'appui de cette association thérapeutique,
- Une utilisation de neuroleptiques comparable à celle de l'ensemble des sujets,
- Un hébergement plus fréquent en EHPAD,

Le motif du maintien du traitement le plus souvent évoqué par les prescripteurs de notre étude est la recherche de stabilisation de l'état.

Les essais cliniques relatifs aux traitements spécifiques de la Maladie d'Alzheimer ont porté essentiellement sur des données de traitement de 6 mois voire un an ; au-delà le bénéfice a finalement été extrapolé à partir de la seule évolution tendancielle, ce bénéfice reste donc hypothétique à long terme (Congrès « Maladie d'Alzheimer » ; Besançon ; 26 /11/06).

La question de l'utilité du maintien d'un traitement par ce type de médicaments chez des patients qui présentent un déclin rapide et paraissent non répondants à la thérapeutique peut se poser.

V.2.3 / AMM, posologies et RCP

V.2.3.1 / Médicaments spécifiques et conformité de leur prescription

- à la pathologie

Selon les indications de l'AMM actuelle (démences des maladies d' Alzheimer et de Parkinson), 22.1 % des prescriptions de médicaments spécifiques, à l'instauration du traitement, ne sont pas conformes aux indications des RCP.

Pour les patients traités depuis au moins 2 ans on constate 8.4% de prescriptions non conformes, au regard des doses d'entretien préconisées.

Dans l'étude PNIR (70) le pourcentage d'indications non conformes à l'AMM était de seulement 5.4%.

- au stade de la maladie

45 % des patients nouvellement traités par la mémantine sont des stades légers, et dans ces cas la prescription est donc non conforme à l'AMM.

Lorsque le stade est sévère, dans 15 % des cas les anticholinestérasiques continuent à être prescrits, alors qu'ils ne sont indiqués que dans les stades légers à modérément sévères.

V.2.3.2 / Posologies initiales recommandées pour les patients nouvellement traités

Nous observons que les posologies initiales varient en fonction du médicament spécifique .

Pour les anticholinestérasiques, le Donépézil est mieux prescrit que la Galantamine et la Rivastigmine, et ce de façon significative. Pour la Mémantine, on ne note que 35,1 % des prescriptions initiales conformes. Les posologies initiales de Mémantine sont très souvent supérieures aux posologies initiales recommandées.

Inversement, les prescriptions initiales de Galantamine sont presque une fois sur 4 (24,1 %) en deçà des prescriptions recommandées.

V.2.3.3 / Posologies quotidiennes d'entretien recommandées dans la population des patients traités depuis plus de 2 ans

Elles sont peu souvent dépassées.

On observe à l'inverse, des posologies inférieures aux posologies quotidiennes recommandées, : cela concerne 12,8 % des prescriptions de Rivastigmine, 25,6 % de Galantamine, et 34,9 % des prescriptions d'Ebixa. L'analyse des traitements par anticholinestérasiques montre une meilleure utilisation du Donépézil par rapport à celle de la Rivastigmine ou de la Galantamine, et ce de façon significative.

Pour les sous-dosages constatés de Rivastigmine et de Galantamine, ni l'âge ni les précautions d'emploi ne peuvent expliquer de tels usages, en revanche les multiples formes galéniques pourraient être une des explications de ce sous-dosage thérapeutique à 5 mg et 10 mg.

Le sous-dosage des traitements d'entretien, par rapport aux recommandations des RCP, pose le problème de l'utilité de ces prescriptions et du coût pour un bénéfice sans doute faible voire nul. Si l'on extrapole le coût total inutile d'EBIXA, à partir des dépenses remboursées pour ce médicament en 2005 (3 millions €), on obtient 1 millions € de prescriptions inutiles (au sens purement posologique de l'inutilité) pour le seul régime RSI.

V.2.4 / Associations entre elles des 2 classes de médicaments spécifiques du traitement de la Maladie d'Alzheimer

Elles sont fréquentes. Les prescriptions des patients traités depuis plus de 2 ans sont dans plus de 20,4 % des associations d'un anticholinestérasique et de Mémantine.

Les circonstances de prescriptions d'associations chez ces patients traités depuis plus de 2 ans, précisées par le dernier prescripteur, sont essentiellement l'aggravation clinique et une réponse insuffisante à la monothérapie.

Il n'existe pas à ce jour de référentiels scientifiques validés permettant de justifier ces associations qui relèvent de pratiques empiriques ou effectuées sur la base d'une publication isolée dans le JAMA en 2004 (12) et pas de *Evidence Based Medicine*.

V.2.5 / Médicaments spécifiques du traitement de la maladie d'Alzheimer et risque iatrogène

V.2.5.1 / Les effets secondaires cardiaques

Les effets secondaires cardiaques à type de bradychardie, syncopes voire torsades de pointe sont bien documentés pour les anticholinestérasiques, tout particulièrement pour la Galantamine .

Nous observons que 17,9 % des patients nouvellement traités par un médicament spécifique de la maladie d'Alzheimer présentent des troubles du rythme cardiaque préexistants. Pour plus des ¾ de ces patients porteurs de troubles du rythme, le médicament prescrit est un anticholinestérasique : il y a donc majoration du risque dysrythmique.

V.2.5.2 / Association aux neuroleptiques et aux antidépresseurs : (cf. 1ère partie de l'étude)

Les neuroleptiques et les antidépresseurs sont fréquemment retrouvés en association avec les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer, respectivement pour 19,3 % et 40,2 % des patients traités depuis plus de 2 ans.

L'association fréquente des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer à des neuroleptiques est explicable par la fréquence de troubles du comportement dans cette pathologie.

Cette association, peu recommandée (53 ; 87), n'est pas sans risque iatrogène puisque les anticholinestérasiques associés aux neuroleptiques exposent d'une part aux effets d'additions extra-pyramidaux (dystonies, dyskinésies, syndromes parkinsoniens, akathisies, dyskinésies tardives) et d'autre part à une surmortalité possible d'origine cardio-vasculaire (46).

Une augmentation de la mortalité a même été rapportée chez des patients dans plusieurs essais thérapeutiques avec la Galantamine (46) ; la cause a été, souvent, un accident vasculaire cérébral. Un risque accru d'accident vasculaire cérébral lors de l'utilisation concomitant d'ACE et de neuroleptiques n'est donc pas exclu (47).

Par ailleurs, les neuroleptiques classiques et même les antipsychotiques atypiques ont des propriétés anti-cholinergiques c'est à dire qu'ils aggravent le déficit cholinergique censé être corrigé par les Anticholinestérasiques. Ils contribuent à créer ou aggraver ce que certains ont appelé le « fardeau anticholinergique » (56). Ils « contribuent eux-même parfois à créer une confusion ou aggraver une démence et accélérer le déclin cognitif » (47). De plus les neuroleptiques peuvent abaisser le seuil convulsivant des patients (66).

Le rapport de l'OPEPS précise même : « les neuroleptiques ne doivent plus être utilisés dans la démence » (1).

V.2.6 / Recours aux prises en charge associées :

Pour la période étudiée, seuls 35,5 % des patients nouvellement traités et 42,8 % des patients traités depuis plus de deux ans bénéficient d'une prise en charge associée. Ces taux sont paradoxalement bas pour une maladie nécessitant, à ce jour, sans doute plus d'aides que de médicaments (85 ; 88).

Le « Plan Alzheimer » 2004-2007 (2) a été mené pour favoriser, notamment, l'accessibilité territoriale aux Centres Mémoire Ressources Recherche et aux Centres Mémoires ; il bénéficie de financements spécifiques (74).

Les nouveaux modes de prise en charge à visée de diagnostic ou de suivi (CMRR et/ou CM, accès par moins de 7 % des patients) sont peu utilisés. En fait ils sont en pleine montée en charge dans notre pays avec pour la plupart moins de cinq ans de mise en place.

V.2.7 / Bénéfice de l'APA chez les patients traités depuis plus de deux ans :

Un peu plus d'un patient sur deux (52 %) sont connus de leur médecin prescripteur pour être bénéficiaires de l'Allocation Personnalisée Autonomie (APA). Le Groupe Iso-Ressources (G.I.R.) n'est mentionné que pour 100 patients de ce fichier. Les GIR 1 et 2 sont les plus souvent retrouvés, respectivement, pour 37 % et 31 % de ces patients.

V. 3 / Les données confirmées par l'étude

V.3.1 / Spécialité du prescripteur initial

Elle est en conformité avec l'AMM et aux RCP **(6)** dans 97,3 % (le PNIR 2000-2001 **(70)** notait 94,6 %).

V.3.2 / Procédures diagnostiques et conformité au référentiel ANAES :

V.3.2.1 / Réalisation du MMSE

Le MMSE a été réalisé dans 91,6 % des cas de mise sous traitement spécifique. Le PNIR relevait un taux de MMSE (plus Clinical Dementia Rating) à 85,5 %. Cette évolution traduit l'appropriation progressive de ce test d'évaluation cognitive par les médecins.

V.3.2.2 / Bilan minimum préconisé par l'ANAES **(5)**

Ce bilan est réalisé pour environ un patient sur deux (51,9 %), il comporte à la fois cinq examens biologiques, l'imagerie et le MMSE à l'instauration du traitement. Ce taux progresse peu par rapport au PNIR **(70)** qui relevait 47,9 % de conformité globale de la démarche diagnostique.

A noter que la prise en compte, dans notre étude, de la réalisation des autres tests cognitifs que le MMSE et/ou de bilans psychométriques, ne modifie pas le résultat de cette conformité.

V.3.3/ Médicaments spécifiques et conformité de leur prescription au stade de la maladie :

Pour 97,3 % des patients nouvellement traités par des anticholinestérasiques, la prescription est en conformité avec les stades de la maladie prévus dans les avis de la Commission de la Transparence. Le PNIR **(70)** relevait un taux de conformité voisin puisque seuls 3,2 % des anticholinestérasiques étaient prescrits pour des patients dont les scores MMSE étaient inférieurs à 10 (stades sévères).

V.3.4 / Terrain vasculaire et maladie d'Alzheimer :

La fréquence importante de l'association des médicaments spécifiques aux anti-agrégants, aux vasodilatateurs et aux statines confirme les données de la littérature sur l'intrication possible de la maladie d'Alzheimer à des pathologies vasculaires ou à un terrain vasculaire pré-existant ou concomitant à la démence traitée **(57 ; 61)**. Le suivi de la cohorte dite des « Trois Cités » **(69)** a pour objectif d'éclairer la relation entre pathologies vasculaires et démences.

V.3.5 / Hospitalisation, en court séjour, dans les douze derniers mois du suivi, en rapport avec l'affection pour les patients traités depuis plus de 2 ans :

Elle est retrouvée pour 12,2 % des cas ce qui est comparable aux 10% environ du PNIR. Les hospitalisations pourraient être regardées comme un échec de la prise en charge du malade qui est plus une prise en charge de la dépendance (aides) qu'une prise en charge médicale stricto-sensu. Compte-tenu de la progressivité de la mise en place des structures et filières **(2)** ou des recommandations du rapport de l'OPEPS **(1)** publié en juillet 2005, la fréquence de ces hospitalisations paraît, à l'avenir, pouvoir diminuer.

VI. Perspectives et propositions d'actions



L'étude réalisée a permis de soulever dans son chapitre « Discussion » quelques interrogations relatives aux traitements médicamenteux spécifiques de la maladie d'Alzheimer.

Les propositions d'action pour améliorer la qualité et le niveau d'efficacité de la prescription des anticholinestérasiques et de la Mémantine concernent essentiellement deux axes :

- Faire évoluer les référentiels et recommandations afin d'optimiser les pratiques.
- Améliorer la détection précoce des troubles cognitifs, la qualité des démarches de diagnostic et de suivi ainsi que l'efficacité des prescriptions, par des actions de communication adaptées en direction des professionnels de santé et des patients.

VI.1 / Faire évoluer les référentiels et recommandations afin d'optimiser les pratiques

VI.1.1 / La démarche diagnostique ainsi que le suivi

La démarche diagnostique relève toujours des préconisations de l'ANAES qui datent de 2000, et mériterait d'être actualisée.

Comme le demandait déjà le PNIR (70) en 2003, elle pourrait être complétée de recommandations, en particulier relatives aux examens complémentaires, aux tests pour le diagnostic et le suivi.

VI.1.2 / Les indications thérapeutiques

Il serait utile que la commission de transparence s'intéresse aux élargissements constatés dans la pratique (démences à corps de Lewy, vasculaires, mixtes, frontales, etc.).

VI.1.3 / Les posologies d'entretien

Une définition des doses minimales d'entretien compatibles avec l'efficacité des traitements spécifiques est souhaitable.

VI.1.4 / L'indication des associations médicamenteuses

La revue de littérature effectuée n'a retrouvé qu'une publication favorable à l'association, parue dans le JAMA en 2004 (12), il serait souhaitable de préciser les indications à l'association anticholinestérasique/mémantine.

VI.1.5 / Les critères d'arrêt d'un traitement spécifique

La problématique de l'arrêt du traitement spécifique doit être posée et nécessite, là aussi, un positionnement de l'H.A.S. sur les critères à prendre en compte pour mettre fin au traitement.

VI.2 / Améliorer la détection précoce des troubles cognitifs, la qualité des démarches de diagnostic et de suivi ainsi que l'efficacité des prescriptions, par des actions de communication adaptées en direction des professionnels de santé et des patients

VI.2.1 / Promouvoir la détection précoce des détériorations cognitives, les traitements médicamenteux spécifiques de la maladie d'Alzheimer étant d'autant plus efficaces qu'ils sont administrés précocement dans la maladie (1; 77 ; 82).

La future consultation de prévention prévue par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2007, à l'âge de 70 ans constitue déjà un premier pas dans cet axe.

VI.2.2 / Promouvoir l'accès aux nouvelles structures spécialisées comme les Centres Mémoires (CM) et les Centres Mémoires Ressources Recherche (CMRR)

VI.2.3 / Prévenir la iatrogénie médicamenteuse liée aux associations médicamenteuses à risque

Ces associations, qui ont fait l'objet d'un examen détaillé, en mars 2007, dans la première partie de l'étude, concernent essentiellement les médicaments bradycardisants, les neuroleptiques, les anti-dépresseurs ainsi que tous les médicaments susceptibles d'induire une diminution du capital cholinergique (dépréciation en cause dans la démence d'Alzheimer).



1 - Rapport au Parlement sur la Maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (Assemblée Nationale : n° 2454 ; Sénat : n° 466). Madame Cécile GALLEZ, Députée ; Présidence de l'Assemblée Nationale : 06/07/2005. Site de consultation : <http://www.assembleenationale.net/12/pdf/rap-off/i2454.pdf>

2 - Plan Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées 2004-2007 : 10 objectifs pour améliorer la qualité de vie des malades et leurs proches : Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille

3 - Mise en œuvre du programme d'actions pour les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées :
Circulaire DHOS/02/DGS/SD5D/DGAS/SD2C/DSS/1A/2002/122 du 16 avril 2002

4 - Application du Plan Alzheimer et maladies apparentées 2004-2007 : circulaire N°DGS/SD5D/DHOS/02/DGAS/SD2C/2005/172 du 30 mars 20 05.

5 - Recommandations pratiques pour le diagnostic de la Maladie d'Alzheimer. **ANAES**. Février 2000

6 - Résumés des Caractéristiques des Produits : ARICEPT ; EXELON ; REMINYL ; EBIXA. **Dictionnaire Vidal 2006**. Edition VIDAL

7 - Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques **AFSSAPS** :
ARICEPT® ; EXELON® ; REMINYL® ; COGNEX® ; EBIXA®

8 - Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF Prévalence de la démence et de la Maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID ; **Rev Neurol (Paris)** 2003 ; 159 : 4, 405-411

9 - *Bulletin bibliographique critique sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés ; Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement ; INSERM U593 ; Université Victor Segalen, Bordeaux 2, France.*

Archivage internet : <https://www.isped.u-bordeaux2.fr> ; lien : [Bibliodémences](#)

10 - Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doocy R, Ferris S. et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. **New England Journal of Medicine**. June 2005 9 ; 352 (23) : 2379 – 2388

11 - **British Medical Journal** du 06/08/05, volume 331, n°7512 P 3216323

12 -Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil : a randomized controlled trial. **JAMA** 2004 ; 291 (3) : 317-324

13 - Loveman E. Eppraisal Consultation Document : Alzheimer's disease – donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine (review). Londres : **NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE**, 2005

14 - Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, et al. Mémantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**. 2003;348 (14) : 1333-1341

15 - Rogers SL, Doocy RS, Pratt RD, Ieni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease : final analysis of a US multicentre open-label study. **Eur Neuropsychopharmacol** 2000 ; 10 (3) : 195-203.

- 16 - Joahnnsen P. Long-term cholinesterase inhibitor treatment of Alzheimer's disease. **CNS Drugs** 2004;18(12):757-768
- 17 - Berr C., Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer : chiffres clés et pistes de prévention **La Revue de Gériatrie**, supplément A au tome 28, n°4 AVRIL 2003
- 18 - Dartigues JF, Berr CI, Helmer C, Letenneur L, épidémiologie de la maladie d'Alzheimer **Médecine/sciences** 2002 ; 18 : 737 – 43
- 19 - Sellal Fr, Nieoullon A, Michel G, Michel BF, Lacomblez L, Geerts H, Delini-Stula A, Bentué-Ferrer D, Bordet R, Allain H Pharmacologie de la maladie d'Alzheimer : vision du futur. **Thérapie** 2005 Mar-Avr : 60 (2) : 89-107
- 20 - Bordet R ; Maladie d'Alzheimer : au-delà de la seule hypothèse cholinergique – Autres systèmes de neurotransmission et modulation des récepteurs nicotiques **La Lettre du Pharmacologue** – Volume 17 – n°1 – janvier-février 2003.
- 21 - Mise au point AFSSAPS : Prévenir les effets néfastes des médicaments chez le sujet âgé ; **Concours Médical** – 14/12/2005 – Tome 127-39 : 2241-2250
- 22 - Pancrazi M.P., Métails P. Diagnostic de démence de type Alzheimer chez un sujet âgé. **La Revue de Gériatrie**, 2003 ; 28 (8) : 673-682
- 23 - Pariel-Madjlessi S., Larcher V., Pouillon M., Belmin J. Diagnostic et évaluation cognitive de la maladie d'Alzheimer en consultation spécialisée. **La Revue de Gériatrie**, 2002 ; 27 (10) : 866-868.
- 24 - Diagnostic d'une démence dégénérative débutante, Felician O., Khalil R., serv. neurologie et neuropsychologie, CHU de la Timone, Marseille – **Le Concours Médical** 9/11/2005 – Tome 127-34-1899-1902
- 25 - Ousset P.J, Vellas B., Messina J., Hartman R., Cicin6Sain A., Anand R., Veach J. Aspects multi-dimensionnels du bénéfice thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer : Etude des corrélations entre les activités de la vie quotidienne et les fonctions cognitives chez les patients traités par Rivastigmine – **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** – Edition SERDI - Vol 5 :199.
- 26 - Kumar V., Lane R. : double inhibition de la Cholinestérase dans la Maladie d'Alzheimer :une mise au point sur l'Exelon® (Rivastigmine) – Une mise au point sur l'Exelon® (Rivastigmine) - **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** – Edition SERDI – **Volume 7 : 232-240.**
- 27 - Libalu R. : Table Ronde IV : Maladie d'Alzheimer : approche thérapeutique innovante **Rev Neurol** (Paris) 2003 ; 159, 10 pt 2 : 5S18-5S20
- 28 - Marcusson J., Schwalen S. : Les personnes âgées de plus de 80 ans présentant une démence de type Alzheimer (formes légères à modérément sévères) maintiennent leurs fonctions cognitives avec un traitement par Galantamine - **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** - Edition SERDI - Vol 7 : 273-278
- 29 - Checler F., Robert P., Petit A. : Les inhibiteurs des sécrétases sont-ils des médicaments potentiels dans le traitement de la Maladie d'Alzheimer ? – **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** - Edition SERDI - Vol 6 : 209-213
- 30 - Ousset P.J., Reynish E., Andrieu S., Vellas B. : Inserm U558 – **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** - Edition SERDI – Volume 6 : 234-239
- 31 - Feldman H., Gauthier S., Hecker J., Vellas B., Subbiah P., Whalen E., Emir B. : Etude de l'efficacité et de la sécurité d'emploi du Donepezil chez des patients présentant une Maladie d'Alzheimer modérée à sévère – **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** - Edition SERDI - Vol 6 :240-246
- 32 - Nourhashémi F. : Donepezil et Maladie d'Alzheimer : des stades les plus précoces aux Stades les plus évolués, synthèse des données récentes - **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** - Edition SERDI - Vol 10 : 262-270

- 33 - Lechowski L. : La Rivastigmine Nouvelles Perspectives - **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** - Edition SERDI - Vol 10 : 287-295
- 34 - Lechowski L. : Le Donepezil, recherche et pratique - **Maladie d'Alzheimer et déclin Cognitif** - Edition SERDI - Vol 7 : 261-265
- 35 - Truyen L. : Bénéfices à long terme de la Galantamine dans la Maladie d'Alzheimer - **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** - Edition SERDI - Vol 6 : 263-269
- 36 - Bourin M., Ripoll N., Dailly E. : Récepteurs nicotiques et Maladie d'Alzheimer – **Current Medical Research and opinion**, Vol 19, N°3, 2003, 169-177.
- 37 – Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2003;348(14):1333-1341
- 38 - Petersen Ronald C., Ph.D., MD, Thomas Ronald G, Ph.D., Grundman M., MD, MPH, Bennett D., M.D., Doody R., M.D., Steven Ferris, Ph.D., Douglas Galasko, M.D., Jin S., M.D., M.P.H., Kaye J., M.D., Levey A. M.D., Ph.D., Pfeiffer E., M.D., Sano M., Ph.D., Van Dyck C.GH., M.D., Thal L., M.D. for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Group – **New England Journal of Medicine** – Vol 352 N°23 – June 9,2005
- 39 - Mohs R.C., Doody R.S., Morris JC, Ieni J.R., Rogers S.L., Perdomo C.A., Pratt R.D. : Le maintien des capacités fonctionnelles dans la Maladie d'Alzheimer : résultats sur un an de suivi, d'une étude avec Donepezil contre placebo - **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** - Edition SERDI - Vol 6 : 221.
- 40 - Dumont C., Cornette P. : Actualités à propos de la Mémantine dans la Maladie d'Alzheimer - **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** - Edition SERDI - Vol 10 : 279-284
- 41 - Feldman H.H., Van Baelen B., Kavanagh S. : Effet de la Galantamine sur les activités de la vie quotidienne dans la Maladie d'Alzheimer : évidence à partir de 6 études randomisées en double aveugle versus placebo - **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** - Edition SERDI - Vol 10 : 273-278
- 42 - Dumont CH., Swine CH., Nourhashémi F. : La Mémantine dans la Maladie d'Alzheimer modérément sévère à sévère - **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** - Edition SERDI - Vol 7 : 266-272
- 43 - Burns A., Ballard C., Banerjee S., Calabrese P., De Deyn P.P., Grossberg G., Jones R., Sandman PO, Selmes J., Vellas B., Waldemar G., Wilcock G., Winblad B., Zaudig M. **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** - Edition SERDI - Vol 10 : 243-259
- 44 - Truyen L. : un résumé des études cliniques sur la Galantamine - **Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif** - Edition SERDI - Vol 5 : 191-196
- 45 - Masse I., Bordet R., Deplanque D., Al Khedy A., Richard F, Libersa C. et Pasquier F. – **J Neurol Neurosurg Neuro-psychiatry** – 2005 ; 76 : 1624-1626, et éditorial p 1611
- 46 - « Maladie d'Alzheimer : gare aux interactions avec les anticholinestérasiques » **Rev Prescrire** 2006 ; 26(269) ;111-115
- 47 - Interactions Médicamenteuses-Comprendre et Décider **supplément Prescrire** - Edition 2006 n°270
- 48 - André Chagnon. Intérêt du Donépézil au stade sévère de la Maladie d'Alzheimer **Le Concours Médical** Tome 128-27/28 du 15/09/06
- 49 - Winblad B, Kilander L, Erikson S et al I (CHRU Strasbourg)
Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease : double-blind, parallel-group, placebo-controlled study **Lancet** 2006 ;367 : 1057-1065
- 50 - Ihaka R. & Gentleman R. 1996. R: a language for data analysis and graphics. **Journal of Computational and Graphical Statistics** 5 : 299–314.

- 51 - Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, Allegri RF, Comesana-Diaz E. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. Amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. **Psychosomatics** 1997 ;38(3) : 246-252
- 52 - Katona CL, Hunter BN, Bray J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. **Int J Geriatr Psychiatry** 1998 ;13(2) : 100-108
- 53 - Ballard C, Cream J. Drugs used to relieve behavioral symptoms in people with dementia, or an unacceptable chemical cosh ? **International Psychogeriatrics** 2005 ;17(1) :4-12
- 54 - Jeste DV, Lacro JP, Bailey A, Rockwell E, Harris MJ, Caligiuri MP. Lower incidence of tardive dyskinesia with risperidone compared with haloperidol in older patients. **Journal of the American Geriatrics Society** 1999 ;47() :716-719
- 55 - Michel JM, Sellal Fr., Etiologie non démentielle des troubles de la mémoire. **Le Concours Médical** – Tome 128-11 – 488
- 56 - Joncas M, B Pharm. M SC., Cité de la Santé de Laval. Effets indésirables anticholinergiques des médicaments chez la personne âgée **Québec Pharmacie** vol.52,n7 juillet-août 2005
- 57 - Ankri J., Groupe hospitalier Sainte-Périne, Paris, Epidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer – **BEH** n°5-6/2006 : 41-43
- 58 - Pradelles SV, Ankri J. Maladie d'Alzheimer : les médicaments et le suivi **Médecine** 2006 vol.2 n°7 :297-301
- 59 - Mémantine (Ebixa) ; une évaluation médiocre et un intérêt incertain dans la maladie d'Alzheimer **Prescrire** juillet août 2003 – Tome 23 n°241 : 485-488
- 60 - Les anti-cholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer. **Prescrire** juillet août 2003 – Tome 23 n° 241 : 534-536
- 61 - De La Torre JC. Alzheimer disease as a Vascular disorder. Nosological evidence. **Stroke** 2002 ; 33 :1152-62 –
- 62 - Communiqués du National Institute of Clinical Excellence (**NICE**) ; 11 octobre 2006
- 63 - Adje B. et Nauze-Fichet E. avec la collaboration de Raynaud Ph. La répartition géographique des allocataires de minima sociaux fin 2005 – **DRESS** – N°528 oct 2006
- 64 - « Coût des trente affections de Longue Durée par l'Assurance Maladie »
– Points de Repère – **CNAMTS** n°3 – octobre 2006
- 65 - Analyse des disparités interrégionales de dépenses de santé – **DRESS** - Collection études ; n°2 juillet 2000
- 66 - Anticholinestérasiques : tremblements et aggravation de symptômes parkinsoniens **Prescrire** ; Décembre 2006 - Tome 26 n°278 : page 824
- 67 - Rivastigmine Démence et Maladie de Parkinson : non merci !. **Prescrire** ; décembre 2006 -Tome 26 n°278 : page 809
- 68 - Patients ayant une Maladie d'Alzheimer. **Prescrire** ; décembre 2006 -Tome 26 n°278 : page 121
- 69 - Alperovitch A , Dartigues JF , Ritchie K ,Tsourio C , Mazoyer B ,Amouyel P , Ducimetière P , et le Groupe 3C . L'étude des 3 cités: relation entre pathologie vasculaire et démence. **Revue Médicale de l'Assurance Maladie**; 2006 ; 37 (2) : 117-124

- 70 - Prescription des anti-cholinestérasiques dans la Maladie d'Alzheimer – **Etude PNIR 2000-2001** – CNAMTS – CANAM – MSA – juin 2003
- 71 - Le « Mini Mental Status Examination » : brève revue de la littérature – **Médecine** – décembre 2006 : 462-464
- 72 - Enrichir sa panoplie thérapeutique – bilan de l'année 2006 - **Prescrire** n°297- juin 2007 - Tome 27 : 38-39
- 73 - Repérer le Mild Cognitive Impairment, Prédicatif de la Maladie d'Alzheimer ? – **Le Concours Médical** ; 23 janvier 2007 - tome 129 : 65-73
- 74 - DHOS. Campagne tarifaire 2007 des établissements de santé, circulaire DHOS/F2/F3/F1/DSS/1A /n°2007/74 du 21 février 2007
- 75 - REMINYL® (galantamine bromhydrate) – Informations importantes sur la sécurité d'emploi liées aux résultats finaux d'études cliniques menées dans les troubles cognitifs légers (MCI) – Lettre laboratoire Janssen-Cilag – 21 octobre 2005
- 76 - Girard J-F, Canestri Ana, La maladie d'Alzheimer ; septembre 2000. URL. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/htm/actua/Alzheimer/sommaire.htm>
- 77 - Bazin N, Fremont P. Démence d'Alzheimer : le diagnostic précoce a-t-il un intérêt ? Presse Med 2000 ; 29 : 871-875
- 78 - Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Cité le 19 novembre 2003 ; disponible sur : URL. Disponible sur : <http://agmed.sante.gouv.fr>
- 79 - Rigaud AS. Maladie d'Alzheimer. **Rev Prat.** 2002 ; 592 : 1661-70
- 80 - Pasquier F, Richard F, Lebert F ; Natural history of frontotemporal dementia : comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004 ; 17 (4) : 253-257
- 81 - Démences à évolution rapide : De quoi parle-t-on . Approche nosologique
Professeur Jouanny P CMRR, service médecine gériatrique CHU de Rennes. Disponible sur : <http://www.gerosante.fr/IMG/pdf/jouanny2.pdf>
- 82 - Amouyal-Barkate K, Voisin T, Andrieu S, Nourhashemi F, Vellas B. Alzheimer, diagnostic précoce et thérapeutiques. **Soins Gériatol.** 2002 ; 36 : 14-21
- 83 - Gallois P, Vallée JP, Le Noc Y.. Diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer : comment et pourquoi ? **Médecine** - mars 2007 ; 118-122
- 84 - Gisserot H, Tichoux C, Tricot Ch., France. Ministère du travail et des affaires sociales ; France. Secrétariat d'Etat à la santé et à la sécurité sociale Paris ; Ministère du travail et des affaires sociales ; 1997. **Pour une politique globale de la famille : rapport.** Disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/974071690/index.shtml>
- 85 - Gallois P, Vallée J.P, Le Noc Y. Maladie d'Alzheimer : le patient, sa famille, son médecin. **Médecine** – avril 2007 ; 167-172
- 86 - Plan d'Amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques ; Ministère de la santé et des Solidarités ; Plan présenté par Philippe BAS, Ministre de la Santé et des Solidarités ; 24 avril 2007.
Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/qualite_maladies_chroniques/actes.pdf

87 - Personnes âgées démentes : moins de neuroleptiques. **Prescrire**. Avril 2007.
Tome 27 ; n°282 ; 293

88 - Alzheimer : des soins, pas des médicaments. **Prescrire**. Septembre 2005.
Tome 25 ; n°264 ; 631

89 – Carcaillon L, Peres K, Péré J, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Fast cognitive decline at the time of dementia diagnosis : a major prognosis factor for survival in the community. **Dement Geriatr Cogn Disord** 2007 ;23 :339-345.

90 - Helmer C, Andrieu S, Peres K, Orgogozo JM, Vellas B, Dartigues JF. Predictive value of 6-month decline in ADAS-cog for survival without severe Alzheimer's disease. **Dement Geriatr Cogn Disord** 2007;23(3):168-74.



ANNEXE 1

Les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer

1/ Classe des anticholinestérasiques

1.1/ Donezipil (Aricept®)

Indications

Le donepezil est indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

Les seules indications remboursables par la Sécurité Sociale sont les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer correspondant à des patients présentant un score > 10 au MMSE (Mini Mental Score Examination) et/ou un CDR (échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne) de niveau 1 ou 2.

Contre indications

Association avec le SULTOPRIDE (DC)

Conditions de prescription

LISTE I

Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement ; Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie.

SMR et ASMR : cf tableau 34 infra

1.2/ Rivastigmine (Exelon®)

Indications :

Ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients avec une maladie de Parkinson idiopathique. (02/2006)

Cette spécialité n'ouvre droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie que pour la seule indication thérapeutique suivante : Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères et à la posologie de l'AMM. Ces formes correspondent à des patients présentant un score > 10 au MMSE et/ou un CDR (échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne) de niveau 1 ou 2.

Contre indications

Association avec le SULTOPRIDE

Conditions de prescription

LISTE I Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité en gériatrie. Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.

SMR et ASMR : cf tableau 34 infra

1.3/ Galantamine (Reminyl®)

Indications :

La galantamine est indiquée dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Cette spécialité n'ouvre droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie que pour l'indication thérapeutique suivante :

- traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Ces formes correspondent à des patients présentant un score supérieur à dix au MMSE et/ou un CDR (échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne) de niveau 1 ou 2

Contre indications

Association avec le SULTOPRIDE (DC)

Conditions de prescription

LISTE I Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement. Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaire de la capacité de gériatrie.

SMR et ASMR : cf tableau 34 infra

1.4/ Tacrine (Cognex®)

Arrêt de commercialisation (05/2004) de la spécialité COGNEX à la suite de toxicité hépatique.

Indications

Ce médicament était indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérées.

2/ Classe antagonistes des récepteurs NMDA

2.1/ Mémantine (Ebixa®)

Indications :

Ce médicament est indiqué dans le traitement de patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer.

Interaction : aucune

Conditions de prescription :

LISTE I Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement. Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie.

SMR et ASMR : cf tableau 34 infra

Tableau 34 : SMR et ASMR des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer

Médicaments	Commission Transparence	SMR	ASMR
ARICEPT	24/02/98	Important	II important
REMINYL Comprimé	24/01/01	Important Rapport efficacité/effets indésirables : modeste	V par rapport à Exélon et Aricept
REMINYL LP	20/07/05	Important Rapport efficacité/effets indésirables : modeste	V modeste
EXELON Gélules	18/04/01	Important Rapport efficacité/effets indésirables : modeste	II important
EXELON buvable	19/05/04	Important Rapport efficacité/effets indésirables : modeste	V pas d'amélioration (par rapport à Exelon gélules)
EBIXA comprimés et buvable	04/12/02	Important Rapport efficacité/effets indésirables : modeste	II important (formes sévères) V pas d'amélioration (formes modérément sévères)

ANNEXE 2

Anticholinestésiques 50 associations les plus fréquentes (code ATC)

Tableau 35 : Anticholinestésiques 50 associations les plus fréquentes (code ATC)

Codes ATC	LIBELLE ATC	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations
B01AC06	ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	4 970	16,19
Z	PAS DE CODE ATC ATTRIBUE	4 334	14,12
N06DX01	MEMANTINE	4 125	13,44
N02BE01	PARACETAMOL	3 552	11,57
N06AB05	PAROXETINE	3 030	9,87
C03CA01	FUROSEMIDE	2 588	8,43
N05BC01	MEPROBAMATE	2 402	7,83
N06DX02	GINKGO BILOBA	2 050	6,68
N06AB04	CITALOPRAM	1 944	6,33
C01EB15	TRIMETAZIDINE	1 793	5,84
H03AA01	LEVOTHYROXINE SODIQUE	1 756	5,72
N05CF01	ZOPICLONE	1 747	5,69
A02BC01	OMEPRAZOLE	1 737	5,66
B01AC04	CLOPIDOGREL	1 734	5,65
N04BA02	LEVODOPA ET INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE	1 644	5,36
A12AX	CALCIUM EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES SUBSTANCES	1 612	5,25
C01DA02	NITROGLYCERINE	1 544	5,03
C10AA03	PRAVASTATINE	1 537	5,01
N06AB06	SERTRALINE	1 321	4,30
A12BA01	POTASSIUM CHLORURE	1 308	4,26
C08CA01	AMLODIPINE	1 297	4,23
A03FA03	DOMPERIDONE	1 226	3,99
N05CF02	ZOLPIDEM	1 202	3,92
N02AC54	DEXTROPROPOXYPHENE EN ASSOCIATION SAUF AUX PSYCHOLEPTIQUES	1 174	3,82
C01AA05	DIGOXINE	1 139	3,71
C09AA05	RAMIPRIL	1 110	3,62
N05BB01	HYDROXYZINE	1 085	3,53
A06AD15	MACROGOL	1 072	3,49
N06AX03	MIANSERINE	1 057	3,44
N05AX08	RISPERIDONE	981	3,20
N06AX14	TIANEPTINE	956	3,11
N05BA06	LORAZEPAM	917	2,99
N05BA12	ALPRAZOLAM	911	2,97
C01BD01	AMIODARONE	904	2,95
N06AB03	FLUOXETINE	902	2,94
C10AB05	FENOFIBRATE	899	2,93
C10AA05	ATORVASTATINE	879	2,86
C10AA01	SIMVASTATINE	878	2,86
N05AL03	TIAPRIDE	842	2,74
M04A01	ALLOPURINOL	834	2,72
A11HA03	TOCOPHEROL (VIT E)	828	2,70
N06AX16	VENLAFAXINE	828	2,70
A02BC03	LANSOPRAZOLE	779	2,54
N05BA08	BROMAZEPAM	751	2,45
N06BX03	PIRACETAM	750	2,44
D02AX	AUTRES EMOLLIENTS ET PROTECTEURS	709	2,31
C09AA04	PERINDOPRIL	701	2,28
A10BA02	METFORMINE	700	2,28
C07AB07	BISOPROLOL	684	2,23

ANNEXE 3

Mémantine
50 associations plus fréquentes en code ATC

Tableau 36 : Mémantine 50 associations les plus fréquentes (code ATC)

Codes ATC	LIBELLE ATC	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations
N06DA02	DONEPEZIL	2218	29.13
N06DA04	GALANTAMINE	1219	16.01
B01AC06	ACETYLSALICYLIQUE ACIDE	1111	14.59
N06DX02	GINKGO BILOBA	1068	14.03
Z	PAS DE CODE ATC ATTRIBUE	1039	13.65
N05BC01	MEPROBAMATE	801	10.52
N02BE01	PARACETAMOL	763	10.02
N06AB05	PAROXETINE	733	9.63
N06DA03	RIVASTIGMINE	694	9.11
C03CA01	FUROSEMIDE	533	7.00
N06AB04	CITALOPRAM	492	6.46
C01EB15	TRIMETAZIDINE	429	5.63
B01AC04	CLOPIDOGREL	370	4.86
H03AA01	LEVOTHYROXINE SODIQUE	368	4.83
A02BC01	OMEPRAZOLE	354	4.65
N05CF01	ZOPICLONE	348	4.57
C010A02	NITROGLYCERINE	340	4.47
N06AB06	SERTRALINE	336	4.41
A12AX	CALCIUM EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES SUBSTANCES	328	4.31
A06AD15	MACROGOL	325	4.27
N05AX08	RISPERIDONE	317	4.16
N04BA02	LEVODOPA ET INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE	314	4.12
A11HA03	TOCOPHEROL (VIT E)	313	4.11
C08CA01	AMLODIPINE	295	3.87
N05AL03	TIAPRIDE	281	3.69
C10AA03	PRAVASTATINE	280	3.68
N05CF02	ZOLPIDEM	261	3.43
A12BA01	POTASSIUM CHLORURE	258	3.39
N05BB01	HYDROXYZINE	256	3.36
N06AX03	MIANSERINE	247	3.24
N06AX14	TIANEPTINE	246	3.23
C09AA05	RAMIPRIL	239	3.14
C01BD01	AMIODARONE	235	3.09
C01AA05	DIGOXINE	233	3.06
N06BX03	PIRACETAM	221	2.90
A03FA03	DOMPERIDONE	212	2.78
N02AC54	DEXTROPROPOXYPHENE EN ASSOCIATION SAUF AUX PSYCHOLEPTIQUES	208	2.73
C10AA05	ATORVASTATINE	204	2.68
N06AX16	VENLAFAXINE	202	2.65
M04AA01	ALLOPURINOL	194	2.55
A06AD65	MACROGOL EN ASSOCIATION	186	2.44
N05BA12	ALPRAZOLAM	184	2.42
A02BC03	LANSOPRAZOLE	182	2.39
D02AX	AUTRES EMOLLIENTS ET PROTECTEURS	179	2.35
C10AA01	SIMVASTATINE	178	2.34
N05BA08	BROMAZEPAM	173	2.27
C10AB05	FENOFIBRATE	172	2.26
N06AB03	FLUOXETINE	171	2.25
B03BB01	FOLIQUE ACIDE	154	2.02
C09AA04	PERINDOPRIL	141	1.85

ANNEXE 4

Tranquillisants benzodiazépiniques associés

Tableau 37 : tranquillisants benzodiazépiniques associés aux ACE et à la Mémantine (code ATC)

ACE			
Codes ATC	Libellés	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations
N05BA01	DIAZEPAM	41	0,13
N05BA04	OXAZEPAM	478	1,56
N05BA05	CLORAZEPATE POTASSIUM	157	0,51
N05BA06	LORAZEPAM	917	2,99
N05BA08	BROMAZEPAM	751	2,45
N05BA09	CLOBAZAM	95	0,31
N05BA11	PRAZEPAM	301	0,98
N05BA12	ALPRAZOLAM	911	2,97
N05BA13	NORDAZEPAM	20	0,07
N05BA18	ETHYLE LOFLAZEPATE	36	0,12
N05BA21	CLOTIAZEPAM	27	0,09
MEMANTINE			
Codes ATC	Libellés	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations
N05BA01	DIAZEPAM	8	0,11
N05BA04	OXAZEPAM	135	1,77
N05BA05	CLORAZEPATE POTASSIUM	34	0,45
N05BA06	LORAZEPAM	140	1,84
N05BA08	BROMAZEPAM	173	2,27
N05BA09	CLOBAZAM	32	0,42
N05BA11	PRAZEPAM	97	1,27
N05BA12	ALPRAZOLAM	184	2,42
N05BA16	NORDAZEPAM	1	0,01
N05BA18	ETHYLE LOFLAZEPATE	7	0,09
N05BA21	CLOTIAZEPAM	5	0,07

ANNEXE 5

Hypnotiques benzodiazépiniques associés

Tableau 38 : Hypnotiques benzodiazépiniques associés aux ACE et à la Mémantine (code ATC)

ACE			
Codes ATC	Libellés	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations
N05CD02	NITRAZEPAM	26	0,08
N05CD03	FLUNITRAZEPAM	8	0,03
N05CD04	ESTAZOLAM	14	0,05
N05CD05	TRIAZOLAM	2	0,01
N05CD06	LORMETAZEPAM	148	0,48
N05CD07	TEMAZEPAM	3	0,01
N05CD11	LOPRAZOLAM	92	0,30
MEMANTINE			
Codes ATC	Libellés	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations
N05CD02	NITRAZEPAM	2	0,03
N05CD03	FLUNITRAZEPAM	3	0,04
N05CD04	ESTAZOLAM	0	0
N05CD05	TRIAZOLAM	0	0
N05CD06	LORMETAZEPAM	32	0,42
N05CD07	TEMAZEPAM	0	0
N05CD11	LOPRAZOLAM	20	0,26

ANNEXE 6

Antidiabétiques associés

Tableau 39 : antidiabétiques associés aux ACE et à la Mémantine (code ATC)

ACE			
Codes EphMRA	Libellés	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations
A10B1	Antidiabétiques sulfamides	1 025	3,34
A10B2	Antidiabétiques biguanides	703	2,29
A10B4	Antidiabétiques glitazone	27	0,09
A10B5	Antidiabétiques inhibiteurs de l'alpha glucosidase	237	0,77
A10B9	Autres antidiabétiques oraux	122	0,40
A10C1	Insulines humaines et analogues d'action rapide	37	0,12
A10C2	Insulines humaines et analogues d'action intermédiaire	163	0,53
A10C3	Insulines humaines et analogues d'action intermédiaire avec AC	156	0,51
A10C5	Insulines humaines et analogues d'action lente	108	0,35
Mémantine			
Codes EphMRA	Libellés	Nombre d'associations	Pourcentage d'associations
A10B1	Antidiabétiques sulfamides	196	2,57
A10B2	Antidiabétiques biguanides	92	1,21
A10B4	Antidiabétiques glitazone	12	0,16
A10B5	Antidiabétiques inhibiteurs de l'alpha glucosidase	40	0,53
A10B9	Autres antidiabétiques oraux	17	0,22
A10C1	Insulines humaines et analogues d'action rapide	7	0,09
A10C2	Insulines humaines et analogues d'action intermédiaire	34	0,45
A10C3	Insulines humaines et analogues d'action intermédiaire avec AC	18	0,24
A10C5	Insulines humaines et analogues d'action lente	29	0,38

ANNEXE 7

Détail des codes sélectionnés pour la constitution des postes de dépenses

- *Pour le poste « pharmacie »*

Codes nature prestation :

PH1 : pharmacie vignette noire

PH4 : pharmacie vignette bleue

PH7 : pharmacie vignette blanche

- *Pour le poste « biologie »*

Code nature prestation :

B : actes de biologie

- *Pour le poste « transports et frais de déplacement »*

Codes nature prestation :

ABD : ambulance forfait départemental ou minimum

ABF : ambulance majoration jours fériés sur forfait

ABG : ambulance agréée de garde

ABK : ambulance kilomètre normal

ABKF : ambulance majoration férié sur kilomètre normal

ABKN : ambulance majoration nuit sur kilomètre normal

ABM : ambulance kilomètre minoré

ABMF : ambulance majoration jour férié sur kilomètre minoré

ABN : ambulance majoration transport nuit

ABND : ambulance privée si absence de facture détaillée

ABP : ambulance supplément péage

ABPU : ambulance secteur public

ABRP : ambulance forfait région parisienne

ABSA : ambulance supplément aéroport

ABSP : ambulance supplément prématuré

ABSU : ambulance supplément urgence

ABVA : ambulance forfait ville agglomération

ATP : autres modes de transport

ID1 : indemnité déplacement Paris/Lyon/Marseille

ID2 : indemnité déplacement de base

ID3 : indemnité déplacement ville de + de 100 000 habitants pour biologistes

IF : indemnité forfaitaire de déplacement pour SF (actes obstétricaux) et dentistes

IFA : indemnité forfaitaire de déplacement pour auxiliaires médicaux et sage femme (SFI)

SMU : transport par SMUR

TXI : taxi

VP : transport véhicule personnel

VSAB : VSL abattements

VSD : VSL forfait départemental ou minimum

VSF : VSL majoration jour férié sur forfait

VSK : VSL kilomètre normal

VSKF : VSL majoration jour férié sur kilomètre normal

VSKN : VSL majoration nuit sur kilomètre normal

VSM : VSL kilomètre minoré

VSMF : VSL majoration jour férié sur kilomètre minoré

VSMN : VSL majoration nuit sur kilomètre minoré

VSN : VSL majoration nuit sur forfait

VSND : VSL si facture non détaillée

VSP : VSL supplément péage

VSRP : VSL forfait région parisienne

VSSA : VSL supplément aéroport

▪ *Pour le poste « produits de la LPP »*

Codes nature prestation :

AAD : autres accessoires pour traitement à domicile

AAR : appareillage pour assistance respiratoire

ARO : générateur d'aérosol

COR : Podo-orthèse

FTI : forfait CMU autres produits LPP

GLU : nutriments pour intolérants au gluten

MAC : matériels et appareils de contention

MAD : matériels et appareils de traitement divers

OP1 : optique forfait 1 CMU

OP2 : optique forfait 2 CMU

OP3 : optique forfait 3 CMU

OP4 : optique forfait 4 CMU

OP5 : optique forfait 5 CMU

OP6 : optique forfait 6 CMU

OPM : optique monture CMU

OPR : réparation monture

OPT : optique hors verres et montures

ORC : accessoires prothèse et orthopédie

ORP : ortho-prothèses

PA : orthèses

PAN : pansements

PAU : prothèse auditive

PEX : prothèse externe non orthopédique

PIL : prothèse interne inerte

PME : prothèse interne active

POC : prothèse oculaire et faciale

VEH : véhicule handicapé physique

VER : verres optiques

▪ *Pour le poste « honoraires médicaux »*

Codes nature prestation :

C : consultation

CA : consultation approfondie

CNP : consultation neuro-psychiatre

CS : consultation spécialiste

CSC : consultation spécialiste en cardiologie

MA : majoration d'astreinte

MD : majoration déplacements critères médicaux

MDD : majoration déplacements critères médicaux DJF

MDE : majoration déplacement critères environnementaux

MDI : majoration déplacement critères médicaux de milieu de nuit

MDN : majoration déplacement critères médicaux de nuit

MED : majoration déplacement critère environnementaux DJF

MEI ; majoration déplacement critères environnementaux milieu de nuit

MEN : majoration déplacement critères environnementaux de nuit

MG : majoration de garde

MM : majoration milieu de nuit

MMD : majoration de maintien à domicile

MPC1 : majoration provisoire sur CS

MPC2 : majoration provisoire sur CNP

V : visite

VA : visite urgence (site expérimental)

VNP : visite neuro-psychiatre

VS : visite spécialiste

VU : visite d'urgence

▪ *Pour le poste « paramédical »*

Codes nature prestation :

AIS : actes infirmiers de soin

AMC : actes de kinésithérapie en établissement

AMI : actes infirmiers

AMK : actes de kinésithérapie hors établissement

AMO : actes d'orthophonie

AMP : actes de pédicurie

AMS : actes de rééducation des affections orthopédiques et rhumatologiques

AMY : actes d'orthoptie

DI : démarche de soins infirmiers

ANNEXE 8

Remboursements par type de dépenses
et par Caisse RégionaleTableau 40 : remboursements en € de médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer
par Caisse Régionale

N° CMR	Caisse Régionale	Moyenne	Somme	effectifs	Ecartype
35	PAS DE CALAIS	965,7	333 153,9	345	648,8
33	NORD	963,6	485 641,6	504	630,8
29	BASSE-NORMANDIE	945,2	353 490,6	374	601,9
21	LANGUEDOC ROUSSILLON	917,4	758 687,7	827	628,8
41	POITOU CHARENTES	917,2	502 616,9	548	576,1
55	BATELLERIE	916,9	26 589,4	29	483,7
11	BRETAGNE	910,5	877 752,4	964	588,8
01	ALPES	906,5	474 124,9	523	616,4
05	AQUITAINE	899,4	898 477,2	999	618,0
27	MIDI-PYRENEES	895,3	944 489,3	1 055	581,1
45	RHONE	888,5	700 112,2	788	589,6
07	AUVERGNE	888,1	430 709,7	485	573,7
37	PAYS DE LOIRE	887,4	645 156,8	727	551,3
47	PARIS COMMERCANTS	880,3	956 003,2	1 086	660,4
50	PARIS ARTISANS	876,0	377 568,1	431	611,0
54	P.L. PROVINCES	875,0	1 048 202,3	1 198	655,9
15	CHAMPAGNE-ARDENNE	871,5	252 734,9	290	588,5
13	CENTRE	868,4	563 566,2	649	607,3
17	COTE D'AZUR	867,8	811 357,2	935	653,7
23	LIMOUSIN	866,2	381 976,7	441	576,6
39	PICARDIE	865,1	301 039,0	348	631,2
25	LORRAINE	850,7	307 089,7	361	520,0
53	P.L. ILE DE France	846,8	311 612,9	368	623,3
43	PROVENCE	826,6	528 186,5	639	606,0
09	BOURGOGNE	818,2	343 643,6	420	550,1
31	HAUTE-NORMANDIE	817,4	259 943,5	318	560,9
03	ALSACE	816,2	88 153,0	108	645,3
19	FRANCHE COMTE	791,1	161 389,6	204	500,4
57	CORSE	750,8	54 054,3	72	663,9
58	ANTILLES GUYANE	967,0	60 921,1	63	704,1
59	REUNION	902,9	9 029,2	10	731,7
Total		884,4	14 247 473,6	16 109	608,9

La moyenne nationale des remboursements de médicaments contre l'alzheimer est de 884,4€. Elle varie, selon la Caisse Régionale, de 750,8€ (Caisse Régionale de Corse) à 967,0€ (Caisse Régionale des Antilles Guyane).

Tableau 41 : remboursements en € de pharmacie par Caisse Régionale

N° de CMR	Caisse Régionale	Montant pharmacie	Effectifs	Moyenne	Ecart-type
54	P.L. PROVINCES	2 118 114,8	1 198	1 768,0	1 095,8
47	PARIS COMMERCANTS	2 010 266,6	1 086	1 851,1	1 418,3
05	AQUITAINE	1 876 392,7	999	1 878,3	1 113,0
27	MIDI-PYRENEES	1 866 597,9	1 055	1 769,3	1 082,1
17	COTE D'AZUR	1 720 245,4	935	1 839,8	1 197,8
11	BRETAGNE	1 701 212,2	964	1 764,7	991,4
21	LANGUEDOC ROUSSILLON	1 613 076,5	827	1 950,5	1 203,6
45	RHONE	1 336 789,7	788	1 696,4	989,0
37	PAYS DE LOIRE	1 281 144,5	727	1 762,2	1 215,1
43	PROVENCE	1 221 195,0	639	1 911,1	1 258,5
13	CENTRE	1 139 498,0	649	1 755,8	1 107,6
33	NORD	977 630,8	504	1 939,7	1 120,9
41	POITOU CHARENTES	972 650,4	548	1 774,9	915,5
01	ALPES	881 866,2	523	1 686,2	1 004,0
23	LIMOUSIN	849 950,3	441	1 927,3	1 093,4
07	AUVERGNE	825 620,7	485	1 702,3	931,2
50	PARIS ARTISANS	772 357,4	431	1 792,0	1 065,2
35	PAS DE CALAIS	692 020,9	345	2 005,9	1 146,9
09	BOURGOGNE	691 078,8	420	1 645,4	1 162,7
29	BASSE-NORMANDIE	689 037,3	374	1 842,3	1 014,8
25	LORRAINE	629 864,0	361	1 744,8	1 078,9
53	P.L. ILE DE France	623 360,9	368	1 693,9	1 094,0
39	PICARDIE	604 988,4	348	1 738,5	1 102,5
31	HAUTE-NORMANDIE	520 202,1	318	1 635,9	946,5
15	CHAMPAGNE-ARDENNE	476 685,2	290	1 643,7	947,2
19	FRANCHE COMTE	335 492,3	204	1 644,6	1 017,1
03	ALSACE	177 804,0	108	1 646,3	1 091,6
57	CORSE	131 765,0	72	1 830,1	1 294,9
55	BATELLERIE	55 864,9	29	1 926,4	1 057,3
58	ANTILLES GUYANE	126 118,5	63	2 001,9	1 410,7
59	REUNION	24 704,6	10	2 470,5	1 517,6
Total		28 943 595,9	16 109	1 796,7	1 121,8

La moyenne nationale des remboursements de pharmacie est de 1 796,7€ par bénéficiaire. Elle varie, selon la Caisse Régionale, de 1 635,9€ (Caisse Régionale de Haute-Normandie) à 2 470,5€ (Caisse Régionale de la Réunion, n=10).

Tableau 42 : remboursements en € de biologie par Caisse Régionale

N° de CMR	Caisse Régionale	Montant biologie	Effectif	Moyenne	Ecart-type
54	P.L. PROVINCES	157 619,0	1 198	131,6	234,2
47	PARIS COMMERCANTS	148 596,4	1 086	136,8	202,3
17	COTE D'AZUR	142 690,5	935	152,6	199,7
27	MIDI-PYRENEES	137 188,3	1 055	130,0	189,3
05	AQUITAINE	136 341,3	999	136,5	259,2
21	LANGUEDOC ROUSSILLON	114 850,5	827	138,9	274,5
43	PROVENCE	104 880,6	639	164,1	213,9
11	BRETAGNE	91 110,9	964	94,5	119,4
45	RHONE	81 344,0	788	103,2	142,6
37	PAYS DE LOIRE	66 113,2	727	90,9	142,2
33	NORD	64 437,6	504	127,9	174,7
13	CENTRE	63 582,3	649	98,0	137,4
23	LIMOUSIN	56 863,5	441	128,9	167,6
50	PARIS ARTISANS	56 565,9	431	131,2	191,5
01	ALPES	54 673,9	523	104,5	124,9
41	POITOU CHARENTES	53 780,3	548	98,1	125,9
53	P.L. ILE DE France	51 656,6	368	140,4	259,0
07	AUVERGNE	50 613,9	485	104,4	123,5
35	PAS DE CALAIS	43 406,3	345	125,8	182,2
09	BOURGOGNE	42 168,6	420	100,4	128,0
29	BASSE-NORMANDIE	36 172,1	374	96,7	132,0
25	LORRAINE	35 078,4	361	97,2	146,8
31	HAUTE-NORMANDIE	32 545,0	318	102,3	152,3
39	PICARDIE	31 474,5	348	90,4	110,3
15	CHAMPAGNE-ARDENNE	29 221,1	290	100,8	122,8
19	FRANCHE COMTE	19 368,9	204	94,9	116,8
03	ALSACE	12 393,4	108	114,8	140,5
57	CORSE	12 276,7	72	170,5	194,9
55	BATELLERIE	3 965,5	29	136,7	112,5
58	ANTILLES GUYANE	6 107,0	63	96,9	134,1
59	REUNION	846,8	10	84,7	107,1
Total		1 937 932,8	16 109	120,3	186,0

La moyenne des montants remboursés, pour l'ensemble des Caisses Régionales est de 120,3€.

Les montants moyens varient de 84,7€ pour la Caisse Régionale de la Réunion à 170,5€ pour la Caisse Régionale de Corse.

Tableau 43 : remboursements en € de transports par Caisse Régionale

N° de CMR	Caisse Régionale	Montant transports	Effectif	Moyenne	Ecart-type
21	LANGUEDOC ROUSSILLON	510 843,6	827	617,7	1 405,6
05	AQUITAINE	501 441,1	999	501,9	2 057,2
54	P.L. PROVINCES	449 732,6	1 198	375,4	1 498,4
47	PARIS COMMERCANTS	423 435,7	1 086	389,9	1 088,6
43	PROVENCE	415 846,4	639	650,8	1 139,8
17	COTE D'AZUR	410 357,9	935	438,9	645,7
11	BRETAGNE	373 436,3	964	387,4	636,4
27	MIDI-PYRENEES	363 155,5	1 055	344,2	538,4
45	RHONE	251 991,7	788	319,8	681,7
23	LIMOUSIN	220 123,4	441	499,1	798,2
37	PAYS DE LOIRE	195 982,5	727	269,6	720,1
13	CENTRE	186 569,7	649	287,5	659,1
01	ALPES	169 248,6	523	323,6	700,7
50	PARIS ARTISANS	154 293,9	431	358,0	682,1
53	P.L. ILE DE France	153 285,0	368	416,5	1 732,3
41	POITOU CHARENTES	151 990,6	548	277,4	544,0
07	AUVERGNE	151 188,0	485	311,7	657,1
35	PAS DE CALAIS	142 261,9	345	412,4	1 536,4
33	NORD	139 773,8	504	277,3	427,9
15	CHAMPAGNE-ARDENNE	118 656,1	290	409,2	3 415,0
09	BOURGOGNE	103 568,4	420	246,6	431,9
25	LORRAINE	99 774,8	361	276,4	509,6
39	PICARDIE	98 748,8	348	283,8	556,2
29	BASSE-NORMANDIE	98 050,8	374	262,2	506,3
19	FRANCHE COMTE	66 524,1	204	326,1	1 168,4
31	HAUTE-NORMANDIE	61 159,2	318	192,3	569,3
57	CORSE	45 997,0	72	638,8	789,1
03	ALSACE	35 079,3	108	324,8	604,3
55	BATELLERIE	4 232,3	29	145,9	245,2
58	ANTILLES GUYANE	26 749,8	63	424,6	817,8
59	REUNION	5 093,6	10	509,4	642,5
Total		6 128 592,3	16 109	380,4	1 123,3

En moyenne, les transports sont remboursés à hauteur de 380,4€ par bénéficiaire.
Ce coût moyen varie de 145,9€ pour la Caisse Régionale Batellerie à 650,8€ pour la Caisse Régionale de Provence.

Tableau 44 : remboursements en € de LPP par Caisse Régionale

N°CMR	Caisse Régionale	Montant LPP	Effectif	Moyenne	Ecart-type
54	P.L. PROVINCES	603 676,2	1 198	503,9	979,8
17	COTE D'AZUR	539 891,8	935	577,4	1 170,9
05	AQUITAINE	477 246,8	999	477,7	896,4
21	LANGUEDOC ROUSSILLON	468 634,2	827	566,7	1 089,1
27	MIDI-PYRENEES	462 195,3	1 055	438,1	862,2
43	PROVENCE	444 135,7	639	695,0	1 651,8
47	PARIS COMMERCANTS	443 685,7	1 086	408,6	857,3
11	BRETAGNE	377 087,7	964	391,2	857,5
45	RHONE	304 532,9	788	386,5	1 118,3
33	NORD	283 340,6	504	562,2	1 087,9
37	PAYS DE LOIRE	278 035,8	727	382,4	876,2
41	POITOU CHARENTES	256 260,8	548	467,6	870,1
13	CENTRE	226 194,8	649	348,5	835,9
50	PARIS ARTISANS	193 051,4	431	447,9	856,8
01	ALPES	190 219,1	523	363,7	833,8
23	LIMOUSIN	180 628,8	441	409,6	849,2
35	PAS DE CALAIS	159 457,9	345	462,2	927,0
09	BOURGOGNE	152 609,1	420	363,4	764,4
07	AUVERGNE	150 181,1	485	309,7	675,1
25	LORRAINE	148 433,6	361	411,2	969,4
53	P.L. ILE DE France	147 833,2	368	401,7	819,4
29	BASSE-NORMANDIE	136 777,1	374	365,7	882,5
31	HAUTE-NORMANDIE	105 791,7	318	332,7	703,9
39	PICARDIE	104 914,1	348	301,5	675,0
15	CHAMPAGNE-ARDENNE	82 813,6	290	285,6	643,6
19	FRANCHE COMTE	51 847,7	204	254,2	494,1
57	CORSE	48 142,0	72	668,6	1 063,3
03	ALSACE	30 826,2	108	285,4	527,1
55	BATELLERIE	10 555,4	29	364,0	858,1
58	ANTILLES GUYANE	50 484,8	63	801,3	1 434,0
59	REUNION	13 191,6	10	1 319,2	1 372,2
Total		7 122 676,4	16 109	442,2	958,6

Tableau 45 : remboursements en € des honoraires médicaux par Caisse Régionale

N°CMR	Caisse Régionale	Montant	Effectif	Moyenne	Ecart-type
05	AQUITAINE	409 853,6	999	410,3	275,3
17	COTE D'AZUR	391 040,4	935	418,2	463,2
27	MIDI-PYRENEES	387 866,7	1 055	367,6	280,9
54	P.L. PROVINCES	379 321,7	1 198	316,6	280,7
21	LANGUEDOC ROUSSILLON	308 205,5	827	372,7	281,8
47	PARIS COMMERCANTS	304 938,9	1 086	280,8	241,0
11	BRETAGNE	290 617,5	964	301,5	205,0
43	PROVENCE	250 359,9	639	391,8	327,0
33	NORD	223 961,2	504	444,4	312,4
37	PAYS DE LOIRE	198 828,0	727	273,5	174,6
13	CENTRE	183 636,8	649	283,0	232,0
41	POITOU CHARENTES	177 148,3	548	323,3	196,2
45	RHONE	167 521,1	788	212,6	171,5
23	LIMOUSIN	155 006,0	441	351,5	246,5
35	PAS DE CALAIS	139 782,1	345	405,2	288,7
07	AUVERGNE	133 285,5	485	274,8	208,5
01	ALPES	132 963,7	523	254,2	248,5
50	PARIS ARTISANS	126 088,9	431	292,5	300,6
25	LORRAINE	117 201,0	361	324,7	209,4
39	PICARDIE	108 823,2	348	312,7	299,3
29	BASSE-NORMANDIE	108 437,0	374	289,9	200,2
09	BOURGOGNE	108 236,3	420	257,7	193,8
53	P.L. ILE DE France	97 571,1	368	265,1	248,5
31	HAUTE-NORMANDIE	92 837,1	318	291,9	201,3
15	CHAMPAGNE-ARDENNE	86 800,8	290	299,3	198,2
19	FRANCHE COMTE	56 274,9	204	275,9	204,0
03	ALSACE	39 755,2	108	368,1	223,0
57	CORSE	23 218,9	72	322,5	347,9
55	BATELLERIE	8 783,1	29	302,9	151,8
58	ANTILLES GUYANE	8 576,6	63	136,1	121,5
59	REUNION	3 845,4	10	384,5	306,3
Total		5 220 786,2	16 109	324,1	272,6

Tableau 46 : remboursements en € de paramédical par Caisse Régionale

N°CMR	Caisse Régionale	Montant	Effectif	Moyenne	Ecart-type
17	COTE D'AZUR	2 269 765,8	935	2 427,6	3 763,7
21	LANGUEDOC ROUSSILLON	2 036 641,6	827	2 462,7	3 769,4
43	PROVENCE	1 900 642,9	639	2 974,4	4 354,2
54	P.L. PROVINCES	1 604 435,5	1 198	1 339,3	2 857,3
05	AQUITAINE	1 572 266,3	999	1 573,8	3 026,6
47	PARIS COMMERCANTS	1 379 555,0	1 086	1 270,3	2 348,4
11	BRETAGNE	1 314 968,0	964	1 364,1	2 640,7
27	MIDI-PYRENEES	1 295 575,9	1 055	1 228,0	2 426,5
45	RHONE	868 541,6	788	1 102,2	2 397,8
01	ALPES	617 582,0	523	1 180,8	2 368,6
23	LIMOUSIN	573 582,3	441	1 300,6	2 653,6
50	PARIS ARTISANS	526 363,8	431	1 221,3	2 416,0
53	P.L. ILE DE France	443 563,8	368	1 205,3	2 381,2
33	NORD	410 579,7	504	814,6	1 614,2
37	PAYS DE LOIRE	395 538,0	727	544,1	1 275,4
13	CENTRE	352 591,9	649	543,3	1 278,7
07	AUVERGNE	349 075,7	485	719,7	1 767,2
41	POITOU CHARENTES	306 218,8	548	558,8	1 532,9
35	PAS DE CALAIS	297 309,1	345	861,8	1 924,7
25	LORRAINE	241 287,5	361	668,4	1 634,8
09	BOURGOGNE	234 019,0	420	557,2	1 420,4
57	CORSE	233 790,7	72	3 247,1	4 698,5
29	BASSE-NORMANDIE	207 075,6	374	553,7	1 410,4
39	PICARDIE	189 963,1	348	545,9	1 277,6
15	CHAMPAGNE-ARDENNE	117 803,4	290	406,2	1 061,7
31	HAUTE-NORMANDIE	116 374,3	318	366,0	1 055,7
19	FRANCHE COMTE	112 502,3	204	551,5	1 392,2
03	ALSACE	52 684,2	108	487,8	1 168,2
55	BATELLERIE	9 998,2	29	344,8	633,9
58	ANTILLES GUYANE	87 696,3	63	1 392,0	2 733,0
59	REUNION	35 755,1	10	3 575,5	4 849,3
Total		20 153 747,3	16 109	1 251,1	2 633,2

ANNEXE 9

Constitution des groupes géographiques

Indicatif téléphonique	Régions
01 :	Île-de-France
02 :	Bretagne, Basse-Normandie, Haute-Normandie, Pays de la Loire, Centre
03 :	Nord-Pas-De-Calais, Picardie, Champagne-Ardenne, Lorraine, Alsace, Bourgogne, Franche-Comté
04 :	Auvergne, Rhône-Alpes, Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes-Côte-d'Azur, Corse
05 :	Poitou-Charentes, Limousin, Aquitaine, Midi-Pyrénées

par convention, on écrira :

01 :	Île de France
02 :	Nord-Ouest
03 :	Nord Nord-Est
04 :	Sud-Est
05 :	Sud-Ouest

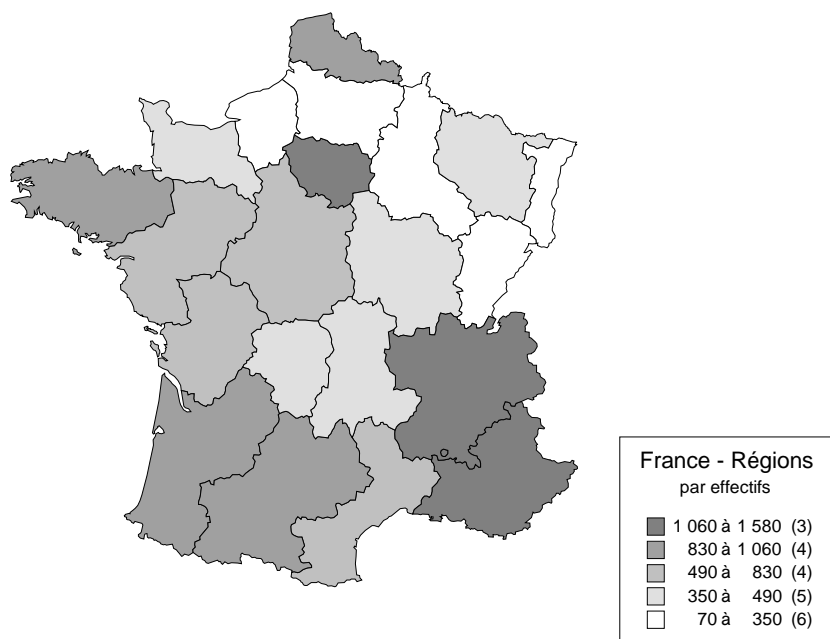
ANNEXE 10

La répartition des bénéficiaires de traitements spécifiques par Caisse Régionale

Tableau 47 : répartition des bénéficiaires de prescriptions par Caisse Régionale

N° de CMR	CAISSES RÉGIONALES	Effectifs	%
54	P.L. PROVINCES	1 198	7,4
47	PARIS COMMERCANTS	1 086	6,7
27	MIDI-PYRENEES	1 055	6,5
05	AQUITAINE	999	6,2
11	BRETAGNE	964	6,0
17	COTE D'AZUR	935	5,8
21	LANGUEDOC ROUSSILLON	827	5,1
45	RHONE	788	4,9
37	PAYS DE LOIRE	727	4,5
13	CENTRE	649	4,0
43	PROVENCE	639	4,0
41	POITOU CHARENTES	548	3,4
01	ALPES	523	3,2
33	NORD	504	3,1
07	AUVERGNE	485	3,0
23	LIMOUSIN	441	2,7
50	PARIS ARTISANS	431	2,7
09	BOURGOGNE	420	2,6
29	BASSE-NORMANDIE	374	2,3
53	P.L. ILE DE France	368	2,3
25	LORRAINE	361	2,2
39	PICARDIE	348	2,2
35	PAS DE CALAIS	345	2,1
31	HAUTE-NORMANDIE	318	2,0
15	CHAMPAGNE-ARDENNE	290	1,8
19	FRANCHE COMTE	204	1,3
03	ALSACE	108	0,7
57	CORSE	72	0,4
58	ANTILLES GUYANE	63	0,4
55	BATELLERIE	29	0,2
59	REUNION	10	0,1
Total		16 109	100,0

Carte n°4 : répartition géographique des bénéficiaires



Les Régions comptabilisant le plus grand nombre de bénéficiaires de médicaments spécifiques sont L'Ile-De-France, la Provence-Alpes-Côte-d'Azur et le Rhône-Alpes.

ANNEXE 11

Les ALD par Caisse Régionale

Tableau 48 : Caisse Régionale des Alpes (n°1)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	18	3,4
AUTRE ALD	142	27,2
AUTRES DEMENCES	45	8,6
MALADIE D ALZHEIMER	259	49,5
PAS D'ALD	59	11,3
Total	523	100

Tableau 49 : Caisse Régionale d'Alsace (n°3)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	4	3,7
AUTRE ALD	29	26,9
AUTRES DEMENCES	16	14,8
MALADIE D ALZHEIMER	50	46,3
PAS D'ALD	9	8,3
Total	108	100

Tableau 50 : Caisse Régionale d'Aquitaine (n°5)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	20	2,0
AUTRE ALD	288	28,8
AUTRES DEMENCES	140	14,0
MALADIE D ALZHEIMER	469	46,9
PAS D'ALD	82	8,2
Total	999	100

Tableau 51 : Caisse Régionale d'Auvergne (n°7)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	7	1,4
AUTRE ALD	124	25,6
AUTRES DEMENCES	39	8,0
MALADIE D ALZHEIMER	272	56,1
PAS D'ALD	43	8,9
Total	485	100

Tableau 52 : Caisse Régionale de Bourgogne (n°9)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	9	2,1
AUTRE ALD	110	26,2
AUTRES DEMENCES	55	13,1
MALADIE D ALZHEIMER	201	47,9
PAS D'ALD	45	10,7
Total	420	100

Tableau 53 : Caisse Régionale de Bretagne (n°11)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	25	2,6
AUTRE ALD	248	25,7
AUTRES DEMENCES	163	16,9
MALADIE D ALZHEIMER	441	45,7
PAS D'ALD	87	9,0
Total	964	100

Tableau 54 : Caisse Régionale du Centre (n°13)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	10	1,5
AUTRE ALD	120	18,5
AUTRES DEMENCES	237	36,5
MALADIE D ALZHEIMER	235	36,2
PAS D'ALD	47	7,2
Total	649	100

Tableau 55 : Caisse Régionale de Champagne-Ardenne (n°15)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	2	0,7
AUTRE ALD	63	21,7
AUTRES DEMENCES	18	6,2
MALADIE D ALZHEIMER	165	56,9
PAS D'ALD	42	14,5
Total	290	100

Tableau 56 : Caisse Régionale de Côte-d'Azur (n°17)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	21	2,2
AUTRE ALD	269	28,8
AUTRES DEMENCES	122	13,0
MALADIE D ALZHEIMER	408	43,6
PAS D'ALD	115	12,3
Total	935	100

Tableau 57 : Caisse Régionale de Franche-Comté (n°19)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	4	2,0
AUTRE ALD	53	26,0
AUTRES DEMENCES	11	5,4
MALADIE D ALZHEIMER	113	55,4
PAS D'ALD	23	11,3
Total	204	100

Tableau 58 : Caisse Régionale du Languedoc-Roussillon (n°21)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	30	3,6
AUTRE ALD	203	24,5
AUTRES DEMENCES	135	16,3
MALADIE D ALZHEIMER	367	44,4
PAS D'ALD	92	11,1
Total	827	100

Tableau 59 : Caisse Régionale du Limousin (n°23)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	26	5,9
AUTRE ALD	127	28,8
AUTRES DEMENCES	63	14,3
MALADIE D ALZHEIMER	166	37,6
PAS D'ALD	59	13,4
Total	441	100

Tableau 60 : Caisse Régionale de Lorraine (n°25)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	3	0,8
AUTRE ALD	81	22,4
AUTRES DEMENCES	22	6,1
MALADIE D ALZHEIMER	212	58,7
PAS D'ALD	43	11,9
Total	361	100

Tableau 61 : Caisse Régionale du Midi-Pyrénées (n°27)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	37	3,5
AUTRE ALD	275	26,1
AUTRES DEMENCES	88	8,3
MALADIE D ALZHEIMER	546	51,8
PAS D'ALD	109	10,3
Total	1055	100

Tableau 62 : Caisse Régionale de Basse-Normandie (n°29)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	6	1,6
AUTRE ALD	79	21,1
AUTRES DEMENCES	45	12,0
MALADIE D ALZHEIMER	213	57,0
PAS D'ALD	31	8,3
Total	374	100

Tableau 63 : Caisse Régionale de Haute-Normandie (n°31)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	3	0,9
AUTRE ALD	63	19,8
AUTRES DEMENCES	43	13,5
MALADIE D ALZHEIMER	174	54,7
PAS D'ALD	35	11,0
Total	318	100

Tableau 64 : Caisse Régionale du Nord (n°33)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	15	3,0
AUTRE ALD	108	21,4
AUTRES DEMENCES	74	14,7
MALADIE D ALZHEIMER	264	52,4
PAS D'ALD	43	8,5
Total	504	100

Tableau 65 : Caisse Régionale du Pas-de-Calais (n°35)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	8	2,3
AUTRE ALD	103	29,9
AUTRES DEMENCES	16	4,6
MALADIE D ALZHEIMER	185	53,6
PAS D'ALD	33	9,6
Total	345	100

Tableau 66 : Caisse Régionale des Pays de Loire (n°37)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	7	1,0
AUTRE ALD	210	28,9
AUTRES DEMENCES	83	11,4
MALADIE D ALZHEIMER	351	48,3
PAS D'ALD	76	10,5
Total	727	100

Tableau 67 : Caisse Régionale de Picardie (n°39)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	6	1,7
AUTRE ALD	74	21,3
AUTRES DEMENCES	26	7,5
MALADIE D ALZHEIMER	191	54,9
PAS D'ALD	51	14,7
Total	348	100

Tableau 68 : Caisse Régionale du Poitou-Charentes (n°41)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	7	1,3
AUTRE ALD	104	19,0
AUTRES DEMENCES	54	9,9
MALADIE D ALZHEIMER	321	58,6
PAS D'ALD	62	11,3
Total	548	100

Tableau 69 : Caisse Régionale de Provence (n°43)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	23	3,6
AUTRE ALD	217	34,0
AUTRES DEMENCES	64	10,0
MALADIE D ALZHEIMER	265	41,5
PAS D'ALD	70	11,0
Total	639	100

Tableau 70 : Caisse Régionale du Rhône (n°45)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	19	2,4
AUTRE ALD	189	24,0
AUTRES DEMENCES	61	7,7
MALADIE D ALZHEIMER	434	55,1
PAS D'ALD	85	10,8
Total	788	100

Tableau 71 : Caisse Régionale Paris Commerçants (n°47)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	22	2,0
AUTRE ALD	318	29,3
AUTRES DEMENCES	173	15,9
MALADIE D ALZHEIMER	462	42,5
PAS D'ALD	111	10,2
Total	1086	100

Tableau 72 : Caisse Régionale Paris Artisans (n°50)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	7	1,6
AUTRE ALD	144	33,4
AUTRES DEMENCES	80	18,6
MALADIE D ALZHEIMER	166	38,5
PAS D'ALD	34	7,9
Total	431	100

Tableau 73 : Caisse Régionale P.L. Île-de-France (n°53)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	9	2,4
AUTRE ALD	94	25,5
AUTRES DEMENCES	38	10,3
MALADIE D ALZHEIMER	179	48,6
PAS D'ALD	48	13,0
Total	368	100

Tableau 74 : Caisse Régionale P.L. Provinces (n°54)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	21	1,8
AUTRE ALD	315	26,3
AUTRES DEMENCES	130	10,9
MALADIE D ALZHEIMER	556	46,4
PAS D'ALD	176	14,7
Total	1198	100

Tableau 75 : Caisse Régionale de la batellerie (n°55)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	1	3,4
AUTRE ALD	7	24,1
AUTRES DEMENCES	7	24,1
MALADIE D ALZHEIMER	13	44,8
PAS D'ALD	1	3,4
Total	29	100

Tableau 76 : Caisse Régionale de Corse (n°57)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	4	5,6
AUTRE ALD	22	30,6
AUTRES DEMENCES	13	18,0
MALADIE D ALZHEIMER	22	30,6
PAS D'ALD	11	15,3
Total	72	100

Tableau 77 : Caisse Régionale des Antilles-Guyane (n°58)

ALD recodée	Somme	%
AFF.CEREBRO-VASC	2	3,2
AUTRE ALD	22	34,9
AUTRES DEMENCES	6	9,5
MALADIE D ALZHEIMER	26	41,3
PAS D'ALD	7	11,1
Total	63	100

Tableau 78 : Caisse Régionale de la Réunion (n°59)

ALD recodée	Somme	%
AUTRE ALD	4	40,0
MALADIE D ALZHEIMER	5	50,0
PAS D'ALD	1	10,0
Total	10	100

Etude anticholinestérasiques et/ou mémantine

IDENTIFICATION :

N°IDALZ :

NOM :

Prénom :

Adresse :

NIR :

PRESCRIPTION : « NOMEDIC », délivré le « DATE »

1♦ Motif de la dernière prescription en date :

- Maladie d'Alzheimer
- Autre démence en clair.....
- Autre(s) Pathologie(s), en clair :.....

2♦ Stade actuel de la maladie :

- Léger
- Modérément sévère
- Sévère
- Autre en clair :.....

3♦ Une évaluation neuropsychologique a-t-elle été réalisée dans les 12 derniers mois :

oui non

si oui par qui :

- généraliste
- neuropsychiatre
- neurologue
- gériatre (DESC ou capacité)
- psychologue/neuropsychologue
- orthophoniste
- infirmier
- autre en clair :.....

Mode d'exercice :

- libéral
- hospitalier

4♦ MMSE à l'instauration du traitement (Mini Mental State Evaluation) :

oui non

si oui, :

Date :

Score :

5♦ MMSE de suivi réalisé :
(datant de moins de 12 mois)

oui non

si oui, dernier en date :

Date :

Score :

6♦ Autre test cognitif de suivi réalisé :
(datant de moins de 12 mois)

oui non

si oui, dernier en date :

Type de test :

Date :

Score :

7♦ Bilan psychométrique de suivi réalisé : oui non
(datant de moins de 12 mois) si oui date :

8♦ Posologie **actuelle** quotidienne du (ou des) médicament(s) :

- | | | |
|----------------------------------|---------|-------------|
| <input type="checkbox"/> ARICEPT | _ _ , _ | mg par jour |
| <input type="checkbox"/> EXELON | _ _ , _ | mg par jour |
| <input type="checkbox"/> REMINYL | _ _ , _ | mg par jour |
| <input type="checkbox"/> EBIXA | _ _ , _ | mg par jour |

9♦ si association anticholinestérasiques et mémantine,
dans quelles circonstances :

- réévaluation annuelle
- aggravation clinique
- existence de publication scientifique
- réponse insuffisante à la monothérapie

10♦ Motif du maintien du traitement par anticholinestérasique et/ou mémantine :
en clair :

.....

.....

11♦ Modalités d'administration du traitement :

- malade lui-même
- infirmière
- auxiliaire médical
- entourage
- autre :

12♦ Prescriptions associées actuelles :

- | | |
|------------------------------|---|
| un neuroleptique | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| si oui motif : | |
| un antidépresseur | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| si oui motif : | |
| un antiagrégant plaquettaire | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| un nootrope | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| un vasodilatateur | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| une statine | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |
| de la vitamine E | <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non |

13♦ Le patient bénéficie-t-il de l'A.P.A. (Aide Personnalisée à l'Autonomie) : oui non
G.I.R. (Groupe ISO Ressources) si connu : |_|_|

14♦ Le patient bénéficie-t-il de prises en charges associées :

- CMRR (Centre Mémoire Ressource Recherche)
- centre de mémoire
- réseau de santé
- hôpital de jour
- S.S.I.A.D. (Service de Soins Infirmiers à Domicile)
- H.A.D. (Hospitalisation A Domicile)
- E.H.P.A.D. (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes)

15♦ Y a-t-il eu une hospitalisation en court séjour, en rapport avec l'affection mentionnée à la question 1, dans les 12 derniers mois : oui non

ANNEXE 3 - Les médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer

1/ Classe des anticholinestérasiques

1.1/ Donépézil (Aricept®)

Indications

Le donépézil est indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

Les seules indications remboursables par l'assurance maladie sont les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer correspondant à des patients présentant un score > 10 au MMSE (Mini Mental Score Examination) et/ou un CDR (échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne) de niveau 1 ou 2.

Contre indications

Association avec le SULTOPRIDE (DC)

Conditions de prescription

LISTE I

Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement ; Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie.

SMR et ASMR : cf tableau 17 infra

1.2/ Rivastigmine (Exelon®)

Indications :

Ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients avec une maladie de Parkinson idiopathique. (02/2006)

Cette spécialité n'ouvre droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie que pour la seule indication thérapeutique suivante : Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères et à la posologie de l'AMM. Ces formes correspondent à des patients présentant un score > 10 au MMSE et/ou un CDR (échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne) de niveau 1 ou 2.

Contre indications

Association avec le SULTOPRIDE

Conditions de prescription

LISTE I Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité en gériatrie. Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.

SMR et ASMR : cf tableau 17 infra

1.3/ Galantamine (Reminyl®)

Indications :

La galantamine est indiquée dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Cette spécialité n'ouvre droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie que pour l'indication thérapeutique suivante :

- traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Ces formes correspondent à des patients présentant un score supérieur à dix au MMSE et/ou un CDR (échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne) de niveau 1 ou 2

Contre indications

Association avec le SULTOPRIDE (DC)

Conditions de prescription

LISTE I Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement. Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie.

SMR et ASMR : cf tableau 17 infra

2/ Classe antagonistes des récepteurs NMDA

2.1/ Mémantine (Ebixa®)

Indications :

Ce médicament est indiqué dans le traitement de patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer.

Interaction : aucune

Conditions de prescription :

LISTE I Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement. Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie.

ANNEXE 4 - SMR et ASMR

Tableau 17 : SMR et ASMR des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer

Médicaments	Commission Transparence	SMR	ASMR
ARICEPT	24/02/98	Important	II important
REMINYL Comprimé	24/01/01	Important Rapport efficacité/effets indésirables : modeste	V par rapport à Exélon et Aricept
REMINYL LP	20/07/05	Important Rapport efficacité/effets indésirables : modeste	V modeste
EXELON Gélules	18/04/01	Important Rapport efficacité/effets indésirables : modeste	II important
EXELON buvable	19/05/04	Important Rapport efficacité/effets indésirables : modeste	V pas d'amélioration (par rapport à Exelon gélules)
EBIXA comprimés et buvable	04/12/02	Important Rapport efficacité/effets indésirables : modeste	II important (formes sévères) V pas d'amélioration (formes modérément sévères)

ANNEXE 5 - Stades de la maladie d'Alzheimer et autres démences

Tableau 18 : Stades de la maladie d'Alzheimer et autres démences en fonction du M.M.S.E

Stade	M.M.S.E	Médicaments indiqués selon AMM
Légère	15 à 26	Donépézil ; Galantamine ; Rivastigmine
Modérément sévère	10 à 14	Donépézil ; Galantamine ; Rivastigmine ; Mémantine
Sévère	3 à 9	Mémantine
Très sévère	< 3	

ANNEXE 6 - Posologies recommandées des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer

Tableau 19 : Posologies recommandées des médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer

Médicaments	Posologie initiale (nombre de prises)	Posologie d'entretien maximale (nombre de prises)	Posologie d'entretien recommandée
Donépézil	5 mg (1)	10 mg (1)	5 à 10 mg
Galantamine	8 mg (2)	Jusqu'à 24 mg (2) (recommandé : 16 mg)	16 à 24 mg
Rivastigmine	3 mg (2)	12 mg (2)	6 à 12 mg
Ebixa	5 mg (1)	20 mg (2)	15 à 20 mg

ANNEXE 7 - Données complémentaires

Tableau 20 : Motif de prescription des médicaments spécifique de la maladie d'Alzheimer chez les patients traités depuis plus de 2 ans - Répartition des motifs "Autre démence".

Autre démence en clair	Somme	%
DEMENCE A CORPS DE LEWY	18	34,6
DEMENCE MIXTE	11	21,2
DEMENCE VASCULAIRE	8	13,4
AUTRE DEMENCE NCA	7	13,5
DEMENCE FRONTALE	4	7,7
DEMENCE SENILE	3	5,8
NR	1	1,9
Total	52	100,0

Tableau 21 : Répartition des GIR pour les patients traités depuis plus de 2 ans (n=100).

Groupe Iso Ressources	Effectifs	%
1	31	31,0
2	37	37,0
3	17	17,0
4	10	10,0
5	2	2,0
6	3	3,0
Total	100	100,0

ANNEXE 8 - MMSE

CONSIGNE DE PASSATION ET DE COTATION DU MMSE

Ces consignes de passation et de cotation ont été élaborées de manière consensuelle en 1998 par le GRECO (Groupe de Recherche et d'Évaluation des fonctions Cognitives) (34).

Il est essentiel d'examiner le sujet dans le calme et de lui donner un temps suffisant pour les réponses. Il ne faut pas hésiter à renforcer positivement les bonnes réponses et à minimiser les erreurs.
« Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. »

ORIENTATION

Orientation dans le temps

« Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? »

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, poser les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Pour ces items, seules les réponses exactes sont prises en compte. Cependant, lors de changements de saison ou de mois, permettre au sujet de corriger une réponse erronée en lui demandant : « Êtes-vous sûr ? ». Si le sujet donne 2 réponses (lundi ou mardi), lui demander de choisir et ne tenir compte que de la réponse définitive.

Cotation : chaque réponse juste vaut un point.

Orientation dans l'espace

« Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons. »

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle province ou région administrative est situé ce département ?
10. À quel étage sommes-nous ?

Pour tous ces items, n'accepter que la réponse exacte. Les seules tolérances admises concernent :

- pour la question n°6 : lorsque le sujet vient d'une autre ville, on peut se contenter de l'hôpital de la ville lorsqu'il n'existe qu'un seul hôpital dont le nom peut ne pas être connu du patient. Si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve ;
- pour la question n°8 : lorsque le nom de la ville et du département sont identiques (Paris) ou celui du département et de la région (Nord), il faut s'assurer que le sujet comprend l'emboîtement des structures administratives. Le numéro du département n'est pas admis. Si le sujet le donne, il faut lui demander de préciser le nom qui correspond à ce numéro.

Chaque réponse juste vaut un point. Accorder un délai maximum de 10 secondes.

APPRENTISSAGE

« Je vais vous donner 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir, je vous les redemanderai tout à l'heure :

11. cigare (ou citron)
12. fleur (ou clé)

13. porte (ou ballon)

Répétez les 3 mots ».

Donner les 3 mots groupés, 1 par seconde, face au malade, en articulant bien. Accorder 20 secondes pour la réponse. Compter 1 point par mot répété correctement au premier essai. Si le sujet ne répète pas les 3 mots au premier essai, les redonner jusqu'à ce qu'ils soient répétés correctement dans la limite de 6 essais. En effet, l'épreuve de rappel ne peut être analysée que si les 3 mots ont été enregistrés.

ATTENTION OU CALCUL

« Comptez à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois jusqu'à ce que je vous arrête. »

Il est permis d'aider le patient en lui présentant la première soustraction.

« 100 – 7 combien cela fait-il ? » et ensuite : « Continuez. » On arrête après 5 soustractions et on compte 1 point par soustraction exacte c'est-à-dire lorsque le pas de 7 est respecté quelle que soit la réponse précédente ; ex : 100, 92, 85 le point n'est pas accordé pour la première soustraction mais il l'est pour la seconde.

- 14. première soustraction
- 15. deuxième soustraction
- 16. troisième soustraction
- 17. quatrième soustraction
- 18. cinquième soustraction

Si le sujet demande, en cours de tâche, « combien faut-il retirer ? » il n'est pas admis de répéter la consigne (« continuez comme avant »). S'il paraît, néanmoins, indispensable de redonner la consigne, il faut repartir de la consigne initiale (« comptez à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois »). Lorsque le sujet ne peut ou ne veut effectuer les cinq soustractions, il est nécessaire, pour maintenir le principe d'une tâche interférente, de lui demander d'épeler le mot MONDE à l'envers (« Pouvez-vous épeler le mot MONDE à l'envers en commençant par la dernière lettre ? ») (toutefois, lorsque le patient a des difficultés manifestes dans le compte à rebours, il est préférable de lui demander d'épeler le mot MONDE à l'endroit avant de lui demander de l'épeler à l'envers pour le remettre en confiance). Dans cette épreuve, le nombre de lettres placées successivement dans un ordre correct est compté (exemple : EDMON = 2). Le GRECO recommande de systématiquement faire passer cette épreuve, même si le compte à rebours est correct. Dans tous les cas, le résultat n'est pas pris en compte pour le score total.

RAPPEL

« Quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- 19. cigare (ou citron)
- 20. fleur (ou clé)
- 21. porte (ou ballon) »

Accorder 10 secondes pour répondre. Compter 1 point par mot correctement restitué.

LANGAGE (8 POINTS) ET PRAXIES CONSTRUCTIVES (1 POINT)

(Désignation) « Quel est le nom de cet objet ? »

- 22. Montrer un crayon
- 23. Montrer une montre

Il faut montrer un crayon et non un stylo ou un stylo à bille. Aucune réponse autre que crayon n'est admise (1 point). Le sujet ne doit pas prendre les objets en main.

(Répétition)

- 24. « Écoutez bien et répétez après moi : pas de MAIS, de SI, ni de ET. »

La phrase doit être prononcée lentement, à haute voix, face au malade. Si le patient dit ne pas avoir entendu, ne pas répéter la phrase (si l'examineur a un doute, il peut être admis de vérifier en répétant la phrase à la fin du test). Ne compter 1 point que si la répétition est absolument correcte.

(Compréhension orale)

Poser une feuille de papier blanc sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. prenez mon papier dans la main droite,
26. pliez-le en deux
27. jetez-le par terre. »

Compter 1 point par item correctement exécuté. Si le sujet s'arrête et demande ce qu'il doit faire, il ne faut pas répéter la consigne, mais dire « faites ce que je vous ai dit de faire ».

(Compréhension du langage écrit)

28. Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères FERMEZ LES YEUX et dire au sujet : « Faites ce qui est marqué. »

Compter 1 point si l'ordre est exécuté. Le point n'est accordé que si le sujet ferme les yeux.

Il n'est pas accordé s'il se contente de lire la phrase.

(Dessin et langage écrit)

29. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle sont dessinés 2 pentagones qui se recoupent sur 2 côtés et dire : « Voulez-vous recopier mon dessin ? »

Compter 1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur 2 côtés différents. On peut autoriser plusieurs essais et accorder un temps d'une minute.

Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ANAES / Service des recommandations et références professionnelles / février 2000

30. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez mais une phrase entière. »

Donner 1 point si la phrase comprend au minimum un sujet et un verbe, sans tenir compte des erreurs d'orthographe ou de syntaxe.

PRESENTATION DE LA FEUILLE DE PASSATION

Pour plus de commodité, il est utile que l'ordre écrit et la figure soient imprimés au verso de la feuille de passation qui est ainsi réduite à un feuillet.

Il est également possible de présenter l'ordre écrit et le modèle de la figure sur des cartons séparés que l'on présente au sujet lors de la passation.

Médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer



Caisse nationale RSI
260 – 264 avenue du Président Wilson
93457 La Plaine Saint-Denis cedex
www.le-rsi.fr