

Recommandations des experts Kressig RW, Démonet JF, Georgescu D, Ibach B, Jung HH, Pihan H, Monsch AU, Mosimann UP, Savaskan E

# Utilisation du patch transdermique de rivastigmine à forte dose dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

**En Suisse, environ 68 000 patients souffraient de la maladie d'Alzheimer en 2011 (1). La prévalence de cette maladie augmente de façon exponentielle avec l'âge et, eu égard au vieillissement de la population, on suppose que ce chiffre (et les coûts qui y sont associés) va tripler d'ici 2050 (2). La prise en charge efficace de la maladie d'Alzheimer est multifactorielle et implique des approches pharmacologiques comme non pharmacologiques.**

Le traitement pharmacologique standard de la maladie d'Alzheimer en Suisse est une monothérapie à base d'inhibiteur de la cholinestérase (ChEI) ou de mémantine, tout dépend du résultat du patient au Mini Mental Status Examination (test d'évaluation des fonctions cognitives, MMSE) et des différents facteurs ayant une pertinence en pharmacothérapie. Compte tenu des échecs médicamenteux actuels des modificateurs de la maladie et de la charge considérable que représente la maladie d'Alzheimer, l'utilisation optimale de ces traitements symptomatiques devient particulièrement importante.

En Suisse, les ChEI sont approuvés pour les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer (MMSE  $\geq$  10/30) tandis que la mémantine est approuvée pour le traitement des formes modérées à sévères (MMSE de 3 à 19). Le donépézil est disponible sous forme de comprimés pelliculés ou orodispersibles et de solufilm pour des posologies quotidiennes de 5 mg et 10 mg, tandis que la galantamine est commercialisée sous forme de capsules à libération prolongée de 8, 16 et 24 mg (3, 4). La rivastigmine est disponible en capsules (1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg), en soluté buvable (2 mg/ml) avec posologie quotidienne recommandée de 6 à 12 mg (5) et en patch transdermique à trois posologies, 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h et depuis peu 13,3 mg/24 h. Le présent article est consacré au patch à forte dose et a pour but de donner des recommandations sur son utilisation.

## Description du traitement transdermique

Malgré de légères différences dans le mode d'action des trois ChEI, les formules orales se sont révélées tout aussi efficaces dans des essais comparatifs randomisés (6). Dans la mesure où les ChEI présentent une très bonne relation dose-efficacité, il est conseillé d'augmenter petit à petit la dose jusqu'au niveau maximal toléré. Les événements indésirables types, le plus souvent de nature gastro-intestinale, semblent survenir principalement lors de l'augmentation de la dose et diminuer lors de la phase d'entretien.

Pr Reto W. Kressig, Basel

La comparaison directe des différentes formules a démontré une efficacité semblable, mais la formule transdermique présente la tolérabilité gastro-intestinale la plus importante (7). Concrètement, des études pharmacocinétiques ont montré que le patch de rivastigmine de 9,5 mg/24 h offre une exposition au médicament semblable à la dose maximale recommandée en capsule de 12 mg/jour mais avec un taux inférieur d'événements indésirables (8). Cet effet est obtenu grâce à une administration médicamenteuse plus continue qui atténue les concentrations plasmatiques maximales étroitement liées aux effets secondaires.

## Étude OPTIMA

L'étude OPTIMA (OPTimizing Transdermal Exelon In Mild-to-moderate Alzheimer's disease - Optimisation de l'Exelon par voie transdermique pour les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer), une étude randomisée, en double aveugle et en parallèle de 48 semaines, visait à démontrer si les malades d'Alzheimer présentant un déclin cognitif et fonctionnel supplémentaire traités par rivastigmine (9,5 mg/24 h pendant 6 à 12 mois en phase d'étiquetage ouvert) pouvaient bénéficier d'une augmentation de la dose de rivastigmine jusqu'à 13,3 mg/24 h (9). Au total, 1584 patients avec des résultats au MMSE de  $\geq$  10 et  $\leq$  24 (résultat moyen de 14,2) ont été inclus. Pendant la phase d'étiquetage ouvert, le déclin fonctionnel de ces patients a été évalué (selon l'appréciation du chercheur) de même que le déclin cognitif (baisse de  $\geq$  2 points au MMSE par rapport à la précédente visite ou baisse de  $\geq$  3 points au MMSE par rapport à la référence de la phase d'étiquetage ouvert) aux semaines 24, 36 et 48. Les patients qui répondaient aux critères de déclin (n=567) ont alors été intégrés à la phase en double aveugle puis répartis de façon aléatoire 1:1 pour recevoir un patch de rivastigmine de 9,5 mg/24 h ou 13,3 mg/24 h. Ils ont ensuite été traités pendant 48 semaines supplémentaires. Les co-critères primaires de l'étude OPTIMA étaient un changement par rapport à la référence de la phase en double aveugle à la semaine 48 dans le domaine des activités instrumentales de la vie quotidienne sur les échelles ADAS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living) pour les activités de la vie quotidienne, et ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale) pour les fonctions cognitives. La sécurité et la tolérabilité ont également été évaluées.

L'essai a démontré que les résultats ADCS-IADL et ADAS-cog étaient toujours à la faveur du patch de 13,3 mg/24 h (fig.1). Le patch de 13,3 mg/24 h était statistiquement supérieur à celui de 9,5 mg/24 h sur l'échelle ADCS-IADL à partir de la semaine 16 ( $p=0,025$ ) et jusqu'à la semaine 48 incluse ( $p=0,002$ ), et sur l'échelle ADAS-cog à la semaine 24 ( $p=0,027$ ) mais pas à la semaine 48 ( $p=0,227$ ). Le déclin fonctionnel sur l'ADCS-IADL semblait survenir plus tard dans le groupe du patch de 13,3 mg/24 h que dans celui du patch de 9,5 mg/24 h, même si la différence observée n'était pas significative. Aucun problème de sécurité inattendu n'a été constaté. Une légère augmentation des événements indésirables rapportés a été constatée avec le patch de 13,3 mg/24 h même s'ils diminuaient avec le temps, avec une incidence semblable de la plupart des événements indésirables rapportés dans les deux groupes de traitement dans la deuxième moitié de la phase en double aveugle (semaines 25 à 48). Une incidence accrue des événements indésirables est souvent liée à une phase d'ajustement de dose (10). Malgré cela, l'incidence des événements indésirables et des événements indésirables graves entraînant un arrêt de la phase en double aveugle était moins importante avec le patch de 13,3 mg/24 h qu'avec le patch de 9,5 mg/24 h. Les événements indésirables les plus courants entraînant un arrêt du traitement étaient les troubles gastro-intestinaux, les troubles d'ordre général, les problèmes au niveau du site d'administration et les troubles psychiatriques.

### Avantage des ChEI lié à la dose

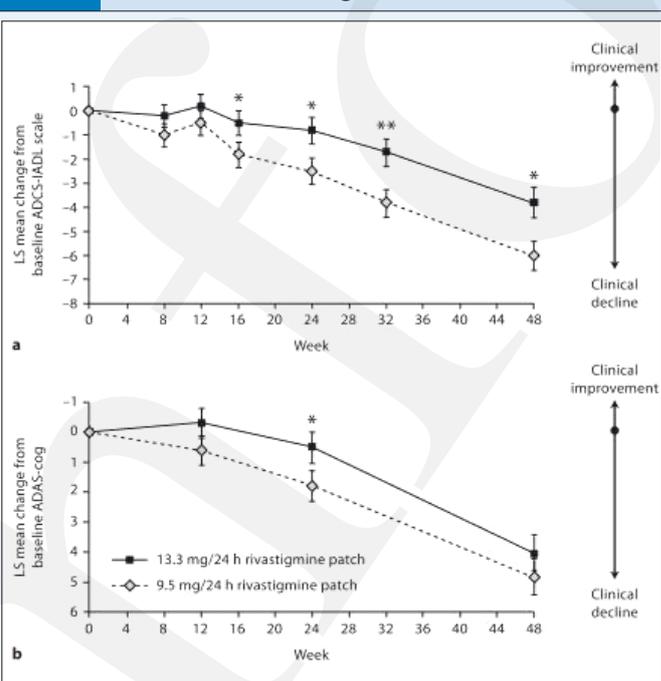
Wattmo et al. ont étudié les effets à long terme du traitement par ChEI ainsi que l'influence des facteurs socio-démographiques et cliniques sur l'utilisation des services d'aide à domicile collectifs par les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer (11). Cette étude prospective, multicentrique sur 3 ans a inclus 880 patients souffrant de la maladie d'Alzheimer traités par donépézil, rivastigmine ou galantamine dans des conditions cliniques classiques. À la valeur de référence puis tous les 6 mois, les patients étaient soumis à plusieurs outils d'évaluation, dont le test MMSE, l'échelle ADCS-IADL et l'échelle PSMS (Physical Self-Maintenance Scale) pour l'autosuffisance physique. Les doses de ChEI et le nombre de services d'aide à domicile par semaine étaient consignés. L'étude a révélé que des doses supérieures de ChEI favorisaient le report du recours aux services d'aide à domicile et une sollicitation moins importante de ces services.

### Recommandations pour la sélection des patients dans la pratique clinique

Suite aux résultats de l'étude OPTIMA, le patch de rivastigmine de 13,3 mg/24 h a été approuvé en Suisse dès septembre 2013. Les patients tolérant bien le traitement avec la dose inférieure de rivastigmine (9,5 mg/24 h) pendant au moins six mois qui présentent un déclin cognitif (p. ex. d'après le test MMSE) et fonctionnel (selon l'appréciation du médecin traitant) significatif peuvent obtenir une augmentation de dose jusqu'à 13,3 mg/24 h (5).

Si l'on ramène ces résultats à la pratique clinique quotidienne, cela signifie que les doses plus élevées de rivastigmine sont adaptées aux patients souffrant de la maladie d'Alzheimer traités par patch de rivastigmine (9,5 mg/24 h) pendant au moins 6 mois et qui présentent un déclin fonctionnel (appréciation clinique) et/ou cognitif (baisse d'au moins 3 points au MMSE depuis la référence).

**FIG. 1** Données du patch de rivastigmine sur les échelles ADCS-IADL et ADAS-cog



Changement de la moyenne des moindres carrés par rapport à la référence au cours de la phase en double aveugle de 48 semaines sur les échelles ADCS-IADL (a) et ADAS-cog (b) chez les patients en intention de traiter (ITT), en double aveugle et avec la méthode d'imputation de la dernière observation rapportée. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard de la moyenne ; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$  pour le patch de rivastigmine de 13,3 mg/24 h par rapport à 9,5 mg/24 h. Les différences dans les moyennes des moindres carrés, les intervalles de confiance de 95% et les valeurs p sont basées sur une analyse de la covariance corrigée du pays et du résultat à la valeur de référence (ADCS-IADL ou ADAS-cog).

La bonne tolérance du patch de 9,5 mg/24 h, le consentement de l'aidant et du soignant pour l'augmentation de la dose, et dans l'idéal, un déclin clinique objectivement évalué et documenté (IADL, ADL, MMSE) déterminent la décision d'augmenter la dose de rivastigmine.

### Recommandations pour la surveillance du traitement

Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer en général et ceux traités par de fortes doses de rivastigmine en particulier doivent être suivis régulièrement pour une évaluation de leurs capacités dans la vie quotidienne, de leur état cognitif et nutritionnel ainsi que de leur poids, en veillant à ce qu'ils ingurgitent suffisamment de nutriments et de calories. Le besoin accru en protéines (1,2 g à 1,5 g de protéines/kg/jour) chez ces patients nécessite souvent le recours aux compléments alimentaires protéiques. (Deutz NEP, et al., Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging : Recommendations from the ESPEN Expert Group, Clinical Nutrition (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.04.007>). En cas d'effets secondaires récurrents, souvent transitoires, tels que la nausée, la diarrhée, les maux de ventre ou les vomissements, il convient de commencer un traitement symptomatique. Toutefois, si ces effets secondaires ne peuvent pas être suffisamment apaisés, la dose de rivastigmine doit revenir à 9,5 mg/24 h. En cas de réaction cutanée locale plus large que le patch, il faut passer aux

ChEI par voie orale. Les réactions cutanées locales (1 à 2 cas sur 10) qui ne dépassent pas le patch peuvent être traitées avec une pommade faiblement dosée en stéroïdes et ne nécessitent pas forcément un changement de traitement. Afin d'éviter les réactions cutanées et le risque accru d'exposition, il est important de changer chaque jour le site d'application du patch. Il est recommandé d'attendre au moins 14 jours avant de réutiliser un site d'application.

## Conclusion

Les inhibiteurs de la cholinestérase constituent un traitement bien établi pour les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. Bien qu'ils présentent une très bonne relation dose-efficacité, les doses élevées sont utilisées avec réticence eu égard à la forte prévalence d'effets secondaires (notamment de nature gastro-intestinale). L'usage transdermique plutôt qu'oral limite le risque d'apparition des effets secondaires. Selon l'autorité de réglementation suisse, le patch de rivastigmine à forte dose (13,3 mg/24 h) peut être prescrit aux patients qui présentent un déclin cognitif et fonctionnel après six mois de traitement avec le patch de 9,5 mg/24 h. Dans la pratique clinique, la sélection des patients pour un traitement à forte dose dépend de la bonne tolérabilité, du déclin fonctionnel/clinique observé, du consentement de l'aidant et du soignant, elle implique la surveillance d'éventuels effets secondaires, notamment des symptômes gastro-intestinaux associés à une perte de poids, des vertiges, une confusion, des maux de tête, et doit veiller au bon état nutritionnel. Il est important de souligner que le passage au patch de rivastigmine à forte dose (13,3 mg/24 h) ne coûte rien, le prix du patch reste le même quelle que soit la dose.

### Pr Reto W. Kressig

Universitäre Altersmedizin und Rehabilitation  
Felix Platter-Spital Basel, 4012 Basel  
RetoW.Kressig@fps-basel.ch

### Pr Jean-François Démonet

Centre Leenaards de la Mémoire  
Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

### Dr Dan Georgescu

Departement Gerontopsychiatrie  
Psychiatrische Klinik Königfelden, Windisch

### PD Dr Bernd Ibach

Bereich Alterspsychiatrie und –Psychotherapie  
Psychiatrische Klinik Münsterlingen

### Dr Hans-Heinrich Jung

Klinik für Neurologie  
Universitätsspital Zürich

### Dr Hans Pihan

Spitalzentrum Bienne  
Neurologie und Memory Clinic, Bienne

### Pr Andreas U. Monsch

Memory Clinic, Universitäre Altersmedizin und Rehabilitation  
Felix Platter-Spital, Bâle

### Pr Urs P. Mosimann

Universitätsklinik für Alterspsychiatrie und Alterspsychotherapie  
Universitäre Psychiatrische Dienste, Berne

### Pr Egemen Savaskan

Klinik für Alterspsychiatrie  
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

**+** **Précision:** Novartis a fourni un soutien logistique sans jamais influencer le contenu.

## Messages à retenir

- ◆ Le patch de rivastigmine de 13,3 mg/24 h (Exelon® Patch 15) est un inhibiteur de la cholinestérase, récemment approuvé pour le traitement des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer
- ◆ Le traitement débute avec le patch de 4,6 mg/24 h (Exelon® Patch 5). Au bout de 4 semaines au moins, si le patient tolère bien le traitement, la dose est augmentée jusqu'à 9,5 mg/24 h (Exelon® Patch 10), ce qui constitue la dose efficace minimale. Après 6 mois supplémentaires, la posologie peut être augmentée jusqu'au maximum de 13,3 mg/24 h chez les patients présentant un déclin cognitif et fonctionnel significatif
- ◆ L'augmentation des doses d'inhibiteurs de la cholinestérase induit souvent des effets secondaires, notamment au niveau gastro-intestinal. L'administration transdermique peut, dans une certaine mesure, limiter ces effets
- ◆ Les présentes recommandations indiquent quels patients peuvent bénéficier du patch à la posologie maximale, les méthodes qui conduisent à l'augmentation de la posologie et la prise en charge des éventuels effets secondaires

## Références :

1. Pfeil AM et al. Alzheimer's dementia: budget impact and cost-utility analysis of a combination treatment with a cholinesterase inhibitor and memantine in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13676
2. World Health Organization. Dementia: a public health priority. WHO, 2012. ([www.who.int/mental\\_health/neurology/dementia/en/](http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en/))
3. Product Information Aricept® /-Eveess, Donepezil Actavis, Donepezil Helvepharm, Donepezil Sandoz®, Donepezil Spirig HC®, Donepezil-Mepha®. [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)
4. Product Information Reminyl® Prolonged Release, Galantamine SR Helvepharm. [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)
5. Product Information Exelon® /Exelon® Patch, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)
6. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005593
7. Winblad B et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22(5):456-67
8. Kurz A et al. Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review. *Int J Clin Pract* 2009;63(5):799-805
9. Cummings J et al. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm<sup>2</sup>) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33(5):341-53
10. Farlow MR et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/day) versus standard-dose (10 mg/day) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: a 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2010;32:1234-51
11. Watton C et al. A longitudinal study of risk factors for community-based home help services in Alzheimer's disease: the influence of cholinesterase inhibitor therapy. *Clin Interv Aging* 2013;8:329-39