

---

# La mémantine dans la maladie d'Alzheimer : Repousser le placement en CHSLD

Par Rémi W. Bouchard, M.D.

Rémi W. Bouchard, M.D.

Directeur,  
Clinique de la mémoire  
Hôpital Enfant-Jésus  
Québec, Québec

Des preuves récentes montrent que la mémantine, un antagoniste des récepteurs NMDA, prolonge de façon significative l'intervalle avant le placement en centre d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD) lorsqu'on l'administre à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA)<sup>1</sup>. Cette conclusion d'une étude d'observation réalisée par Lopez et ses collaborateurs en 2009<sup>1</sup> vient étayer au moyen de données importantes les arguments qui militaient déjà en faveur du traitement par la mémantine dans la MA de modérée à grave. Notre synthèse présente ici le plan et les résultats de cette étude et explique de quelle manière la mémantine peut avoir exercé un effet aussi considérable sur l'intervalle précédant le placement en CHSLD. Il convient toutefois de résumer d'abord brièvement l'impact du placement en CHSLD sur les patients Alzheimer, leurs familles et le système de soins de santé.

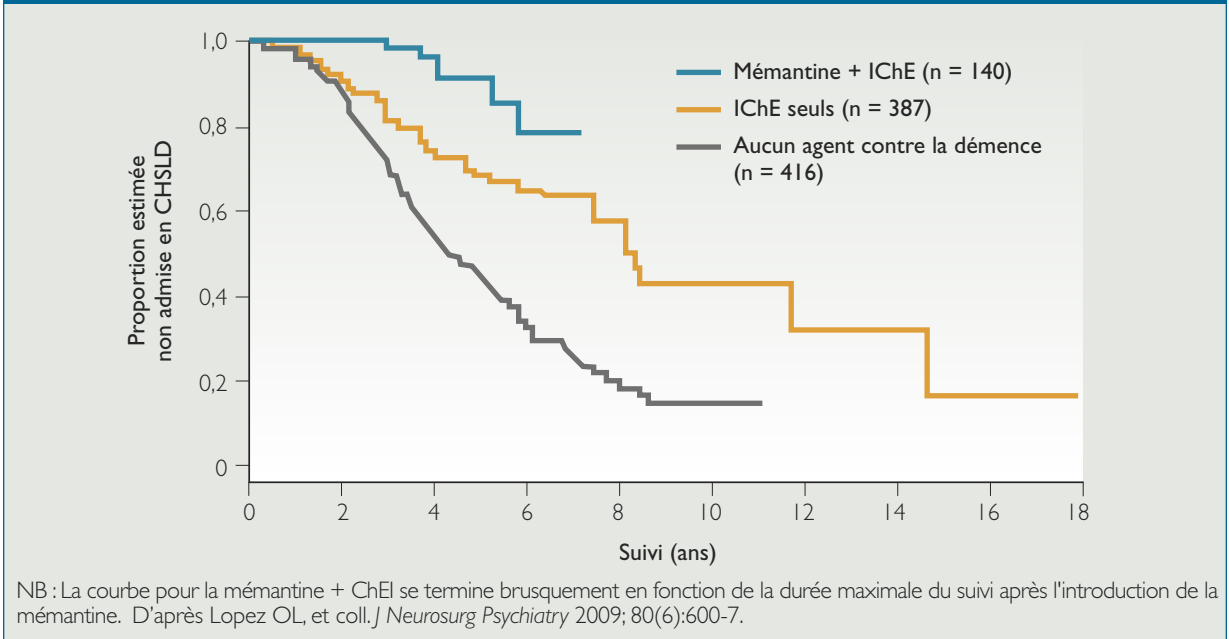
## Impact du placement en CHSLD

La MA est une maladie dégénérative évolutive; les patients atteints finissent par succomber à la maladie et la plupart de ceux qui survivent jusqu'aux stades plus avancés doivent éventuellement être placés en CHSLD. On prévoit qu'un placement en CHSLD s'impose chez environ 75 % des patients Alzheimer avant qu'ils n'atteignent l'âge de 80 ans<sup>2</sup>. La décision de placer une personne Alzheimer dans un CHSLD n'est jamais facile pour les aidants (souvent, le conjoint ou la conjointe ou un enfant). Quant au patient, sa transition vers le CHSLD peut se révéler ardue et risque d'exacerber encore ses problèmes comportementaux et fonctionnels alors qu'il quitte un endroit familial et se voit obligé de s'adapter à un nouvel environnement.

Dans bien des cas, l'institutionnalisation comporte aussi une part de difficultés d'ordre monétaire. La plupart des séjours en établissement de soins prolongés sont assurés par les ministères provinciaux de la santé. Mais en plus du fardeau économique qu'elle impose aux services de soins de santé, l'institutionnalisation a aussi des répercussions économiques sur les résidents (ou leurs familles). En Ontario, par exemple, les résidents sont assujettis à un système de copaiement dont les frais se situent entre 53 \$ et 71 \$ par jour (ou entre 20 000 \$ et 25 000 \$ par année environ)<sup>3</sup>. Au Québec, les frais annuels varient de 12 000 \$ à 20 000 \$<sup>4</sup>.

Tout report de l'institutionnalisation permet non seulement aux patients de résider plus longtemps dans l'environnement familial où ils se sentent à l'aise, mais allège également le fardeau économique et logistique imposé au système de

FIGURE 1. Intervalle avant le placement en CHSLD : Inhibiteurs de la cholinestérase ± mémantine vs aucun agent contre la démence (1<sup>re</sup> cohorte)<sup>1</sup>



soins de santé, tout en minimisant les coûts assumés par le patient et sa famille. Qui plus est, les familles voient généralement d'un bon œil le report du placement, puisqu'il leur laisse plus de temps pour choisir un établissement qui conviendra en vue d'un placement pour ainsi dire inéluctable. C'est pourquoi, repousser le placement en CHSLD aussi longtemps que la situation le permet pour le patient, sa famille et ses aidants figure parmi les objectifs du traitement de la maladie d'Alzheimer.

### Effets de la mémantine sur le placement en CHSLD (Lopez et coll., 2009)

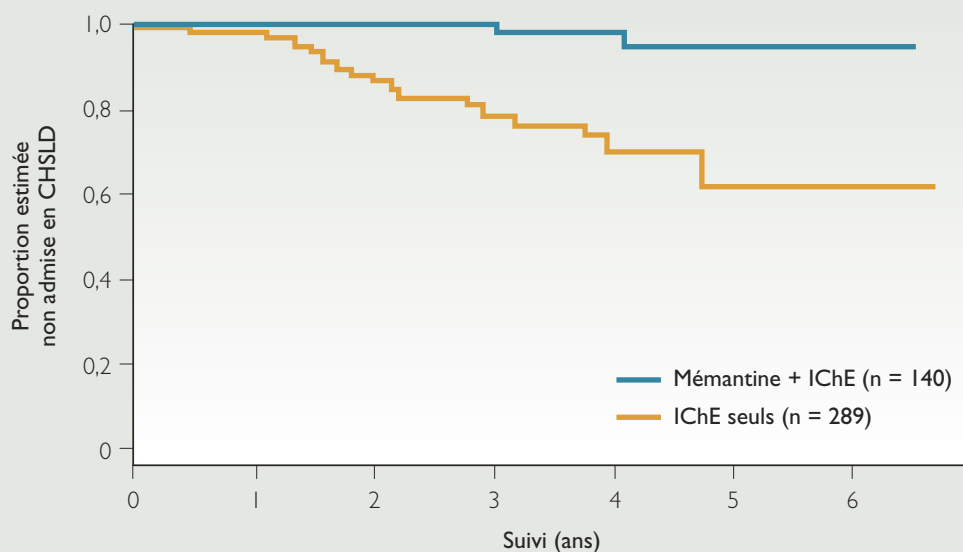
**Raison d'être de l'étude.** On peut administrer deux types d'agents pharmacologiques pour le traitement des symptômes de la MA : la mémantine et les inhibiteurs de la cholinestérase (c.-à-d., donépézil, galantamine et rivastigmine). Des recherches antérieures ont montré que les inhibiteurs de la cholinestérase en monothérapie repoussent le placement en CHSLD. En effet, une étude publiée en 2003 a entre autres révélé l'existence d'un lien entre un traitement de longue durée par le donépézil (c.-à-d., d'au moins 9 à 12 mois) et un prolongement minimum estimé de l'intervalle précédent le placement en CHSLD de 17,5 mois<sup>5</sup>. En 2009, une analyse de suivi qui portait sur des patients ayant participé à des études sur la galantamine a fait état, pour chaque année de traitement, d'une diminution de 31 % du risque d'hospitalisation en CHSLD à l'intérieur d'une période donnée<sup>6</sup>.

Avant l'étude de Lopez, on ne disposait toutefois d'aucune donnée concluante quant à un effet associé à la mémantine. On dispose de données selon lesquelles cette dernière exerce un effet bénéfique significatif par rapport au placebo sur le comportement, le fonctionnement global et la cognition dans la MA<sup>10-13</sup>. Le recours à la mémantine a de plus été associé à une utilisation moindre des psychotropes<sup>14</sup>. Si on se fie au profil des avantages conférés dans la MA, particulièrement en ce qui a trait aux symptômes comportementaux, ces chercheurs ont donc émis l'hypothèse selon laquelle de tels avantages pourraient se traduire par une prolongation de l'intervalle avant le placement en CHSLD chez les patients traités par mémantine.

**Plan de l'étude.** Il s'agissait d'une étude d'observation monocentrique qui a analysé des données provenant de patients suivis à l'*Alzheimer Disease Research Center* (ADRC) de l'Université de Pittsburgh entre 1983 et 2006.

Les patients soumis à l'analyse ont été scindés en deux cohortes. La première cohorte regroupait tous les sujets atteints de MA probable et soumis à une évaluation après un suivi d'au moins un an (n = 943). À l'intérieur de cette cohorte, 140 patients (14,9 % de la cohorte) prenaient un inhibiteur de la cholinestérase et de la mémantine, 387 patients (45,0 %) prenaient un inhibiteur de la cholinestérase seul et 416 (40,1 %) ne prenaient ni l'un ni l'autre de ces deux médicaments pour la MA (groupe témoin).

FIGURE 2. Intervalle avant le placement en CHSLD : Inhibiteurs de la cholinestérase seuls vs inhibiteurs de la cholinestérase + mémantine (2<sup>e</sup> cohorte)<sup>1</sup>



D'après Lopez OL, et coll., *J Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(6):600-7.

La deuxième cohorte regroupait tous les sujets sous médication admis à l'étude après 1997 (année d'admission du premier patient sous mémantine). Cette cohorte regroupait 429 patients, dont 140 (32,6 %) sous inhibiteur de la cholinestérase et mémantine. Les 289 autres patients (67,4 %) prenaient un inhibiteur de la cholinestérase seul. Pour la deuxième cohorte, le groupe témoin était constitué des patients traités au moyen d'un inhibiteur de la cholinestérase seul.

Les critères d'évaluation principaux étaient l'intervalle avant le placement en CHSLD et avant le décès. L'analyse a été menée à l'aide des modèles multivariés des hasards proportionnels de Cox avec prise en compte des covariables critiques.

La nature dite « d'observation » de cette étude lui a conféré un avantage significatif sur les autres essais randomisés et contrôlés de courte durée typiques, réalisés sur des médicaments contre la MA. L'utilisation d'une base de données longitudinale a permis aux investigateurs d'analyser des périodes beaucoup plus longues (jusqu'à 18 ans dans le cas de la première cohorte et jusqu'à sept ans dans le cas de la deuxième).

**Résultats – Première cohorte.** Les investigateurs ont signalé que pour la première cohorte, les patients traités par inhibiteur de la cholinestérase seulement présentaient un taux de risque (HR) de 0,37 (IC à 95 % : 0,27–0,49) pour ce qui est du placement en CHSLD, comparativement aux patients non traités.

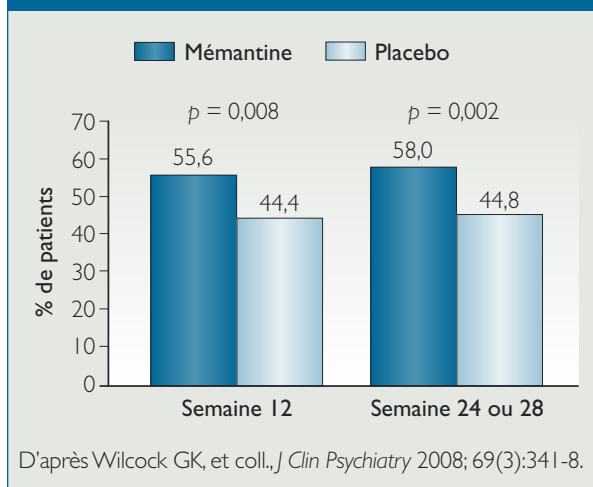
Dans le cas des patients traités par inhibiteur de la cholinestérase et mémantine, le risque était encore moindre (HR : 0,29; IC à 95 % : 0,11–0,72) (Figure 1). Selon ces résultats, le risque de placement en CHSLD était moins élevé (coefficient de réduction de 3,4) dans le groupe traité par inhibiteur de la cholinestérase et mémantine, comparativement au groupe traité par inhibiteur de la cholinestérase seul.

**Cela signifie que les patients sous bithérapie étaient au-delà de sept fois moins susceptibles d'être admis en CHSLD, comparativement aux sujets sous inhibiteur de la cholinestérase seul.**

Dans cette cohorte, on n'a noté aucun impact de la pharmacothérapie (monothérapie ou bithérapie) sur l'intervalle global avant le décès.

**Résultats – Deuxième cohorte.** Selon l'analyse de la deuxième cohorte, les patients traités par inhibiteur de la cholinestérase et mémantine étaient significativement moins susceptibles d'être placés en CHSLD que les patients sous inhibiteur de la cholinestérase seul (HR : 0,13; IC à 95 % : 0,03–0,56) (Figure 2). Cela signifie que les patients sous bithérapie étaient au-delà

FIGURE 3. Proportion de patients pour qui le tandem NPI agitation/agressivité-psychose s'est amélioré (analyse groupée)<sup>10</sup>



de sept fois moins susceptibles d'être admis en CHSLD, comparativement aux sujets sous inhibiteur de la cholinestérase seul.

Bien qu'aucune association n'a été trouvée entre la pharmacothérapie et le moment du décès dans cette cohorte, l'admission en CHSLD a été identifiée comme un prédicteur de temps du décès (HR : 1,94; IC à 95 % : 1,17-3,24).

### Comment la mémantine repousse-t-elle le placement en CHSLD?

L'étude de Lopez et coll. n'était pas conçue pour expliquer de quelle façon la mémantine pouvait repousser le placement en CHSLD. Les auteurs ont par contre avancé une hypothèse pour tenter de comprendre comment la mémantine pouvait conférer un tel avantage à ce chapitre. Ils se sont demandé si le recours à la mémantine en bithérapie n'aidait pas les patients à communiquer et à accomplir les activités de base de la vie quotidienne (par exemple, se vêtir ou contrôler les sphincters anal et vésical)<sup>1</sup>. C'est la perte de ces habiletés qui pourrait, au premier chef, pousser les familles à demander le placement de l'être cher atteint de MA.

Cette hypothèse s'appuie sur de nombreuses sources, notamment sur une étude publiée en 2008 selon laquelle ce sont les pertes fonctionnelles des patients qui influent le plus sur l'intensité du stress et sur les taux de dépression chez les aidants<sup>7</sup>. Dans la même étude, les auteurs ont en outre classé les comportements erratiques associés à la MA parmi les prédicteurs de stress et de dépression chez les aidants. Une analyse systématique publiée en 2009 a pour sa part établi que parmi les

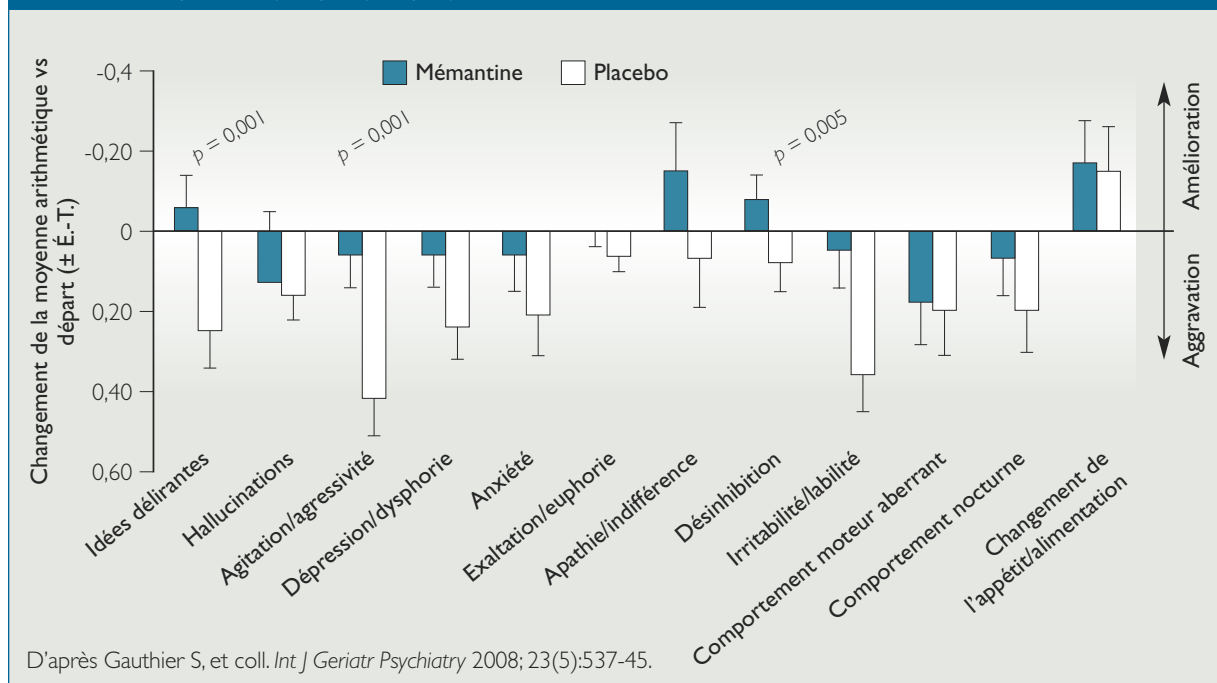
éléments du tableau liés aux patients, la perte d'autonomie à l'égard des activités de base de la vie quotidienne et les comportements erratiques figurent parmi les prédicteurs fiables du placement en CHSLD<sup>8</sup>.

Ces observations ont trouvé écho ailleurs, y compris dans les Lignes directrices de pratique clinique canadiennes de 2007 pour la MA avancée, selon lesquelles les symptômes comportementaux et psychologiques de démence ne sont pas simplement des facteurs de risque significatifs à l'égard du placement en CHSLD, ils sont également associés à une accélération du déclin cognitif et fonctionnel, de même qu'à une mortalité plus grande<sup>9</sup>. En effet, des études ont révélé que l'état des patients Alzheimer qui présentent des symptômes comportementaux au départ se détériore beaucoup plus rapidement selon les échelles d'évaluation de la cognition (p. ex., l'échelle SIB [*Severe Impairment Battery*]), l'échelle de fonctionnement global (p. ex., l'échelle CIBIC-Plus [*Clinician's Interview-based Impression of Change Plus Caregiver Input*]) et l'échelle d'habiletés fonctionnelles (p. ex., ADCS-ADL [*Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory*]). Aux échelles SIB, CIBIC-Plus et ADCS-ADL, les taux de déclin des patients présentant des symptômes comportementaux ont été plus rapides de 87 %, 66 % et 48 % respectivement, que celui des patients exempts de tels symptômes<sup>10</sup>.

Compte tenu de ces observations quant à un lien entre le comportement et le fonctionnement d'une part et la probabilité accrue d'un placement en CHSLD d'autre part, on ne se surprendrait pas d'apprendre que la mémantine permet effectivement de repousser significativement le placement en CHSLD. La recherche sur la mémantine a fait état d'un avantage significatif conféré sur chacun de ces domaines de la MA.

Une récente analyse regroupant trois études sur la mémantine (d'une durée allant jusqu'à 28 semaines) a mesuré l'efficacité et l'innocuité de la mémantine chez des patients Alzheimer qui présentaient des troubles du comportement couramment liés à la MA (agitation/agressivité ou psychose) au départ (n = 593 sujets sur une population totale de 983, incluant les trois études)<sup>10</sup>. Les investigateurs ont constaté que la proportion de patients chez qui le tandem agitation-psychose (scores combinés agitation/agressivité, idées délirantes et hallucinations) de l'échelle NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) s'était amélioré était significativement plus élevée chez les patients traités par mémantine que chez les patients sous placebo (Figure 3). Les changements moyens des scores NPI amalgamés ont été de -0,8 (amélioration) dans le cas de la mémantine, contre

FIGURE 4 Changements aux items individuels de l'échelle NPI à la semaine 24 ou 28 : Mémantine vs placebo (analyse groupée)<sup>11</sup>



0,5 (détérioration) dans le cas du placebo à la fin de la semaine 12 et de -0,7, contre 0,7 à la semaine 24 ou 28 (selon la durée respective des protocoles).

Une autre analyse a regroupé six études différentes sur la mémantine pour réunir en tout 2 311 patients<sup>11</sup>. Les auteurs de cette analyse ont étudié l'impact de la mémantine sur le score NPI global et sur ses items individuels. Pour ce qui est du score NPI global, le traitement par mémantine a été associé à un avantage significatif à la semaine 12 et à la semaine 24 ou 28. Il a en outre été associé à un avantage statistiquement significatif par rapport au placebo pour ce qui est de trois items NPI individuels, soit idées délirantes, agitation/agressivité et irritabilité/labilité, à la semaine 24 ou 28 (Figure 4). Pour chacun des autres items de l'échelle NPI, les résultats ont été quantitativement favorables à la mémantine, sans toutefois atteindre une portée statistique dans le cadre de ces études de courte durée. Dans la même analyse, les investigateurs ont aussi étudié un sous-ensemble de patients qui ne présentaient pas au départ les symptômes correspondant aux différents items de l'échelle NPI. Ils ont constaté que le traitement par la mémantine exerçait un effet préventif puisqu'un nombre significativement moindre de patients sous mémantine ont présenté des symptômes comportementaux, comparativement aux sujets sous placebo (Figure 5).

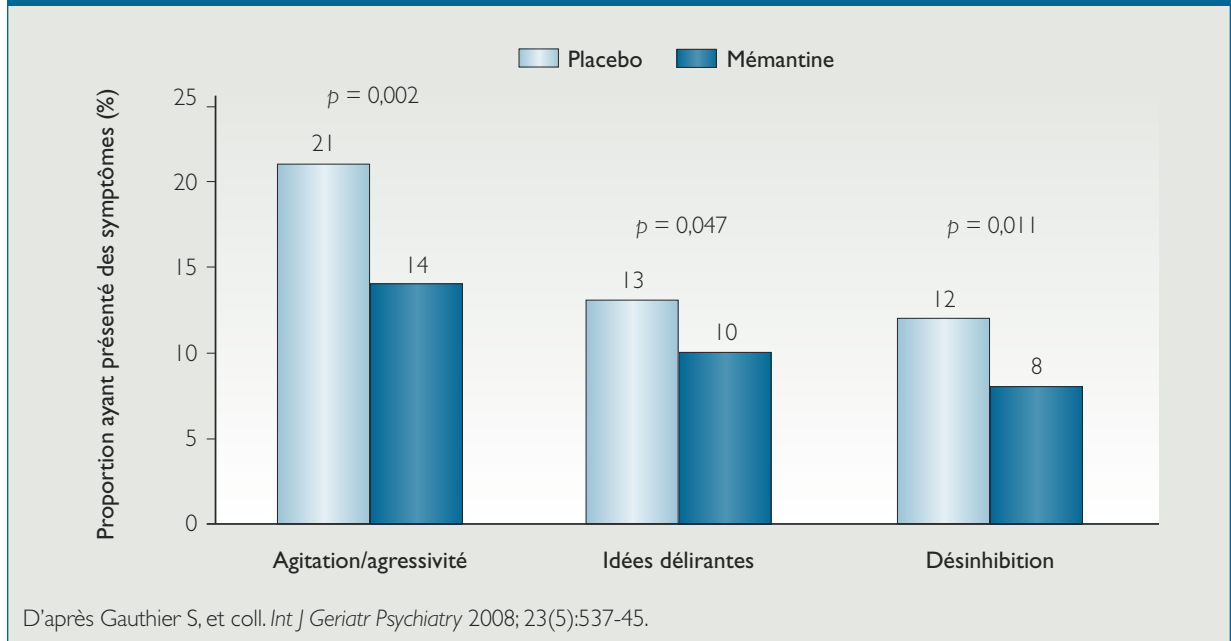
Outre l'important effet bénéfique qu'elle confère sur les symptômes comportementaux, la mémantine s'est révélée

efficace dans d'autres domaines de la MA susceptibles de précipiter le placement des patients en CHSLD. Dans une étude randomisée et contrôlée qui comparait la mémantine au placebo chez 404 patients recevant déjà un inhibiteur de la cholinestérase, la mémantine a été associée à un ralentissement statistiquement significatif du déclin à l'échelle ADCS-ADL<sup>12</sup>. Étant donné que la mémantine est un agent qui exerce ses propriétés bienfaisantes dans la maladie d'Alzheimer par l'entremise de son action sur les symptômes comportementaux, les habiletés fonctionnelles et la cognition, qui sont tous importants à titre de facteurs influant sur le placement en CHSLD et à titre d'éléments distincts de la maladie elle-même, on ne saurait sous-estimer son rôle potentiel dans le traitement de tous les patients à un stade ou à l'autre de la maladie.

## Conclusions

L'un des objectifs primordiaux du traitement de la maladie d'Alzheimer consiste à repousser le placement en CHSLD. Ce report du placement permet en effet aux patients de profiter plus longtemps d'un temps de qualité avec leur famille et leurs amis, en plus d'améliorer leur qualité de vie globale et celle de l'aidant. Compte tenu de l'actuelle situation financière et matérielle précaire de nos systèmes de santé, il devient important pour les gouvernements provinciaux de retarder le plus possible l'institutionnalisation des patients Alzheimer. De nombreuses agences gouvernementales reconnaissent

FIGURE 5. Proportion de patients ayant présenté des symptômes comportementaux sur une période de 12 semaines : Mémantine vs placebo<sup>11</sup>



l'ampleur des économies ainsi réalisables et explorent différentes façons de permettre aux patients Alzheimer de demeurer plus longtemps dans la communauté.

Le traitement pharmacologique de la MA au moyen d'inhibiteurs de la cholinestérase et de mémantine a permis de prolonger significativement l'intervalle avant l'institutionnalisation. L'étude de Lopez et de ses collaborateurs vient confirmer que la différence significative entre l'emploi de l'inhibiteur de la cholinestérase en monothérapie et son emploi en bithérapie avec la mémantine, la réduction de la probabilité d'un placement en CHSLD étant sept fois plus marquée avec la

bithérapie qu'avec le traitement par inhibiteur de la cholinestérase seulement.

Les améliorations du comportement, des capacités fonctionnelles et de la cognition ont toutes déjà été démontrées avec le traitement à la mémantine comparativement au placebo dans le cadre d'essais randomisés et contrôlés. Il semble raisonnable de supposer que de telles améliorations allègent le fardeau des soins à prodiguer aux patients Alzheimer et permettent aux sujets traités par la mémantine de continuer à vivre plus longtemps dans la communauté comparativement à ceux qui ne reçoivent pas un tel traitement.

Références :

- Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, et coll. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(6):600-7.
- Arrighi HM, Neumann PJ, Lieberburg IM, et coll. Lethality of Alzheimer disease and its impact on nursing home placement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; e-publication avant impression, 29 juin 2009.
- Ontario Ministry of Health and Long-term Care. Seniors' Care: Long-Term Care Homes. Accessible à l'adresse [www.health.gov.on.ca](http://www.health.gov.on.ca). Consulté en août 2009.
- Régie de l'assurance maladie du Québec. La contribution financière des adultes hébergés. Mai 2006, mis à jour le 1<sup>er</sup> janvier 2009.
- Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, et coll. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(7):937-44.
- Feldman HH, Pirttila T, Dartigues JF, et coll. Treatment with galantamine and time to nursing home placement in Alzheimer's disease patients with and without cerebrovascular disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24(5):479-88.
- Molyneux GJ, McCarthy GM, McEniff S, et coll. Prevalence and predictors of carer burden and depression in carers of patients referred to an old age psychiatric service. *Int Psychogeriatr* 2008; 20(6):1193-202.
- Gaugler JE, Yu F, Krichbaum K, et coll. Predictors of nursing home admission for persons with dementia. *Med Care* 2009; 47(2):191-8.
- Herrmann N, Gauthier S, Lysy PG, et coll. Clinical practice guidelines for severe Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2007; 3(4):385-97.
- Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, et coll. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(3):341-8.
- Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(5):537-45.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et coll. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(3):317-24.
- Emre M, Mecocci P, Stender K. Pooled analyses on cognitive effects of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008; 14(2):193-9.
- Vidal JS, Lacombe JM, Dartigues JF, et coll. Evaluation of the impact of memantine treatment initiation on psychotropic use: a study from the French national health care database. *Neuroepidemiology* 2008; 31(3):193-200.