

Comment faire le passage d'un inhibiteur de la cholinestérase à un autre dans la maladie d'Alzheimer?

Sylvie Desgagné

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence dans la population gériatrique. Aux États-Unis, on estime actuellement que 4,5 millions de personnes en souffrent. La prévalence parmi les patients de plus de 85 ans atteint 25 %. Les manifestations cliniques de la maladie, particulièrement dans les phases avancées, sont souvent dévastatrices pour le malade, ses proches et les soignants. Conséquemment, les stratégies pour retarder la progression de la maladie sont importantes¹⁻³.

Il existe sur le marché canadien trois inhibiteurs de la cholinestérase, seuls agents ayant démontré une efficacité dans la maladie d'Alzheimer. Ce sont le donépézil (Aricept^{MD}), la rivastigmine (Exelon^{MD}) et la galantamine (Reminyl^{MD}). On estime que l'état de 40 % à 50 % des patients va s'améliorer à la suite de l'amorce d'une telle pharmacothérapie. Devant l'absence d'effet thérapeutique ou une intolérance, un essai subséquent avec un autre agent de la même classe peut désormais être envisagé.

Le changement d'un agent à un autre peut être considéré pour différentes raisons, incluant une inefficacité ou des effets indésirables importants. Afin d'éviter une toxicité cholinergique (nausée, diarrhée, excitation...), le retrait de l'agent doit se faire graduellement sur une période de 6 semaines selon les diverses monographies⁴. Cependant, on sait que le déclin des fonctions cognitives survient rapidement au moment du retrait des inhibiteurs de la cholinestérase. De plus, des syndromes de retrait ont été signalés à la suite de l'arrêt des inhibiteurs de la cholinestérase, particulièrement pour le donépézil⁵. Une période de latence sans médicament devrait également être envisagée, période dont la durée n'est pas établie dans la littérature¹.

Les trois inhibiteurs de la cholinestérase possèdent des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différentes, à considérer lorsqu'on envisage de passer d'un agent à un autre. Pour le donépézil, la longue demi-vie d'élimination (70 heures) suggère un retrait progressif sur une période d'une à deux semaines, avant d'instaurer un second traitement aux inhibiteurs de la cholinestérase⁶. Des auteurs ont suggéré que le métabolisme hépatique du donépézil étant tributaire de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P-450, cela pourrait expliquer une intolérance chez les patients ayant une mutation génétique pour cet isoenzyme³. Pour la

rivastigmine et la galantamine, on peut considérer débiter un traitement le lendemain de l'arrêt de l'autre si le médicament précédent a été bien toléré. Le retrait graduel est également suggéré, sur au moins une semaine^{7,8}. S'il y a eu intolérance, il est préférable d'attendre la disparition des effets nocifs avant d'entamer un nouveau traitement.

Diverses études ont été effectuées pour déterminer la durée nécessaire au sevrage et la période de latence sans médicament avant d'instaurer un autre agent^{6,9,10}. La plupart des publications portent sur le début de la rivastigmine chez des patients préalablement traités avec le donépézil. Des scénarios différents ont été comparés, allant d'une période sans sevrage et sans latence à divers protocoles de retrait s'effectuant sur quelques jours. Bien que ces études soient de petite taille et comportent des failles méthodologiques importantes, les résultats ont démontré que de longues périodes de retrait ne sont pas nécessaires lorsqu'une seconde thérapie à un inhibiteur de la cholinestérase est instaurée. Plusieurs patients ont bien toléré le passage sans sevrage et sans latence du donépézil à la rivastigmine. Les détériorations de l'état cognitif n'ont pas été décrites comme importantes dans ces publications. Des études plus élaborées et portant sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour valider ces résultats. Des études similaires sont également souhaitables pour l'instauration de la galantamine comme solution de rechange au traitement par les autres inhibiteurs de la cholinestérase. Aucune donnée n'est disponible quant au chevauchement de deux inhibiteurs de la cholinestérase.

Concrètement, aucun consensus n'est disponible pour guider les cliniciens qui doivent effectuer un changement d'un inhibiteur de la cholinestérase à un autre. La prudence demeure de rigueur, bien que les périodes de sevrage échelonnées sur plus d'une semaine apparaissent longues et ne comportent pas plus de risque selon les données préliminaires disponibles. De l'avis de la plupart des auteurs, la période de latence entre deux agents n'est pas nécessaire^{7,9,10}.

Sylvie Desgagné, M.Sc., est pharmacienne au CHUL du Centre hospitalier universitaire de Québec.

L'utilisation optimale des inhibiteurs de la cholinestérase permet au clinicien d'améliorer significativement la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de leurs proches. Bien que de nouvelles études soient nécessaires et attendues, n'oublions pas que la recherche des dernières années a permis le développement de cette nouvelle classe de médicaments pour une maladie considérée jusqu'alors sans espoir.

Références :

1. Giacobini E. Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease. *Alz Dis and Associated disorders* 2000;Vol 14 (suppl 1):3-10.
2. Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *Int J Clin Pract* 2002;127:45-63. Suppl.
3. Dooley M, Lamb HM. Donepezil. *Drugs and aging* 2000;16(3):199-226.
4. Novartis-Pharmaceuticals Corporation Exelon labelling changes. Media release, 2 pages. Février 2001.
5. Singh S, Dudley C. Discontinuation syndrome following donepezil cessation. *Int J Clin Psychiatry* 2003;18:282-4.
6. Bullock R, Connolly C. Switching cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease-donepezil to rivastigmine, is it worth it? *Int J Ger Psychiatry* 2002;17:288-9.
7. Bouchard RW. Les enjeux de la maladie d'Alzheimer pour le pharmacien en 2002 : revue du traitement. Communication orale. Sainte-Foy. Mai 2002.
8. Farlow MR. Pharmacokinetic profiles of current therapies for Alzheimer's disease: implications for switching to galantamine. *Clin Ther* 2001;23(suppl A):13-24.
9. Maelicke A. Pharmacokinetic rationale for switching from donepezil to galantamine. *Clin Ther* 2001;23:A8-12. Suppl.
10. Emre M. Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002;127:45-63. Suppl.

Pour toute correspondance :

Sylvie Desgagné
CHUQ, site CHUL
2705, boul. Laurier
Bureau RC-206
Sainte-Foy (Québec)
G1V 4G2
Téléphone : (418) 656-4141, poste 7916
Courriel : Sylvie.Desgagnes@chuq.qc.ca