

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 14

23 octobre 2017

ML
1530

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Médicaments pour traiter les pertes cognitives et la démence	p. 107
Tocilizumab (<i>Actemra</i>) contre l'artérite à cellules géantes.....	p. 113
Tableau comparatif : Médicaments contre la maladie d'Alzheimer (en anglais)	en ligne

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégées par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)
Ou appelez le service à la clientèle: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 41, N° 14 (ML 1530)

23 octobre 2017

ML
1530

DANS CE NUMÉRO

Médicaments pour traiter les pertes cognitives et la démence	p. 107
Tocilizumab (<i>Actemra</i>) contre l'artérite à cellules géantes.....	p. 113
Tableau comparatif : Médicaments contre la maladie d'Alzheimer (en anglais)	en ligne

TABLEAUX DANS CE NUMÉRO

Posologie et coût des médicaments contre la maladie d'Alzheimer	p. 109
Tableau comparatif en ligne :	
Médicaments contre la maladie d'Alzheimer (en anglais)	

► Médicaments pour traiter les pertes cognitives et la démence

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence, mais les pertes cognitives sont aussi associées à d'autres atteintes neurologiques comme la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy, la démence vasculaire et la démence fronto-temporale.

Le déficit cognitif léger est généralement défini comme un déclin cognitif plus important que celui auquel on s'attend pour l'âge et la scolarité d'une personne, mais qui ne perturbe pas les activités de la vie quotidienne (AVQ); il est parfois un état transitionnel entre les changements cognitifs liés au vieillissement normal et la démence. Aucun médicament n'est homologué pour le traitement du déficit cognitif léger.

Le présent article ne traite pas du traitement de la démence réversible due à une toxicité médicamenteuse, à une infection ou à un trouble métabolique.

INTERVENTIONS NON PHARMACOLOGIQUES

Il faut assurer aux patients atteints de maladie d'Alzheimer un environnement stable et non conflictuel, un niveau de stimulation et d'autonomie adapté au stade de leur maladie, et de fréquents rappels et repères d'orientation. Les symptômes comportementaux et psychiatriques comme les troubles du sommeil, l'errance et l'agitation doivent être pris en charge en tenant compte des facteurs causaux personnels ou environnementaux lorsque cela est possible^{1,2}. On peut aussi faire l'essai d'autres interventions telles que la luminothérapie, la musicothérapie, l'aromathérapie, l'acupuncture ou la massothérapie³. L'éducation et le soutien des aidants ont montré pouvoir améliorer les compétences et la qualité de vie des patients et retarder l'institutionnalisation⁴.

INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE

Les pertes cognitives liées à la maladie d'Alzheimer sont associées à une déplétion en acétylcholine (ACh), laquelle

Recommandations pour le traitement de la maladie d'Alzheimer

- Les médicaments actuellement disponibles dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et autres démences ne ralentissent pas, ni ne stoppent ou n'inversent le processus neurodégénératif sous-jacent.
- Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase donépézil, rivastigmine et galantamine atténuent légèrement les symptômes de démence. La rivastigmine transdermique cause moins d'effets indésirables gastro-intestinaux que sa présentation orale.
- L'antagoniste des récepteurs NMDA mémantine offre un bienfait modeste aux patients atteints de maladie d'Alzheimer modérée à grave. Elle cause moins d'effets indésirables que les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.
- On ignore toujours si l'ajout de mémantine à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase est plus efficace qu'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase en monothérapie.

intervient dans le processus d'apprentissage et la mémoire⁵. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) augmentent les concentrations d'acétylcholine dans le cerveau et ont montré pouvoir atténuer légèrement les symptômes de démence, mais ils ne ralentissent pas, ni ne stoppent ou n'inversent la progression de la maladie d'Alzheimer.

Les trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase qui figurent au Tableau 1 (page 109) sont homologués par Santé Canada et la FDA dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, mais peu d'études ont été menées auprès de patients de plus de 85 ans, et on ne dispose pas de données relatives à leur utilisation pendant plus d'un an⁶. La rivastigmine est le seul inhibiteur de l'acétylcholinestérase à avoir reçu l'homologation pour le traitement de la démence légère à modérée associée à la maladie de Parkinson. Aucun de ces médicaments n'est homologué dans le traitement de la démence vasculaire.

Les effets indésirables gastro-intestinaux (GI) sont fréquents avec ces agents, en particulier lors de l'instauration du traitement et l'augmentation de la dose. La bradycardie et des syncopes peuvent survenir, de même qu'une incidence accrue de chutes et de fractures de la hanche chez les patients âgés sous ces médicaments. Ils doivent donc être utilisés avec prudence chez les patients qui présentent un risque accru d'ulcères duodénaux et/ou de saignements GI, ainsi que chez ceux qui sont atteints d'asthme ou de MPOC.

L'emploi concomitant de médicaments dotés d'effets anticholinergiques, y compris les antihistaminiques de première génération comme la diphenhydramine (*Benadryl* et autres), les médicaments pour traiter la vessie hyperactive tels que l'oxybutynine (*Ditropan* et autres) et les antidépresseurs tricycliques comme l'imipramine (*Tofranil* et autres; génériques seulement au Canada) peuvent diminuer l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

DONÉPÉZIL – Le donépétil (*Aricept* et génériques) est un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase à action centrale⁷. Il est homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement de la maladie d'Alzheimer légère, modérée et grave.

Pharmacocinétique – Le donépétil est rapidement absorbé depuis le tube digestif, et atteint son pic de concentrations plasmatiques après 3-4 heures avec les comprimés à 10 mg et après ~8 heures avec les comprimés à 23 mg. La demi-vie du donépétil est d'environ 70 heures. Il est métabolisé principalement par les CYP2D6 et 3A4 et est excrété dans l'urine.

Essais cliniques – Dans une étude randomisée et à double insu de 3 ans ayant comparé le donépétil à 10 mg/jour, la vitamine E à 2000 UI/jour et un placebo auprès de 769 patients atteints d'un **déficit cognitif léger**, on n'a observé aucune différence significative entre les groupes quant à la probabilité de progression vers la maladie d'Alzheimer après 3 ans. Dans le groupe sous le donépétil, la progression était significativement plus lente durant la première année de l'étude⁸.

Dans des études à court terme randomisées et à double insu menées auprès de patients atteints de **maladie d'Alzheimer légère à modérée**, le donépétil à raison de 5 ou 10 mg/jour a amélioré les scores des tests neuropsychologiques, l'évaluation du comportement et des AVQ, ainsi que les mesures de changement global évaluées par les patients, les cliniciens et les proches aidants^{9,10}. Toutefois, dans une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de 565 patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée, le donépétil n'a eu aucun effet sur l'institutionnalisation ou la progression du handicap après 3 ans¹¹.

Santé Canada et la FDA ont appuyé l'homologation du donépétil dans le traitement de la **maladie d'Alzheimer grave** sur les résultats de deux études cliniques. Dans la première, une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines menée auprès de 248 patients atteints de maladie d'Alzheimer grave vivant en maison de retraite, le donépétil a amélioré les AVQ, la cognition et le fonctionnement global, mais pas le comportement¹². Dans l'autre étude, une étude randomisée et à double insu de 24 semaines menée auprès de 343 patients ambulatoires atteints de maladie d'Alzheimer grave, le donépétil s'est montré plus efficace que le placebo pour améliorer les mesures de la cognition et du fonctionnement global¹³. Dans une étude menée auprès de patients atteints de **maladie d'Alzheimer modérée à grave**, les patients qui avaient continué de prendre le donépétil ont obtenu des scores de l'état mental légèrement plus élevés que ceux qui avaient arrêté de le prendre¹⁴.

Les résultats de quelques études à court terme (10-26 semaines) de petite envergure et contrôlées par placebo ont pointé vers une légère amélioration de la cognition, du fonctionnement global et des AVQ sous le donépétil administré à des patients atteints de **démence associée à la maladie de Parkinson** et à des patients atteints de **démence à corps de Lewy**¹⁵⁻¹⁷. Il n'y a pas de données selon lesquelles le donépétil améliore la cognition ou le fonctionnement global chez les patients aux prises avec une **démence vasculaire**.

Posologie – La posologie initiale recommandée pour le donépétil est de 5 mg une fois par jour. Après 4-6 semaines, la dose peut passer à 10 mg/jour. Si le traitement est interrompu pendant plusieurs jours, le donépétil doit être repris à la dose quotidienne la plus faible. Le médicament est aussi commercialisé aux États-Unis en comprimés à 23 mg pour les patients qui répondent de manière sous-optimale aux doses inférieures, mais cette dose majorée apporte au mieux des bienfaits minimes et cause beaucoup plus d'effets indésirables GI^{18,19}.

Effets indésirables – Les effets indésirables les plus fréquents liés au donépétil sont nausées, vomissements et diarrhées, en particulier au début du traitement ou lors de l'augmentation de la dose. L'incontinence urinaire, des rêves intenses, la bradycardie et les syncopes se sont aussi produits. Fatigue et crampes musculaires ont été rapportées. Des taux plasmatiques plus élevés du médicament et peut-être une incidence accrue d'effets indésirables peuvent se produire chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

Interactions médicamenteuses – En plus des interactions avec les médicaments dotés d'effets cholinergiques ou anticholinergiques, le donépétil pourrait interagir avec les inhibiteurs du CYP3A4 ou 2D6, ou avec les inducteurs du CYP3A4²⁰.

GALANTAMINE – La galantamine (*Razadyne*, *Razadyne ER* et génériques; seuls les produits à libération prolongée génériques sont commercialisés au Canada) est un inhibiteur compétitif réversible de l'acétylcholinestérase. Elle agit également sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine; la signification clinique de cette activité nicotinique reste à être établie. La galantamine est homologuée par Santé Canada et la FDA dans le traitement de la maladie d'Alzheimer légère à modérée.

Pharmacocinétique – La galantamine est rapidement absorbée depuis le tube digestif. Le pic de concentrations sériques de la présentation à libération immédiate est atteint après environ 1 heure lorsqu'elle est prise sans aliments et après 2,5 heures avec des aliments. Le pic de concentrations sériques de la présentation à libération prolongée survient 4,5-5 heures après l'administration. La demi-vie de la galantamine est d'environ 7 heures. Elle est métabolisée dans le foie par les CYP2D6 et 3A4 en métabolites dotés d'une faible activité anticholinestérasique.

Essais cliniques – Dans 2 études randomisées de 2 ans totalisant 2048 patients atteints d'un **déficit cognitif léger**, on n'a pas observé de différence quant à la vitesse de progression vers la maladie d'Alzheimer entre les patients sous galantamine et ceux sous un placebo²¹.

Tableau 1. Posologie et coût des médicaments contre la maladie d'Alzheimer

Médicament	Présentations	Posologie habituelle	Posologie initiale/ augmentation de la dose	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ¹¹
Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase					
Donépézil – générique <i>Aricept</i> (Pfizer; Eisai aux É.-U.)	co. à 5, 10, 23 mg ^{2,12}	5-10 mg 1 f.p.j. le soir	5 mg 1 f.p.j.; après 4-6 sem., augmenter à 10 mg 1 f.p.j.;	5,50 \$	24,80 \$
orodispersibles – générique <i>Aricept RDT</i>	co. orodispersibles à 5, 10 mg		après 3 autres mois, la dose peut passer à 23 mg 1 f.p.j. ¹³	506,10	164,10
				31,80	108,50
				N.D.	164,10
Galantamine – générique ¹⁴ <i>Razadyne</i> (Janssen)	co. à 4, 8, 12 mg; sol. à 4 mg/mL ^{3,15}	8-12 mg 2 f.p.j., préférentiellement avec les repas ⁴	4 mg 2 f.p.j.; après 4 sem., augmenter la dose à 8 mg 2 f.p.j.; après 4 autres sem., la dose peut passer à 12 mg 2 f.p.j.	135,10	N.H.C.
				320,20	N.H.C.
libération prolongée – générique <i>Razadyne ER</i> (Janssen)	caps. ER à 8, 16, 24 mg	16-24 mg 1 f.p.j., préférentiellement avec le repas du matin	8 mg 1 f.p.j.; après 4 sem., augmenter la dose à 16 mg 1 f.p.j.; après 4 autres sem., la dose peut passer à 24 mg 1 f.p.j.	140,00	39,10
				320,20	N.H.C.
Rivastigmine – générique <i>Exelon</i> (Novartis)	caps. à 1,5, 3, 4,5, 6 mg caps. à 1,5, 3, 4,5, 6 mg; sol. à 2 mg/mL	4,5-6 mg 2 f.p.j. avec les repas	1,5 mg 2 f.p.j.; augmenter la dose par paliers de 1,5 mg 2 f.p.j. toutes les 2 sem. ⁵ jusqu'à 6 mg 2 f.p.j.	105,30	39,10
				N.D.	171,40
transdermique – générique ¹⁴ <i>Exelon Patch</i>	timbres de 4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h, 13,3 mg/24 h	9,5 mg ou 13,3 mg 1 f.p.j.	4,6 mg 1 f.p.j.; après 4 sem., augmenter la dose à 9,5 mg 1 f.p.j.; après 4 autres sem., la dose peut passer à 13,3 mg 1 f.p.j.	372,90	N.D.C.
				593,70	148,10
Antagoniste des récepteurs NMDA					
Mémantine – générique <i>Ebixa</i> (Lundbeck); <i>Namenda</i> (Allergan) aux É.-U.	co. à 5, 10 mg; sol. à 2 mg/mL ^{3,15}	10 mg 2 f.p.j. ⁶	5 mg 1 f.p.j.; augmenter la dose par paliers de 5 mg/sem. jusqu'à 10 mg. 2 f.p.j.	25,80	98,10
				406,20	155,50
libération prolongée – <i>Namenda XR</i>	caps. ER à 7, 14, 21, 28 mg ⁷	28 mg 1 f.p.j. ⁶	7 mg 1 f.p.j.; augmenter la dose par paliers de 7 mg/sem. jusqu'à 28 mg 1 f.p.j.	387,60	N.H.C.
Antagoniste des récepteurs NMDA/inhibiteur de l'acétylcholinestérase					
Mémantine/donépézil – <i>Namzaric</i> (Allergan) ⁸	caps. ER à 7/10, 14/10, 21/10, 28/10 mg ⁷	28/10 mg 1 f.p.j., le soir ⁹	Voir référence 10	385,90	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; N.D.C. : non commercialisé au Canada; ER : libération prolongée; f.p.j. : fois par jour

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 septembre 2017. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2017. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Le comprimé à 23 mg ne doit pas être coupé, écrasé ou mâché.
- La solution buvable est seulement commercialisée en générique.
- Chez les patients dont la ClCr se situe entre 9 et 59 mL/min ou atteints d'insuffisance hépatique modérée, la dose ne doit pas dépasser 16 mg/jour. Les patients dont la ClCr est inférieure à 9 mL/min ou atteints d'insuffisance hépatique grave ne doivent pas recevoir la galantamine.
- Toutes les 4 semaines dans les cas de démence associée à la maladie de Parkinson.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr 5-29 mL/min), la dose ciblée est de 5 mg 2 fois par jour pour la présentation à libération immédiate et de 14 mg 1 fois par jour pour la présentation à libération prolongée.
- Le contenu des capsules peut être saupoudré sur de la purée de pommes pour consommation immédiate. Les capsules ne doivent pas être divisées, écrasées ou mâchées.
- Homologué chez les patients préalablement stabilisés par une dose unique quotidienne de 10 mg de donépézil.
- La dose recommandée de *Namzaric* est de 14/10 mg 1 fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr 5-29 mL/min) préalablement stabilisés par une dose de 5 mg 2 fois par jour ou 14 mg 1 fois par jour de mémantine et de 10 mg 1 fois par jour de donépézil.
- Chez les patients qui prenaient 10 mg 1 fois par jour de donépézil sans mémantine, la dose initiale recommandée est de 7/10 mg 1 fois par jour le soir; la dose quotidienne de mémantine peut être augmentée par paliers de 7 mg/semaine. Chez les patients préalablement stabilisés par 10 mg 1 fois par jour de donépézil et 10 mg 2 fois par jour ou 28 mg 1 fois par jour de mémantine, la dose initiale recommandée est de 28/10 mg 1 fois par jour le soir.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, septembre 2017).
- Les comprimés à 23 mg ne sont pas commercialisés au Canada.
- La dose maximale au Canada est de 10 mg par jour.
- Homologué mais pas encore commercialisé au Canada.
- La solution orale n'est pas commercialisée au Canada.

Dans des études à court terme (4-6 mois) menées auprès de patients atteints de **maladie d'Alzheimer légère à modérée**, la galantamine a légèrement amélioré les mesures cognitives et cliniques globales par rapport au placebo^{22,23}. Dans une étude randomisée et contrôlée par placebo de 2 ans menée auprès de 2045 sujets atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée ou de démence mixte (maladie d'Alzheimer/démence vasculaire), les patients sous mémantine en traitement de fond n'ont pas profité de l'ajout de la galantamine. Parmi les 1549 patients qui n'ont pas reçu la mémantine, le taux de mortalité était plus faible et les pertes cognitives et fonctionnelles étaient moins marquées sous la galantamine comparativement au placebo²⁴.

Plusieurs études (6-12 mois) menées auprès de patients atteints de maladie d'Alzheimer et de **maladie cérébrovasculaire** ont donné lieu à une amélioration significative de la cognition, du comportement et des AVQ sous le traitement par la galantamine^{25,26}.

Posologie – La posologie initiale recommandée de galantamine est de 8 mg/jour (4 mg 2 fois par jour avec la présentation à libération immédiate ou 8 mg une fois par jour avec la présentation à libération prolongée) avec des aliments. La dose quotidienne peut passer à 16 mg après 4 semaines, puis à 24 mg après 4 semaines supplémentaires. La dose quotidienne maximale est de 16 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale modérée; le

médicament ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave. Si le traitement est interrompu pendant plusieurs jours, la galantamine doit être reprise à la dose quotidienne la plus faible.

Effets indésirables – Nausées, vomissements, diarrhée, étourdissements, anorexie et perte pondérale sont fréquents lorsque la dose de galantamine est augmentée rapidement, et ils sont moins fréquents durant le traitement d'entretien. Bradycardie et syncopes peuvent survenir. Des cas de dépression, de fatigue et de somnolence ont été rapportés. Des taux plasmatiques plus élevés du médicament et peut-être une incidence accrue d'effets indésirables peuvent survenir chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

Interactions médicamenteuses – En plus des interactions avec les médicaments dotés d'effets cholinergiques ou anticholinergiques, la galantamine peut interagir avec les médicaments qui inhibent les CYP3A4 ou 2D6, ou avec les inducteurs du CYP3A4²⁰.

RIVASTIGMINE – La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase de type carbamate, lentement réversible et non compétitif qui pénètre bien dans le SNC²⁷. Elle est homologuée par Santé Canada et la FDA dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ou de la démence associée à la maladie de Parkinson légère à modérée. Le timbre transdermique (*Exelon Patch* et génériques) est aussi homologué aux É.-U. chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer grave.

Pharmacocinétique – La présentation orale de rivastigmine est rapidement absorbée depuis le tube digestif; elle atteint le pic de concentrations sériques après environ 1 heure sans nourriture et après environ 2,5 heures avec des aliments. Le médicament se lie faiblement aux protéines plasmatiques et sa demi-vie plasmatique est brève (1,5 heure), mais la demi-vie de l'inhibition de la cholinestérase dans le SNC est d'environ 10 heures. La rivastigmine est principalement métabolisée par hydrolyse par les estérases, puis elle est excrétée dans l'urine.

Essais cliniques – Une étude randomisée et à double insu d'une durée de jusqu'à 48 mois menée auprès de 1018 patients atteints d'un **déficit cognitif léger** n'a pas fait ressortir de différence significative entre la rivastigmine et le placebo pour ce qui est des fonctions cognitives ou de la vitesse de progression vers la maladie d'Alzheimer²⁸.

Une revue de 13 études randomisées, à double insu et contrôlées par placebo, d'une durée de 12 à 52 semaines et totalisant 4775 patients atteints de **maladie d'Alzheimer légère à modérée** a montré que la rivastigmine par voie orale et transdermique ralentissait le déclin cognitif et améliorait les AVQ, mais les effets étaient minimes et leur signification clinique incertaine. Le timbre transdermique était mieux toléré que la présentation orale²⁹.

Dans une étude de 24 semaines menée auprès de 1195 patients atteints de **maladie d'Alzheimer grave**, la rivastigmine transdermique (9,5 mg/24 heures) s'est révélée être aussi efficace que la rivastigmine orale (12 mg/jour), et l'incidence des nausées et vomissements a été environ 66 % plus faible sous le timbre³⁰. Dans une autre étude de 24 semaines, 716 patients atteints de maladie d'Alzheimer grave ont été randomisés pour recevoir des timbres de

rivastigmine délivrant 4,6 ou 13,3 mg/24 heures; à la fin de l'étude, le déclin cognitif et du fonctionnement global moyen par rapport aux valeurs initiales était significativement moins marqué sous le timbre à 13,3 mg³¹.

Dans une étude randomisée de 24 semaines, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès de 541 patients atteints de **démence associée à la maladie de Parkinson**, la rivastigmine a entraîné des améliorations statistiquement significatives de l'attention et de la cognition³². Dans une étude à double insu de 20 semaines menée auprès de 120 patients atteints de **démence à corps de Lewy**, la rivastigmine a entraîné une amélioration significative du comportement comparativement au placebo³³. Dans une étude randomisée et à double insu de 24 semaines menée auprès de 710 patients atteints de **démence vasculaire**, la rivastigmine orale comparativement au placebo a significativement amélioré les mesures de la cognition, mais pas celles d'impression globale de changement ni des AVQ³⁴.

Posologie – La posologie initiale recommandée de rivastigmine **orale** est de 1,5 mg deux fois par jour avec des aliments. La dose quotidienne peut être augmentée par paliers de 1,5 mg à intervalles de 2 semaines, jusqu'à un maximum de 12 mg. Si le traitement est interrompu pendant plusieurs jours, la rivastigmine doit être reprise à la dose quotidienne la plus faible.

Les timbres **transdermiques** seraient une méthode d'administration plus fiable chez les patients atteints de démence³⁵. La dose initiale est d'un timbre délivrant 4,6 mg/24 heures placé sur le dos, la poitrine ou le bras; le point d'application doit être changé tous les jours. Après un mois, la dose peut passer à 9,5 mg/24 heures; une autre augmentation de la dose pour passer au timbre de 13,3 mg/24 heures (non homologué au Canada) 4 semaines plus tard peut apporter un bienfait supplémentaire³⁶. Si le traitement est interrompu pendant plus de 3 jours, il doit être repris en utilisant le timbre à la dose la plus faible.

Effets indésirables – La rivastigmine orale cause fréquemment nausées, vomissements et diarrhées. La tolérabilité GI peut être améliorée en augmentant la dose lentement et en administrant le médicament avec des aliments. Ces effets semblent substantiellement moins fréquents avec la présentation transdermique. La bradycardie et des syncopes peuvent se produire sous les deux présentations du médicament.

Interactions médicamenteuses – À l'exception des interactions avec les médicaments dotés d'effets anticholinergiques ou cholinergiques, la rivastigmine n'a pas d'interactions connues.

CHOIX DU MÉDICAMENT – L'efficacité et l'innocuité du donépézil, de la galantamine et de la rivastigmine semblent comparables chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, mais il n'existe pas d'études comparatives à ce sujet. La rivastigmine transdermique serait mieux tolérée que sa présentation orale. L'efficacité du donépézil et de la rivastigmine a été documentée dans les cas de démence associée à la maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy. La rivastigmine a amélioré les mesures de la cognition chez les patients atteints de démence vasculaire.

UN ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS NMDA

MÉMANTINE – Un antagoniste des récepteurs N-méthyle-D-aspartate (NMDA), la mémantine (*Ebixa* [*Namenda* aux É.-U.]) est homologuée par Santé Canada et la FDA dans le traitement oral de la maladie d'Alzheimer modérée à grave³⁷. Son mode d'action dans les cas de maladie d'Alzheimer est inconnu; elle réduirait l'hyperstimulation glutaminergique sur les récepteurs NMDA, ce qui pourrait avoir des bienfaits sur les symptômes³⁸.

Pharmacocinétique – La mémantine est bien absorbée depuis le tube digestif; elle atteint son pic de concentrations plasmatiques après environ 3-7 heures pour la présentation à libération immédiate et environ 9-12 heures pour la présentation à libération prolongée. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 60-80 heures. La mémantine est excrétée principalement dans l'urine.

Essais cliniques – La mémantine est homologuée exclusivement dans le traitement de la maladie d'Alzheimer modérée à grave.

Dans une étude à double insu de 28 semaines menée auprès de 252 patients atteints de **maladie d'Alzheimer modérée à grave**, le traitement par la mémantine a procuré des bienfaits modestes, mais statistiquement significatifs sur les scores d'amélioration globale, fonctionnels et cognitifs, comparativement au placebo³⁹.

Dans une étude randomisée menée auprès de patients atteints de **maladie d'Alzheimer modérée à grave qui prenaient le donépézil**, l'ajout de mémantine a significativement amélioré les mesures de la cognition, du comportement, des AVQ et de l'amélioration globale comparativement à l'ajout d'un placebo⁴⁰. Cependant, dans une autre étude randomisée menée auprès de 295 patients atteints de maladie d'Alzheimer modérée à grave qui prenaient le donépézil, l'ajout de mémantine n'a pas significativement amélioré les mesures de la cognition et des AVQ comparativement à l'ajout d'un placebo¹⁴.

Aucune donnée acceptable n'indique que la mémantine est efficace dans les cas de **maladie d'Alzheimer légère**. Dans une étude prospective et à double insu de 24 semaines menée auprès de 433 patients atteints de **maladie d'Alzheimer légère à modérée qui prenaient un inhibiteur de l'acétylcholinestérase**, l'ajout de mémantine n'a pas été plus efficace que l'ajout d'un placebo⁴¹.

La mémantine est commercialisée sous forme d'une association à doses fixes avec le donépézil à libération prolongée (*Namzaric*; non homologuée au Canada). Cette association est homologuée dans le traitement quotidien de la maladie d'Alzheimer modérée à grave; son efficacité n'a pas été démontrée et elle est coûteuse⁴².

La mémantine semble améliorer la cognition chez les patients atteints de **démence vasculaire** légère à modérée^{43,44}. Elle ne s'est pas montrée efficace dans les cas de **démence associée à la maladie de Parkinson** ou de **démence à corps de Lewy**⁴⁵.

Posologie – La posologie initiale recommandée de mémantine à libération immédiate est de 5 mg une fois par jour. La dose quotidienne peut être augmentée par paliers hebdomadaires

de 5 mg jusqu'à une dose totale de 20 mg, habituellement répartie en 2 prises par jour. La dose initiale de mémantine à libération prolongée (non homologuée au Canada) est de 7 mg une fois par jour; la dose peut être augmentée par paliers hebdomadaires de 7 mg jusqu'à une dose cible de 28 mg. La dose maximale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave est de 5 mg deux fois par jour pour la présentation à libération immédiate et de 14 mg une fois par jour pour la présentation à libération prolongée.

Effets indésirables – La mémantine est habituellement bien tolérée. La confusion et l'agitation peuvent survenir. Les autres effets indésirables sont étourdissements, insomnie, hallucinations et idées délirantes.

Interactions médicamenteuses – La mémantine ne perturbe pas l'activité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. L'amantadine, qui est utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, est également un antagoniste des récepteurs NMDA; elle pourrait théoriquement avoir des effets indésirables additifs si elle était administrée en concomitance avec la mémantine.

ANTIPSYCHOTIQUES

Les antipsychotiques sont largement utilisés hors indication pour traiter l'agitation et les autres symptômes comportementaux chez les patients âgés, en particulier ceux qui sont atteints de démence⁴⁶. Au Canada, la rispéridone est indiquée dans la prise en charge des symptômes psychotiques et d'agressivité associés à la maladie d'Alzheimer grave. Les antipsychotiques de deuxième génération utilisés à faible dose sont généralement préférables, car ils causent moins d'effets extrapyramidaux que les médicaments de première génération.

Efficacité dans la maladie d'Alzheimer – Bien que de nombreux médecins soient d'avis que les antipsychotiques de deuxième génération comme la quétiapine (*Seroquel* et génériques) sont efficaces pour calmer les patients atteints de démence qui sont agités ou agressifs, les données tirées d'études contrôlées portant sur l'efficacité des antipsychotiques dans les cas de démence sont limitées. Dans une étude contrôlée par placebo de 36 semaines menée auprès de 421 patients ambulatoires atteints de maladie d'Alzheimer, le traitement antipsychotique a légèrement soulagé les symptômes comportementaux tels que la colère, l'agressivité et les idées paranoïdes, mais il n'a pas influencé le fonctionnement ni le besoin de soins ou la qualité de vie⁴⁷.

Effets indésirables – Les effets indésirables fréquents liés aux antipsychotiques sont la somnolence et les troubles de la démarche. Les effets extrapyramidaux sont possibles et seraient plus sévères chez les patients sous un inhibiteur de l'acétylcholinestérase en concomitance⁴⁸. Dans une étude menée auprès de 421 patients atteints de maladie d'Alzheimer, la fonction cognitive s'est davantage dégradée chez les patients sous un antipsychotique comparativement aux patients sous un placebo⁴⁹.

Risque de décès – Santé Canada et la FDA exigent que les fabricants de tous les produits antipsychotiques incluent une mise en garde dans la monographie à propos du risque accru de décès chez les patients âgés atteints de démence qui sont traités par un antipsychotique. Dans les études randomisées, le taux de mortalité chez des patients âgés

atteints de démence qui prenaient un antipsychotique de deuxième génération était plus élevé que le taux observé chez les patients sous un placebo (4,5 vs 2,6 % dans une étude contrôlée typique de 10 semaines); la plupart des décès étaient d'origine cardiovasculaire ou infectieuse. Le risque de mortalité lié aux antipsychotiques de première génération n'a pas été évalué de manière adéquate; il pourrait être plus élevé que le risque lié aux médicaments de deuxième génération.

ANTIDÉPRESSEURS

En plus de traiter la dépression, les antidépresseurs sont habituellement utilisés hors indication pour traiter l'agitation et d'autres symptômes comportementaux chez les patients atteints de démence. Une revue de 9 études totalisant 692 patients atteints de démence a montré que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) sertraline (*Zoloft* et génériques) et citalopram (*Celexa* et génériques) atténuaient significativement l'agitation, mais pas les autres symptômes comportementaux⁵⁰. Dans une étude randomisée et à double insu de 9 semaines menée auprès de 186 patients atteints de maladie d'Alzheimer et d'agitation cliniquement significative, le citalopram a significativement amélioré les mesures de l'agitation comparativement au placebo, mais il était aussi lié à une détérioration de la cognition et à un allongement de l'intervalle QT⁵¹.

AUTRES MÉDICAMENTS

L'association **dextrométhorphan/quinidine** (*Nuedexta*; non homologuée au Canada) est homologuée par la FDA pour traiter le syndrome pseudobulbaire associé à de nombreux troubles neurologiques⁵². La quinidine est un inhibiteur puissant du CYP2D6²⁰; elle augmente les concentrations sériques du dextrométhorphan, un substrat du CYP2D6. Dans une étude randomisée et contrôlée par placebo menée auprès de 194 patients aux prises avec une agitation liée à la maladie d'Alzheimer, les mesures de l'agitation et de l'agressivité étaient modestement, mais significativement améliorées chez les patients sous l'association. Les effets indésirables, notamment étourdissements, chutes, diarrhée et infection urinaire étaient peu fréquents⁵³.

Une étude randomisée et contrôlée par placebo menée auprès de 613 patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée a comparé la **vitamine E** à raison de 2000 UI/jour, la mémantine à raison de 20 mg, l'association de vitamine E et de mémantine, et un placebo. Comparativement au placebo, le déclin fonctionnel était significativement ralenti sous la vitamine E, mais pas sous la mémantine ou l'association vitamine E/mémantine⁵⁴.

Le supplément alimentaire ***ginkgo biloba*** fait l'objet d'une promotion active aux États-Unis pour renforcer la mémoire. Dans plusieurs études randomisées et à double insu, le *ginkgo biloba* ne s'est montré efficace ni pour prévenir ou traiter la démence ni pour ralentir le déclin cognitif chez les personnes âgées⁵⁵⁻⁵⁸. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Médicaments contre la maladie d'Alzheimer (en anglais)
<http://medicalletter.org/TML-article-1530c>

1. CH Sadowsky et JE Galvin. Guidelines for the management of cognitive and behavioral problems in dementia. *J Am Board Fam Med* 2012; 25:350.
2. LN Gitlin et coll. Nonpharmacologic management of behavioral symptoms in dementia. *JAMA* 2012; 308:2020.
3. ME O'Neil et coll. A systematic evidence review of non-pharmacological interventions for behavioral symptoms of dementia [internet]. VA Evidence-based Synthesis Program Reports. 2011 March (epub).
4. MS Mittelman et SJ Bartels. Translating research into practice: case study of a community-based dementia caregiver intervention. *Health Aff (Millwood)* 2014; 33:587.
5. TH Ferreira-Vieira et coll. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14:101.
6. JS Buckley et SR Salpeter. A risk-benefit assessment of dementia medications: systematic review of the evidence. *Drugs Aging* 2015; 32:453.
7. Donepezil (Aricept) for Alzheimer's disease. *Med Lett Drugs Ther* 1997; 39:53.
8. RC Petersen et coll. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352:2379.
9. SL Rogers et coll. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50:136.
10. SL Rogers et LT Friedhoff. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996; 7:293.
11. C Courtney et coll. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363:2105.
12. B Winblad et coll. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006; 367:1057.
13. SE Black et coll. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69:459.
14. RJ Howard et coll. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 366:893.
15. M Rolinski et coll. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD006504.
16. M Ikeda et coll. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7:4.
17. E Mori et coll. Long-term donepezil use for dementia with Lewy bodies: results from an open-label extension of phase III trial. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7:5.
18. MR Farlow et coll. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: a 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther* 2010; 32:1234.
19. DS Knopman. Donepezil 23 mg: an empty suit. *Neurol Clin Pract* 2012; 2:352.
20. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and p-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017 May 18 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP-Tables.pdf. Consulté le 13 septembre 2017.
21. B Winblad et coll. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2008; 70:2024.
22. La galantamine (Reminyl) pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. *Lettre Médicale* 2001; 25:27.
23. K Rockwood et coll. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2006; 174:1099.

24. K Hager et coll. Effect of concomitant use of memantine on mortality and efficacy outcomes of galantamine-treated patients with Alzheimer's disease: post-hoc analysis of a randomized placebo-controlled study. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8:47.
25. T Erkinjuntti et coll. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1283.
26. R Bullock et coll. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17:29.
27. La rivastigmine (Exelon) pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. *Lettre Médicale* 2000; 24:65.
28. HH Feldman et coll. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol* 2007; 6:501.
29. JS Birks et J Grimley Evans. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4:CD001191.
30. B Winblad et coll. 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; 22:456.
31. MR Farlow et coll. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19:745.
32. E Mamikonyan et coll. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Mov Disord* 2015; 30:912.
33. I McKeith et coll. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356:2031.
34. C Ballard et coll. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2561.
35. A Wentrup et coll. Once-daily transdermal rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther* 2009; 2:245.
36. J Cummings et coll. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33:341.
37. Mémanatine contre la maladie d'Alzheimer. *Lettre Médicale* 2003; 27:49.
38. PT Francis et coll. Rationale for combining glutamatergic and cholinergic approaches in the symptomatic treatment of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2012; 12:1351.
39. B Reisberg et coll. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:1333.
40. PN Tariot et coll. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:317.
41. AP Porsteinsson et coll. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5:83.
42. Namzaric – Une association de deux anciens médicaments pour traiter la maladie d'Alzheimer. *Lettre Médicale* 2015; 39:63.
43. JM Orgogozo et coll. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33:1834.
44. G Wilcock et coll. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:297.
45. HF Wang et coll. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86:135.
46. VI Reus et coll. The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2016; 173:543.
47. DL Sultzer et coll. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008; 165:844.
48. HC Liu et coll. Extrapyramidal side-effect due to drug combination of risperidone and donepezil. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56:479.
49. CL Vigen et coll. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011; 168:831.
50. DP Seitz et coll. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2:CD008191.
51. AP Porsteinsson et coll. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:682.
52. Dextrométhorphan/quinidine (Nuedexta) pour traiter l'affect pseudobulbaire. *Lettre Médicale* 2011; 35:22.
53. JL Cummings et coll. Effect of dextromethorphan-quinidine on agitation in patients with Alzheimer disease dementia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314:1242.
54. MW Dysken et coll. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014; 311:33.
55. ST DeKosky et coll. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300:2253.
56. LS Schneider et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2:541.
57. BE Snitz et coll. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302:2663.
58. B Vellas et coll. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11:851.

► Tocilizumab (Actemra) contre l'artérite à cellules géantes

La FDA a homologué le tocilizumab (Actemra – Genentech), un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-6 (IL-6) à administration sous-cutanée (s.c.) dans le traitement de l'artérite à cellules géantes, ou maladie de Horton, chez les adultes (non homologué dans cette indication au Canada). Il s'agit du premier médicament à recevoir l'homologation dans cette indication aux États-Unis. Le tocilizumab est aussi homologué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou systémique, et du syndrome de libération des cytokines¹.

LA MALADIE – L'artérite à cellules géantes est une vasculite systémique touchant les gros vaisseaux survenant généralement chez les adultes de plus de 50 ans. Elle peut causer cécité, AVC et anévrisme ou dissection aortique. La corticothérapie à fortes doses est efficace pour induire la rémission, mais il faut la poursuivre pendant des mois, voire des années, les effets indésirables peuvent être sévères et les rechutes fréquentes². Les options autres que la corticothérapie ne se sont pas montrées efficaces dans le cadre d'essais randomisés et contrôlés.

MODE D'ACTION – Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs de l'IL-6, qui inhibe de manière compétitive la liaison de l'IL-6 à ses récepteurs. L'IL-6 est une cytokine proinflammatoire produite en excès chez les patients atteints d'artérite à cellules géantes.

ESSAIS CLINIQUES – L'homologation du tocilizumab par la FDA dans le traitement de l'artérite à cellules géantes s'appuyait sur les résultats d'une étude menée à double insu auprès de 251 adultes de ≥ 50 ans atteints d'artérite à cellules géantes nouvellement diagnostiquée ou en rechute. Les patients ont été randomisés pour recevoir le tocilizumab à raison de 162 mg s.c. toutes les semaines ($n = 100$) ou toutes les 2 semaines ($n = 50$) en plus d'un traitement de 26 semaines par la prednisone à doses dégressives, ou pour recevoir un placebo en plus d'un traitement de 26 ($n = 50$) ou de 52 ($n = 51$) semaines par la prednisone à doses dégressives. Le taux de rémission soutenue sans corticostéroïdes (rémission de la semaine 12 à la semaine 52 avec une bonne observance du traitement par la prednisone à doses dégressives) était significativement supérieur chez les patients sous le tocilizumab chaque semaine (56 %) ou toutes les 2 semaines (53 %) que chez les patients sous le placebo en plus d'un traitement de 26 semaines (14 %) ou de 52 semaines (18 %) par la prednisone à doses dégressives. La dose cumulative de prednisone sur les 52 semaines de l'étude était inférieure d'environ 50 % chez les patients sous le tocilizumab comparativement aux patients sous le placebo³.

L'effet de l'inhibition de l'IL-6 par le tocilizumab sur la perte de la vision et les autres événements ischémiques reste à déterminer⁴.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans l'étude clinique, les effets indésirables ont été semblables dans tous les groupes. Les effets indésirables graves sont survenus moins fréquemment chez les patients sous le tocilizumab. Des infections bactériennes, fongiques et virales graves ont été rapportées à l'emploi du tocilizumab. Les patients doivent se soumettre à un test de dépistage de la tuberculose latente avant de débiter le traitement. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés durant un traitement par le tocilizumab.

Neutropénie, thrombocytopénie et hausse des transaminases hépatiques ont été rapportées; selon leur gravité, il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose ou de mettre fin au traitement. L'emploi du tocilizumab dans d'autres indications a été lié à des perforations gastro-intestinales; le risque est accru chez les patients qui présentent des antécédents de diverticulite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Des données *in vitro* indiquent que le tocilizumab peut renverser la suppression médiée par l'IL-6 des isoenzymes CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 et 3A4, ce qui potentiellement abaisse les concentrations sériques d'autres médicaments pris en concomitance⁵. Des études *in vivo* ont montré que l'emploi concomitant de tocilizumab entraînait une baisse des concentrations sériques de simvastatine (Zocor et autres) et d'oméprazole (Losec [Prilosec aux É.-U.] et autres). Il ne faut pas administrer d'autres agents biologiques en concomitance avec le tocilizumab.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – La posologie recommandée de tocilizumab dans le traitement de l'artérite à cellules géantes est de 162 mg en injection s.c. une fois par semaine. On peut envisager d'administrer le médicament toutes les 2 semaines chez certains patients. Le tocilizumab doit être administré en association avec une corticothérapie à doses dégressives. La monographie indique qu'il peut être utilisé seul après l'arrêt de la corticothérapie, mais la durée du traitement est incertaine. Une réserve de tocilizumab de 28 jours en traitement hebdomadaire (4 seringues préremplies de 162 mg) coûte 1514,60 \$ CA⁶ (3647,10 \$ US⁷).

CONCLUSION – Dans une étude contrôlée menée auprès de patients atteints d'artérite à cellules géantes nouvellement diagnostiquée ou en rechute, l'ajout du tocilizumab (Actemra; non homologué au Canada dans cette indication) au traitement dégressif par la prednisone s'est montré significativement plus efficace que l'ajout d'un placebo pour obtenir une rémission soutenue et pour réduire les doses cumulatives de prednisone. Ses effets sur les complications les plus graves de l'artérite à cellules géantes (cécité, AVC) restent à déterminer. Davantage de données sont nécessaires pour clarifier la place du tocilizumab dans le traitement de l'artérite à cellules géantes. ■

1. Médicaments pour traiter la polyarthrite rhumatoïde. Lettre Médicale 2015; 38:103.
2. F Muratore et coll. Standard and biological treatment in large vessel vasculitis: guidelines and current approaches. Expert Rev Clin Immunol 2017; 13:345.
3. JH Stone et coll. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. N Engl J Med 2017; 377:317.
4. DB Hellman. Giant-cell arteritis – more ecstasy, less agony. N Engl J Med 2017; 377:385.
5. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and p-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2017 May 18 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf. Consulté le 14 septembre 2017.
6. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, septembre 2017).
7. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 septembre 2017. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2017. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn Up To 52 Credits Per Year

Choose CME from The Medical Letter in the format that's right for you!

- **Comprehensive Exam** – Available online or in print to Medical Letter subscribers, this 130 question exam enables you to earn 26 credits immediately upon successful completion of the test. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive exams allow you to test at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive exams are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$64.50/exam.
- **Free Individual Exams** – Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.
- **Paid Individual Exams** – Available to non-subscribers. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. \$15/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 *AMA PRA Category 1 Credits™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for up to 104 Prescribed credits by the American Academy of Family Physicians. AAFP certification begins on 01/01/2017. Term of approval is for one year from this date. Each issue is approved for 2 Prescribed credits. Credit may be claimed for one year from the date of each issue. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.



ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. This exam is acceptable for 2.0 hour(s) of knowledge-based continuing education credit (0.2 CEU).

This activity, being ACCME (AMA) approved, is acceptable for Category 2-B credit by the **American Osteopathic Association (AOA)**.

The **National Commission on Certification of Physician Assistants (NCCPA)** accepts *AMA PRA Category 1 Credit™* from organizations accredited by ACCME. NCCPA also accepts AAFP Prescribed credits for recertification. *The Medical Letter* is accredited by both ACCME and AAFP.

The **American Nurses Credentialing Center (ANCC)** and the **American Academy of Nurse Practitioners (AANP)** accept *AMA PRA Category 1 Credit™* from organizations accredited by the ACCME.

Physicians in Canada: Members of **The College of Family Physicians of Canada** are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*.

The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

LEARNING OBJECTIVES:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this program, the participant will be able to:

1. Explain the current approach to the management of Alzheimer's disease dementia and mild cognitive impairment.
2. Discuss the pharmacologic options available for treatment of Alzheimer's disease dementia and mild cognitive impairment and compare them based on their efficacy, dosage and administration, potential adverse effects, and drug interactions.
3. Determine the most appropriate therapy given the clinical presentation of an individual patient with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment.
4. Review the efficacy and safety of tocilizumab (*Actemra*) for treatment of giant cell arteritis.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current versions of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible Web browser. High-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions start on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS EXAM

To take CME exams and earn credit, go to:

medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1530 Questions

(Correspond to questions #61-70 in Comprehensive Exam #77, available January 2018)

Drugs for Cognitive Loss and Dementia

1. Alzheimer's disease may be accompanied by:
 - a. sleep disturbances
 - b. wandering
 - c. agitation
 - d. all of the above
2. The most common adverse effects of acetylcholinesterase inhibitors are:
 - a. urinary
 - b. gastrointestinal
 - c. metabolic
 - d. CNS-related
3. Donepezil is FDA-approved for which severity of AD dementia?
 - a. only mild
 - b. only mild to moderate
 - c. only moderate to severe
 - d. mild, moderate, and severe
4. An 87-year-old man with AD has been taking donepezil for 2 years without any signs of improvement. He has had some GI adverse effects and his daughter wants to know if he should continue taking the drug. You could tell her that:
 - a. stopping the drug may result in lower mental status scores
 - b. the efficacy of donepezil increases over time
 - c. stopping the drug could make his GI symptoms worse
 - d. all of the above
5. A 76-year-old woman with moderate to severe AD has been treated with oral rivastigmine 12 mg/day for about 18 months, with some improvement in her activities of daily living (ADLs). In recent weeks, however, she has developed severe nausea and vomiting. The best approach for this patient would probably be to:
 - a. decrease her dose of rivastigmine
 - b. switch her to the rivastigmine patch
 - c. switch her to galantamine
 - d. start her on a phenothiazine

6. Galantamine should not be used in patients with:
 - a. G6PD deficiency
 - b. gluten sensitivity
 - c. severe hepatic or renal impairment
 - d. any of the above
7. The efficacy and tolerability of the acetylcholinesterase inhibitors used to treat AD could be summarized as follows:
 - a. donepezil, galantamine, and rivastigmine appear to be similar in efficacy and adverse effects
 - b. rivastigmine has been more effective than donepezil and better tolerated than galantamine
 - c. galantamine has been no more effective than the others, but much better tolerated
 - d. donepezil has been the least effective, but the best tolerated
8. Memantine:
 - a. may have a modest benefit on symptoms of moderate to severe AD
 - b. has not been shown to have any effect on mild AD dementia
 - c. is usually well tolerated
 - d. all of the above
9. Use of second-generation antipsychotic drugs in patients with AD dementia has been shown to:
 - a. improve quality of life
 - b. improve functioning
 - c. increase the risk of death
 - d. all of the above

Tocilizumab (Actemra) for Giant Cell Arteritis

10. Approximately what percentage of patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab achieved sustained glucocorticoid-free remission at 52 weeks?
 - a. 30%
 - b. 50%
 - c. 70%
 - d. 90%

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-17-530-H01-P; Release: September 25, 2017, Expire: September 25, 2018
Comprehensive Exam 77: 0379-0000-18-077-H01-P; Release: January 2018, Expire: January 2019

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, M.L.S., Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm, Sunnybrook Health Sciences Centre; **Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP,** Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P., Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; F. Estelle R. Simons, M.D., University of Manitoba; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE EN CHEF DE LA RÉDACTION: Susie Wong; **DIRECTRICE ADJOINTE DE LA RÉDACTION:** Liz Donohue

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **VENTES DE LICENCES SUR SITE:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **VICE-PRÉSIDENT ET ÉDITEUR:** Yosef Wissner-Levy

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement: The Medical Letter est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. The Medical Letter ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):
1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;
3 ans - 398 \$. 65 \$ par année pour les étudiants, internes, résidents et associés aux É.-U. et au Canada.
Réimpressions - 25 \$/article;
35 \$/numéro

Questions sur la licence d'utilisation du site:
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél.: 800-211-2769
Tarif spécial pour les groupes d'abonnement.