

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNEE 2011

THÈSE N°

ÉTUDE DESCRIPTIVE CONCERNANT L'USAGE DES
ANTICHOLINESTÉRASIQUES EN MÉDECINE GÉNÉRALE CHEZ LA
PERSONNE ÂGÉE ATTEINTE DE MALADIE D'ALZHEIMER .

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2011

PAR

Katell RABIER

Née le 18 mars 1983 à Châteauroux

DIRECTEUR DE THÈSE :

M. le Professeur Thierry DANTOINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M . le Professeur Pierre-Marie PREUX

Président

M. le Professeur Daniel BUCHON

Juge

M. le Professeur Thierry DANTOINE

Juge

Mme le Docteur Marie-Laure LAROCHE

Juge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE :

DOYEN DE LA FACULTÉ : Mr le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Marc LASKAR

Monsieur le Professeur Jean-Marc MOREAU

Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTÉRIOLOGIE-VIRLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MÉDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (CS)	GYNÉCOLOGIE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENERÉOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THÉRAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENERÉOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HÉMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHÉRAPIE
CLÉMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE

COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elizabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (CS)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GÉRIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (CS)	UROLOGIE
DUMONT Daniel	MÉDECINE ET SANTÉ AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NÉPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MÉDECINE INTERNE
FEISS Pierre	ANÉSTHÉSIOLOGIE-RÉANIMATION
FEUILLARD Jean (CS)	HÉMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
GAINANT Alain (CS)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PÉDIATRIE
JACCARD Arnaud	HÉMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M.Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MÉDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (CS)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PÉDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HÉPATOLOGIE

MABIT Christian (CS)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (CS)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (CS)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
MOREAU Jean-Jacques (CS)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHÉSIOLOGIE-RÉANIMATION
PARAF François	MÉDECINE LÉGALE ET DROIT DE LA SANTÉ
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLES Jean-Yves (CS)	MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTÉROLOGIE ; HÉPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BICOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
TEISSIER-CLÉMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)	CANCÉROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GÉNÉRALE

VERNENEGRE Alain (CS)	ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION
VIDAL Elizabeth (CS)	MÉDECINE INTERNE
VIGNON PHILIPPE	RÉANIMATION
VIROT Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (CS)	MALADIE INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (CS)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS :

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUZIER Régis	ANESTHÉSIOLOGIE-RÉANIMATION
HANTZ Sébastien	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

PRATICIENS HOSPITALIER UNIVERSITAIRE :

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G :

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIÉS À MI-TEMPS :

BUCHON Daniel

MÉDECINE GÉNÉRALE

BUISSON Jean-Gabriel

MÉDECINE GÉNÉRALE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS À MI-TEMPS :

DUMOITIER Nathalie

MÉDECINE GÉNÉRALE

MÉNARD Dominique

MÉDECINE GÉNÉRALE

PREVOST Martine

MÉDECINE GÉNÉRALE

SERMENT D'HIPPOCRATE :

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je viole et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.

REMERCIEMENTS :

Je remercie Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX, professeur des universités de santé publique – praticien hospitalier, qui me fait l’honneur de présider le jury.

Je remercie Monsieur le Professeur Thierry DANTOINE, professeur des universités de médecine interne, gériatre et biologie du vieillissement, médecin des hôpitaux, mon directeur de thèse, pour l’aide et la confiance qu’il m’a accordé.

Je remercie Monsieur le Professeur BUCHON, professeur associé de médecine générale, gérontologue-gériatre et médecine du sport, et Madame le docteur LAROCHE, d’avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie également le Docteur Achille TCHALLA, pour l’aide précieuse qu’il m’a apporté, et sans qui cette thèse n’aurait jamais vu le jour.

Je remercie l’unité fonctionnelle de recherche clinique et biostatistique, pour leur accompagnement.

Je remercie tous les médecins qui ont accepté de répondre à mon questionnaire.

Je remercie également mon ami Erwan et ma fille Romy, ainsi que toute ma famille et mes amis, pour le soutien qu’ils m’ont apporté.

ABBREVIATIONS :

ADAS-cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive.

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits.

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CIM : Classification Internationale des Maladies.

CNGE : Collège National des Généralistes Enseignants.

CREDES : Centre de Recherche d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé.

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des statistiques.

DUMG : Département Universitaire de médecine générale.

GRECO : Groupe de Recherche et d'Evaluation des Outils Cognitifs

HAS : Haute Autorité de Santé.

IADL : Instrumental Activities of Daily Living.

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat.

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques.

MA : Maladie d'Alzheimer.

MiRE : Mission de la Recherche.

MCI : Mild Cognitive Impairment.

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ONU : Organisation des Nations Unies.

SFMG : Société Française de Médecine Générale.

SFTG : Société Française de Thérapeutique Généraliste.

URML : Union régionale des Médecins Libéraux.

SOMMAIRE :

SOMMAIRE DES TABLEAUX ET FIGURES:	12
I INTRODUCTION :	14
A- GÉNÉRALITÉS :	14
1- Etat des lieux de la population gériatrique :	14
2- Les démences :	15
3- Maladie d'Alzheimer :	17
3.1. Définition :	17
3.2. Epidémiologie :	18
3.3 Diagnostic :	19
4- Traitements :	21
4-1 traitements actuels :	21
4-2 Traitements à l'étude:	22
5- Les anticholinestérasiques :	23
5-1 Présentation :	23
5-2 Efficacité :	25
5-3 Effets secondaires et interactions médicamenteuses :	27
5-4 Modalités de prescriptions et d'utilisation :	29
6- L'observance thérapeutique et la persistance:	30
6-1 l'observance thérapeutique :	30
6-2 L'observance thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer :	32
6-3 La persistance :	33
B. CONTEXTE ET JUSTIFICATION :	34
III MÉTHODE :	35
1- Schéma d'étude :	35
2- Lieu et population d'étude :	35
3- Critères d'inclusion :	36
4- Critères d'exclusion :	36
5- Etapes de l'enquête :	36
6- Paramètres du questionnaire à recueillir :	37
6-1 Profil du médecin généraliste:	37
6-2 Les anticholinestérasiques :	37
6-3 L'observance thérapeutique :	38
6-4 Tolérance du traitement par anticholinestérasiques :	38
6-5 Efficacité du traitement par anticholinestérasiques :	39
7- Définitions des principaux indicateurs de l'étude :	39
8- Méthodes statistiques et logiciel utilisé :	40
III RÉSULTATS :	41
A- DESCRIPTION :	41
1- Taux de réponses :	41
2- Caractéristiques socio-démographiques :	41
2-1 Age, lieu d'exercice et sexe ratio :	41
2-2 Type de patientèle :	42
2-3 Type d'exercice :	43
2-4 Actualisation des connaissances :	43
3- Les anticholinestérasiques :	44
3-1 Indication des anticholinestérasiques :	44
3-2 Prescription des anticholinestérasiques :	45
3-3 Prix des anticholinestérasiques :	46
3-4 Adaptation des posologies :	46
3-5 Arrêt des anticholinestérasiques :	47
3-6 Modification de la prise en charge des démences depuis 1997 :	48

4- L'observance thérapeutique :.....	48
4-1 Le médecin favorise-t-il l'observance thérapeutique ?	48
4-2 Evaluation de l'observance :	48
4-3 Rédaction des ordonnances :.....	49
4-4 Galénique des anticholinestérasiques :	49
5- La tolérance des anticholinestérasiques :	50
5-1 Effets secondaires :	50
5-2 Arrêt du traitement :	50
6- L'évaluation de l'efficacité :	51
6-1 Modalités d'évaluation de l'efficacité :.....	51
6-2 Efficacité ressentie des anticholinestérasiques :.....	52
B- ANALYSE COMPARATIVE :	53
IV DISCUSSION :.....	53
1- Principaux résultats :	53
2- Force de l'étude :	54
3-Limites :.....	60
4- Cohérence externe :	60
5- Synthèse et perspective :.....	62
VI ANNEXES :	64
1- Principaux déterminants de l'observance (31) :.....	64
2- Questionnaire de l'étude:	66
VII BIBLIOGRAPHIE :	70

SOMMAIRE DES TABLEAUX ET FIGURES:

Tableaux :

Tableau 1 : Fréquence des démences	p 16
Tableau 2: Comparaison des propriétés pharmacologiques des différents inhibiteurs des cholinestérases	p 25
Tableau 3 : Nombre de médecins généralistes par classe d'âge (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011).	p 41
Tableau 4 : Age des médecins généralistes en fonction du sexe (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011).	p 42
Tableau 5 : Répartition des personnes âgées dans la patientèle des médecins généralistes (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011).	p 42
Tableau 6: Augmentation des posologies des anticholinestérasiques par les médecins en fonction de leur âge (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011).	p 47
Tableau 7 : Motif d'arrêt des anticholinestérasiques en médecine générale (Etude descriptive en Haute-Vienne en 2011).	p 47
Tableau 8 : Comparaison des indications des anticholinestérasiques entre les médecins généralistes exerçant avant 1997 et ceux exerçant après 1997.	p 53

Figures :

Figure 1 : Méthodes d'actualisation des connaissances par les médecins généralistes (Etude descriptive en Haute-Vienne en 2011).	p 43
Figure 2 : Méthodes pour l'évaluation de l'observance par les médecins généralistes (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011).	p 48

Figure 3 : Effets secondaires rencontrés par les médecins généralistes (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011). p 49

Figure 4 : Méthodes d'évaluation de l'efficacité des anticholinestérasiques par les médecins généralistes (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011). p 51

I INTRODUCTION :

A- GÉNÉRALITÉS :

1- Etat des lieux de la population gériatrique :

A l'heure actuelle la population mondiale est une population vieillissante, ce qui est un phénomène inédit dans l'histoire de l'humanité. Selon le rapport de l' Organisation des Nations Unies (ONU), lors de la deuxième assemblée mondiale sur le vieillissement, l'augmentation du nombre de personnes âgées (de plus de 60 ans), s'accompagne d'une baisse de la proportion des jeunes de moins de quinze ans. Et en 2050, le nombre de personnes âgées devrait, dépasser celui des jeunes (0-14 ans), et ceci pour la première fois dans l'histoire du genre humain(1).

En 2002, le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans dans le monde s'élevait à 629 millions et devrait atteindre en 2050 deux milliards. Le nombre de personnes de plus de 60 ans, croit au rythme de 2% par an, c'est à dire beaucoup plus rapidement que la population dans son ensemble. C'est la classe des personnes de plus de 80 ans qui enregistre la plus forte progression (taux de croissance annuel de 3,8%) ; cette classe représente par ailleurs 12% du nombre total de personne âgées (avec une estimation de 20% en 2050). La part la plus importante de la population âgée habite en Asie avec 54%. L'Europe vient en second avec 24%.

La majorité des personnes âgées sont des femmes, celles ci ayant une espérance de vie supérieure à celle des hommes. En 2002 il y avait 81 hommes âgés pour 100 femmes âgées. Pour les personnes les plus âgées ce rapport passe à 53 hommes pour 100 femmes. L'espérance de vie selon les sexes est plus marquée dans les pays développés.

En France, selon l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), le pourcentage de personnes de plus de 60 ans ne cesse d'augmenter, et atteint alors 22,6% (contre 17% en 1980), soit 14,6 millions pour 64,7 millions d'habitants (au 1^{er} janvier 2010). Selon les projections le pourcentage devrait atteindre 32,1% en 2060. Ce sont surtout les personnes ayant un âge supérieur à 75 ans qui sont de plus en plus nombreuses : en vingt ans leur nombre a augmenté de plus de

1700000, soit une hausse de 45%. Les 5 régions les plus âgées sont le Limousin, le Poitou-Charentes, l'Auvergne, le Languedoc-Roussillon, les Midi-Pyrénées (2)(3).

Concernant le Limousin, le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans était au premier janvier 2002 de 200000, soit 28% de la population régionale (ce taux approchait 20% pour tout la France à la même date). Les plus de 75 ans, représentaient quant à eux 11,6% (alors qu'aucune autre région n'atteignait 10%). Ce phénomène ne date pas d'hier ; en effet le Limousin était déjà en 1975 la région la plus âgée (27% de personnes de plus de 60 ans contre une moyenne française de 19%). Selon les projections de l'INSEE (réalisée à partir du modèle Omphale), en 2030, 39,2% de la population en Limousin aura plus de 60 ans. Ce vieillissement s'explique tout d'abord par l'augmentation de l'espérance de vie mais également par des facteurs plus spécifiques au Limousin, tels qu'un taux de fécondité faible et un solde migratoire positif aux âges élevés. Cependant même si le Limousin est la région la plus âgée c'est également celle qui a le moins vieilli entre 1975 et 1999. C'est la seule région qui a une progression de population de plus de 60 ans de moins de 10% (25% au niveau national) (4).

Ce vieillissement entraîne de nombreuses conséquences, sur le plan économique, sur le plan politique, sur les soins médicaux, sur les familles, sur les conditions de vie ; et également sur la santé avec l'augmentation du nombre de pathologies en rapport avec l'âge, dont les démences.

2- Les démences :

Il existe plusieurs définitions de la démence dans le monde ; les deux principales sont celles de l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'association américaine de psychiatrie (DSM-IV).

Dans la dixième version de la classification internationale des maladies et des problèmes de santé (CIM-10), l'OMS (en 1994) la décrit comme « une altération progressive de la mémoire et de l'idéation, suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie quotidienne.

Cette altération doit être apparue depuis au moins six mois et être associée à un trouble d'au moins une des fonctions suivantes : le langage, le calcul, le jugement, la pensée abstraite, les praxies, les gnosies, la modification de la personnalité ».

L'association américaine de psychiatrie la définit quant à elle comme un syndrome insidieux et progressif se caractérisant par des déficits multiples, à la tête desquels figurent nécessairement les troubles de la mémoire. Ces derniers doivent s'accompagner d'au moins un autre type de déficit (langage, praxie, gnosie ou fonction exécutive). Ces déficits cognitifs doivent constituer un déclin par comparaison aux capacités antérieures et doivent compromettre les activités professionnelles ou sociales de la personne. Enfin ils ne doivent pas être liés à un délirium ou à une affection psychiatrique.

La plus fréquente est la maladie d'Alzheimer. Mais l'on distingue également : la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy, les dégénérescences lobaires fronto-temporales, la maladie de Creutzfeldt-Jacob, les démences mixtes, les causes traumatiques (hématome sous-dural), les encéphalites, les démences de causes infectieuses (VIH, syphilis, infections opportunistes), les démences liées à l'alcool.

Tableau 1 : Fréquence des démences (5).

Type de démence	Pourcentage
Démence type Alzheimer	50-60
Démence vasculaire	15-20
Démence mixte	10-20
Autres*	<10

* Liées à l'alcool, maladie de Huntington, maladie de Creutzfeldt-Jacob, traumatiques (hématome sous-dural), infectieuses (syphilis, VIH, infections opportunistes), Démence à corps de Lewy, démence fronto-temporale, maladie de Parkinson, encéphalites, hypothyroïdie, déficience en B12, dépression.

La majorité des syndromes démentiels est précédée d'une phase

identifiable plus ou moins prolongée de déficits cognitifs légers (ou mild cognitive impairment). Le MCI est un syndrome défini à l'origine pour qualifier des sujets présentant un état intermédiaire entre le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer. Il regroupe des sujets non déments se plaignant de troubles de mémoire et ayant des performances faibles à un test de mémoire, mais dont les fonctions cognitives globales sont normales et pouvant accomplir de façon autonome des activités de la vie quotidienne(6).

3- Maladie d'Alzheimer :

3.1. Définition :

Ce fut Aloïs Alzheimer qui en 1906 décrit pour la première fois la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'une atteinte neurodégénérative du système nerveux central, caractérisée par une atteinte cognitive et comportementale d'installation et d'aggravation progressive. Sur le plan histologique elle se traduit par des lésions neuropathologiques spécifiques : plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaire, qui siègent dans les aires associatives et interrompent la neurotransmission normale. Elles sont alors associées à une dégénérescence neuronale qui aboutit à la mort cellulaire. En conséquence, des déficits en neurotransmetteurs sérotoninergiques, noradrénergiques, et surtout cholinergiques, apparaissent. Il en résulte initialement une réduction significative de l'acétylcholine dans l'hippocampe, puis dans les cortex frontaux, temporaux et pariétaux (régions fortement associées à la mémoire et aux fonctions cognitives). En l'absence de critères biologiques et d'imagerie, le diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA) est essentiellement un diagnostic d'élimination.

Selon l'étude PAQUID, différents facteurs de risque ont pu être mis en évidence : le faible niveau d'étude et le peu d'activités sociales, le célibat, l'aluminium, le tabac, l'apolipoprotéine E, une concentration en vitamine E basse. Des facteurs protecteurs ont également pu être mis en évidence : la consommation hebdomadaire de poisson, la consommation modérée de vin, un taux élevé d'HDL cholestérol, la consommation de flavonoïdes (ayant un fort pouvoir oxydant et étant contenu dans le thé, le vin, les fruits, les légumes). Quant à la liaison démence-tabac, elle n'est

plus significative après ajustement sur le niveau d'étude et la profession. Concernant l'IMC (indice de masse corporelle), s'il est bas, serait surtout associé à une phase débutante de démence précédant le diagnostic de celle-ci. Enfin, il n'y a pas de relation significative entre consommation d'AINS et risque de démence ni entre symptomatologie dépressive et détérioration cognitive ultérieure(6).

3.2. Epidémiologie :

Il s'agit de la cause de démence la plus fréquente après 65 ans. La cohorte PAQUID est une des premières études à permettre une estimation de l'incidence de la démence à partir d'un échantillon de population générale. Durant les cinq premières années de suivi, l'incidence de la démence est estimée à 15,9 pour 1000 personne-années, et l'incidence de la maladie d'Alzheimer à 11,7 pour 1000 personne-années. Quant à l'évolution du risque de démence en fonction de l'âge, elle est relativement stable, avant 75 ans, à 3,5 pour 1000 personne-année ; mais à partir de 75 ans, elle croît linéairement pour atteindre chez les 90 ans et plus 60 pour 1000 personne-année. L'incidence de la maladie d'Alzheimer augmente de façon très forte en fonction de l'âge après 75 ans. Quant à celle des autres démences en fonction de l'âge, elle est relativement stable même aux âges élevés. La courbe d'incidence en fonction du sexe montre qu'elle est plus élevée chez l'homme avant 75 ans et plus élevée chez la femme après 75 ans.

Au cours des 10 ans de suivi de la même étude, avec le vieillissement de la cohorte, l'incidence de la démence est passée à 22 pour 1000 personne-année et l'incidence de la maladie d'Alzheimer à 15 pour 1000 personne-année (437 cas incidents de démence, dont 302 sujets atteints de MA).

La prévalence des démences parmi les personnes de 75 ans et plus (après dix années de suivi), est de 17,8% (13,2% pour les hommes et 20,5% pour les femmes). Quant à la prévalence de la maladie d'Alzheimer, elle est de 9,1% chez les hommes et de 17,1% chez les femmes (soit 14,2% pour l'ensemble). En extrapolant ces résultats à la population

française il y aurait à l'heure actuelle environ 769000 déments de plus de 75 ans en France dont 608000 présentant une MA (6).

3.3 Diagnostic :

Pour le diagnostic (selon les recommandations de l'HAS), il convient tout d'abord de réaliser l'entretien avec le patient et si possible un accompagnant. Ce dernier porte alors sur les antécédents médicaux personnels (dont les facteurs de risque cérébro-vasculaires) et familiaux, les traitements antérieurs et actuels, le niveau d'éducation, l'activité professionnelle, l'histoire de la maladie, le changement de comportement, le retentissement des troubles sur la vie quotidienne. Il faut également interroger le patient sur son mode et son lieu de vie, ce qui peut alors conditionner la prise en charge ultérieure.(7)

Pour chacune des fonctions cognitives, les symptômes évoquant une détérioration intellectuelle doivent être recherchés :

- Troubles de la mémoire, des faits récents et anciens
- Trouble de l'orientation temporo-spatiale.
- Troubles des fonctions exécutives, du jugement et de la pensée abstraite.
- Trouble du langage.
- Difficulté à réaliser des actes de la vie courante malgré des fonctions motrices intactes (apraxie).
- Difficulté ou impossibilité à reconnaître des personnes ou des objets malgré des fonctions sensorielles intactes (agnosie)

Il est ensuite recommandé de faire une évaluation globale à l'aide notamment du Mini Mental Test Examination (MMSE), dans sa version consensuelle établie par le Groupe de Recherche et d'Evaluation des Outils Cognitifs (GRECO). Mais d'autres tests de passation brève peuvent également réalisés tels que le test de fluence verbale, le test de l'épreuve de rappel des cinq mots, le test de l'horloge...

Concernant le retentissement des troubles cognitifs sur les activités quotidiennes, il peut être évalué à l'aide de l'échelle Instrumental Activities of Daily Living (IADL). Une échelle plus simplifiée reprenant les quatre items les plus sensibles peut également être utilisée (utilisation du téléphone, utilisation des transports, gestion des finances, prise des médicaments). La nécessité d'une aide pour au moins un de ces items met en évidence un retentissement significatif des troubles sur l'activité quotidienne du patient.

L'entretien doit également rechercher une dépression qui peut parfois se présenter sous l'aspect d'un syndrome démentiel mais surtout qui peut accompagner ou inaugurer un syndrome démentiel. Il faut également dépister des troubles affectifs, comportementaux, ou d'expression psychiatrique qui peuvent être observés dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence.

Un examen clinique complet doit être réalisé ; il doit apprécier l'état général (poids) et cardio-vasculaire (recherche d'une hypertension artérielle, de troubles du rythme), le degré de vigilance (recherche d'une confusion mentale), les déficits sensoriels (visuels ou auditifs) et moteurs pouvant interférer avec la passation des tests neuropsychologiques. L'examen neurologique reste longtemps normal dans la maladie d'Alzheimer. L'existence de signes neurologiques doit faire évoquer un autre diagnostic que la maladie d'Alzheimer ou une comorbidité.

Une recherche de comorbidité doit être effectuée : dépression, anxiété, maladie cardio-vasculaire, malnutrition, insuffisance rénale, trouble métabolique, apnées du sommeil, iatrogénie, prise de toxiques...

En cas de suspicion d'une démence d'Alzheimer, une évaluation neuro-psychologique doit être envisagée lors d'une consultation spécialisée, afin d'évaluer chacune des fonctions cognitives, mais plus particulièrement la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives, l'attention et les fonctions instrumentales (langage, praxie, gnosie, fonctions visio-constructives, calcul).

Différents examens paracliniques doivent également être réalisés notamment avec un bilan biologique avec une TSH, un hémogramme, un

ionogramme sanguin, une calcémie, une glycémie, une albuminémie, un bilan rénal (et selon le contexte un dosage de la vitamine B12, un dosage de folates, un bilan hépatique, une sérologie syphilitique, une sérologie VIH, ou de la maladie de Lyme). Une imagerie cérébrale doit également être envisagée avec un scanner cérébral ou une IRM cérébrale. Selon le contexte, la réalisation d'un EEG ou d'une ponction lombaire pourrait être envisagée. Les biopsies cérébrales sont exceptionnelles et peuvent être utiles dans certaines démences rares. Une étude génétique avec recherche d'une mutation sur l'un des trois gènes actuellement en cause peut également être réalisée après consentement écrit chez les patients avec des antécédents familiaux de démence évocateurs d'une transmission autosomique dominante.

4- Traitements :

4-1 traitements actuels :

La maladie d'Alzheimer représente en France un enjeu majeur de santé publique étant donné son caractère incurable, la perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne et sa forte prévalence. C'est pour cela que depuis plusieurs années, plusieurs hypothèses ont été élaborées afin de mettre au point un traitement efficace. Pour l'instant sur le marché il existe seulement deux molécules permettant d'améliorer la prise en charge: les anticholinestérasiques et les antiglutamates (la mémantine). Ces traitements sont avant tout symptomatiques et n'influencent pas l'évolution de la maladie, c'est à dire qu'ils ne sont pas « disease modifiers ».

La mémantine (Ebixa®) est le seul traitement indiqué chez les patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer ; elle est également préconisée au stade modérément sévère et, depuis 2005 au stade modéré. Son efficacité a été démontré à la dose de 20mg/jour dans les études contre placebo et en association avec le donépézil (8). En cas d'insuffisance rénale sévère la posologie de 10mg/jour doit être utilisée, cependant on ignore son efficacité à cette dose. Mais cependant si la tolérance est bonne après au moins 7 jours, elle pourra être augmentée à 20mg/jour selon la progression habituelle (9).

4-2 Traitements à l'étude:

D'autres pistes thérapeutiques font l'objet de recherche, mais elles ne sont pour l'instant pas encore commercialisées.

Le bapineuzumab et le solanezumab sont des anticorps monoclonaux qui ciblent les protéines B-amyloïdes impliquées dans la maladie d'Alzheimer et visent alors à ralentir ou arrêter la progression de la maladie. Il y a actuellement plusieurs essais de phase trois chez plus de 10 000 patients et les premiers résultats devraient être connus fin 2012. Les premiers résultats des études de la phase 2 ont soulevé quelques inquiétudes, quant aux risques d'effets secondaires importants, notamment d'œdème vasogénique (mais également d'anxiété et de vomissements). Cependant lors de la Conférence Internationale 2011 de l'Alzheimer's Association, des résultats d'innocuité à long terme ont été communiqués. 86 personnes ont reçu le traitement pendant au moins trois ans et 43 pendant au moins 4 ans à cette date. Globalement le bapineuzumab a été bien toléré avec des effets secondaires légers. Le résultat le plus encourageant est que la fréquence de l'œdème vasogénique diminue au fil du temps. En effet le risque diminue avec le nombre de perfusions : de 6,7% pour les perfusions 1 à 3 et 2,7% pour les perfusions 4 à 10 (10)

Le Rember® (méthylthioninium), qui détruit les filaments (neurofibrilles) de protéines Tau et prévient leur accumulation dans le cerveau. Une étude de phase 2 a été réalisée. Globalement le rember a été bien toléré. En ce qui concerne l'efficacité ; sur l'ensemble des patients, un gain de 6,8 points sur l'Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-cog) a été mis en évidence à la cinquantième semaine(11). Cependant pour apporter une réponse définitive concernant l'efficacité et la bonne tolérance, une étude de phase 3 doit être réalisée. Elle a été débutée en mars 2010. A l'heure actuelle les résultats sont encore inconnus.

Un projet de vaccin avait également vu le jour il y a quelques années : AN1792. Son mode d'action était le suivant : il favorise la production d'anticorps qui attaquent spécifiquement les protéines bêta-amyloïdes et s'oppose ainsi à la dégénérescence cérébrale. Cependant les

essais cliniques ont été abandonné en 2002 suite à de nombreux cas d'encéphalites. Mais un suivi des patients de l'essai AN1792 sur le long terme a montré que plus de quatre ans après l'immunisation, les patients définis comme répondeurs ont conservé des anticorps induits anti-AN1792, et ont affiché un déclin des fonctions cérébrales moins important que les patients sous placebo(12).

5- Les anticholinéserasiques :

5-1 Présentation :

Dans la maladie d'Alzheimer, une atteinte précoce du système cholinergique a été mise en évidence. Les plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire siégeant dans les aires associatives du cerveau, interrompent la neurotransmission et sont associées à une dégénérescence neuronale qui aboutit à la mort cellulaire. Il en résulte un déficit en neurotransmetteurs sérotoninergiques, noradrénergiques, et surtout cholinergiques. Ce qui entraîne une réduction significative de l'acétylcholine, initialement au niveau de l'hippocampe, puis dans les cortex frontaux, temporaux, et pariétaux. Des corrélations entre l'intensité des lésions histologiques et la perte cholinergique ont été retrouvées, il en est de même pour l'intensité des troubles cognitifs(13).

L'action des anticholinéserasiques est donc d'inhiber les cholinéserases au niveau du cerveau. Cela se traduit donc par une augmentation de la concentration en acétylcholine dans les synapses du cerveau secondaire au prolongement de l'acétylcholine endogène libérée par les terminaisons nerveuses présynaptiques. Il existe deux types de cholinéserases : l'acétylcholinéserase et la butylcholinéserase. L'acétylcholinéserase prédominante au niveau central est la principale responsable du métabolisme de l'acétylcholine dans le cerveau alors que la butylcholinéserase a essentiellement une action périphérique, qui peut être alors à l'origine d'effets indésirables périphériques.

Le précurseur des inhibiteurs de l'acétylcholinéserase est la physostigmine. Elle est alors la première molécule à avoir montrée chez les patients une amélioration de la mémoire et des fonctions cognitives.

Cependant sa demi vie est très courte et son intérêt reste donc limité. Puis est apparue la tacrine (en 1986), qui a été le premier médicament autorisé dans le traitement symptomatique des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer (AMM en mai 1994). Sa demie-vie courte et sa toxicité hépatique en ont fait un médicament de prescription restreinte et elle a rapidement été retirée du marché. Elle a ensuite été suivie par le donépézil (AMM en septembre 1997) puis la rivastigmine (AMM en 1998) et la galantamine (AMM en 2000). Ce sont actuellement les seuls médicaments disponibles dans le traitements des formes légères à modérées des démences d'Alzheimer (c'est à dire concernant les sujets déments pour lesquels le MMS est compris entre 10 et 26). Ce sont avant tout des traitements symptomatiques(13).

Le donépézil (Aricept® du laboratorire Esai), existe en comprimés de 5mg et 10 mg (orodispersibles ou pelliculés), se prend en prise unique, de préférence le soir. La posologie doit être débutée à 5mg pendant un mois et en fonction de la tolérance et des résultats cliniques la dose peut être augmentée à 10mg. Une boite de 28 comprimés coute 80,66 euros.

La rivastigmine (Exelon® du laboratoire Novartis) existe en 4 dosages pour les gélules (1,5mg, 3mg, 4,5mg et 6mg) et en deux dosages pour les patchs (4,6mg et 9,5mg). Il existe également en solution buvable (2mg/ml). Il se prescrit en deux prises par jour. L'augmentation des doses se fait toutes les 2 semaines en fonction de la tolérance. Une boite de 28 gélules coute 43,76 euros et une boite de 30 patchs coute 89,15 euros.

La galantamine (Reminyl® du laboratoire Janssen Cilag), quant à elle existe en comprimés (4mg, 8mg, 12mg), en gélules (8mg LP, 16mg LP, 24mg LP) et en solution buvable(4mg/ml). Reminyl ® doit être administrée en deux prise et Reminyl® LP en 1 prise par jour (le matin).Une étude portant sur les effets de la galantamine dans la maladie d'Alzheimer n'a pas montré de surmortalité(14)(15) (16). Une boite de 28 gélules LP 24mg coute 90, 24 euros.

Tableau 2: Comparaison des propriétés pharmacologiques des différents inhibiteurs des cholinestérases (17).

	DONEPEZIL	RIVASTIGMINE	GALANTAMINE
Mécanisme d'action	Réversible mixte compétitif / non compétitif	Pseudo irréversible	Réversible compétitif
Nombre d'administration	1/jour	2/jour	2 ou 3/jour
Demi-vie plasmatique	70-80	0,6-2	6
Biodisponibilité	100	40	85
T max (heures)	3-5	0,5-2	1
Ajustement posologique	Non	Oui	Oui
% d'arrêt à cause des effets secondaires	5-13	25	6-21
Interaction cytochrome P450	Oui	Non	Oui
Existe sous forme de patchs	Non	Oui	Non
Durée d'inhibition enzymatique	Courte	Intermédiaire	Courte

5-2 Efficacité :

Concernant l'efficacité des anticholinestérasiques, elle a souvent été remise en cause (18) et a donné lieu à de nombreuses études (19)(20). Il est donc pour cela difficile d'en faire une analyse exhaustive. Cependant l'HAS a tenté de répondre à ce sujet en se basant essentiellement sur des méta-analyses.

Selon l'HAS, des effets symptomatiques confirmés par plusieurs méta-analyses ont été mis en évidence chez près de deux tiers des patients inclus dans les études (et traités par donépézil, galantamine, rivastigmine

et mémantine). Sur les troubles de la cognition, la quantité d'effet à court terme est bien établie : de l'ordre de 1 à 4 points de l'Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-cog), entre 0,3 et 1,5 de MMSE, et chez les patients les plus sévères entre 4 et 5 points de l'échelle Alzheimer Disease, Cooperative study – Activities of Daily Living- Severe (ADCS-ADL-sev), qui varie entre 0 et 54 pour l'échelle à 19 items adaptée aux formes sévères. Cependant sur les troubles du comportement la quantité d'effet à court terme est moins bien établie, notamment dû au fait que cela ait été moins étudié (l'effet mis en évidence en comparaison au placebo et après six mois de traitement est de l'ordre de 2 à 3 points sur l'échelle NPI dont le score varie de 0 à 144 point) (9).

Selon l'HAS, le service médical rendu par les anticholinestérasiques (intérêt clinique en fonction leur place dans la stratégie thérapeutique et de leur apport en terme de santé publique), reste important, malgré un « rapport efficacité/effets indésirables modeste ». Quant à l'amélioration du service médical rendu, qui correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament, elle est estimée mineure (ASMR niveau IV) dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie, selon les données cliniques disponibles et les avis d'experts sur l'expérience en vie réelle.(21)

Dans les stades modérément sévères à sévères, il existe dans certaines études un bénéfice de l'association donépézil et mémantine, par comparaison à la poursuite d'une monothérapie par anticholinestérasique(8).

Cependant tous ces résultats d'études sont à interpréter avec précaution. Les traitements anti-Alzheimer sont la plupart du temps des traitements prescrits pour plusieurs années et cependant peu d'études concernant les effets à long terme ont été réalisées (seules deux études avec la rivatigmine.et donépézil sur des durées de 1 à 2 ans ont été réalisées). L'existence d'un éventuel effet à long terme n'est donc pas clairement établie. De plus dans la plupart des études réalisées, l'évaluation de l'efficacité a porté sur des critères différents, avec l'utilisation d'échelles diverses. Cela rend donc l'interprétation globale des résultats quelque peu complexe. On peut également remarquer que dans de nombreuses études il

Il y a un pourcentage important de sortie d'étude ce qui réduit la pertinence. De plus les patients sélectionnés dans les études sont souvent peu représentatifs de ceux de la pratique quotidienne (principales pathologies chroniques exclues, co-prescription non autorisée de nombreux médicaments, dont les psychotropes) (9).

Plusieurs études ont essayées de comparer les différents anticholinestérasiques entre eux. Une méta-analyse a permis de conclure qu'il n'existait pas de preuves évidentes sur une meilleure efficacité des trois anticholinestérasiques. Cependant des comparaisons indirectes suggèrent que le donepezil et la rivastigmine seraient légèrement plus efficaces que la galantamine(22). Pour l'HAS, aucune donnée clinique fiable ne permet de hiérarchiser les anticholinestérasiques entre eux ; la comparaison des résultats des méta-analyses de chacun de ces médicaments contre placebo serait méthodologiquement hasardeuse(23).

5-3 Effets secondaires et interactions médicamenteuses :

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont :

- Cholinergiques :
 - troubles digestifs avec nausées, vomissements, diarrhée, hypersalivation, ulcère gastrique.
 - troubles cardiovasculaires avec bradycardie, trouble de la conduction, torsade de pointe (surtout en association).
 - troubles broncho-pulmonaires: broncho-constriction et encombrement bronchique.
 - troubles urologiques : incontinence urinaire.
 - troubles musculaires : crampes.
 - anorexie, asthénie, myosis, sueurs.
- Centraux :

- les troubles neuropsychiques : céphalées hallucinations, agitation, agressivité, vertiges, insomnie, confusion, cauchemars.

Concernant les effets secondaires, pour les trois anticholinestérasiques, les plus fréquents sont les troubles digestifs. En croisant les études, il semblerait que les effets sont en général plus faibles avec le donepezil et plus important avec la rivastigmine(22).

Il faut également faire attention aux risques d'interaction médicamenteuses, notamment avec les médicaments atropiniques (imipraminiques, neuroleptiques, phénothiazine, antispasmodiques, certains anti-histaminiques H1...). Outre la possibilité de diminuer l'effet thérapeutique de l'AC, il peut également en cas d'arrêt brutal du médicament atropinique entraîner une crise cholinergique (pouvant se manifester par des convulsions)(24). Une étude évaluant l'adaptation de la prescription d'anticholinestérasiques par rapport au contexte médical retrouve que la prescription inappropriée d'anticholinestérasique semble être fréquente, en rapport avec le contexte médicamenteux : en effet sur 58 patients, 19, prenaient également un traitement anticholinergique(25). De plus cette étude rapporte une prévalence d'effets secondaires supérieure aux études prospectives.

De plus l'association avec d'autres médicaments anticholinestérasiques doit être prise en compte du fait de l'augmentation des effets indésirables cholinergiques, essentiellement digestifs. Un risque de bradycardie excessive, en association avec les bêtabloquants a également été mis en évidence du fait de l'addition des effets bradycardisant. L'Agence Française de Sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) préconise donc une surveillance clinique et biologique régulière en début de traitement. L'association avec la pilocarpine risque d'augmenter les effets indésirables cholinergiques. L'association avec le suxaméthonium peut entraîner un allongement du bloc moteur, qui est majoré en cas de déficit partiel en pseudocholinestérase(24).

Selon un article paru en 2009(26), une étude canadienne aurait retrouvé que la prescription d'anticholinestérasiques chez les patients déments serait liée à un risque accru d'hospitalisation pour syncopes,

bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire complet nécessitant la pose de pace-maker et fracture de hanche.

5-4 Modalités de prescriptions et d'utilisation :

La première prescription doit être faite par un spécialiste (neurologue, psychiatre, gériatre) après que le diagnostic de maladie d'Alzheimer ait été posé. Ensuite c'est le médecin généraliste qui renouvelle le traitement pendant une durée de un an. C'est également lui qui établit la demande de prise en charge à 100%.

Pour les stades légers, modérés et modérément sévères de la maladie d'Alzheimer une monothérapie par anticholinestérasique est préconisée.

Pour les stades modérés et modérément sévères la mémantine peut être une alternative aux anticholinestérasiques, cependant son efficacité est moins bien établie.

Quant aux stades sévères, seule la mémantine est actuellement préconisée. Cependant la poursuite d'un anticholinestérasique bien tolérée peut être envisagée.

Quant à la question de l'arrêt des anticholinestérasiques, il n'y a actuellement aucun consensus. Selon certains experts il faut envisager un arrêt définitif en cas d'intolérance ou chez les patients ayant atteint un stade sévère de la maladie.

La prescription concomitante de psychotropes pour des troubles de l'humeur ou du comportement peut se justifier chez certains patients. Cependant il n'existe aucunes données sur l'efficacité des médicaments anti-Alzheimer lors de l'administration de ces psychotropes.

Cependant en mai 2011, l'HAS, à cause de soupçons liés à des conflits d'intérêts, a abrogé la recommandation « diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et de maladies apparentées ».

Au Royaume-Uni le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) avait proposé de dérembourser les anticholinestérasiques en raison du caractère modeste de leur bénéfice. Mais finalement en mai 2006 le NICE est revenu sur sa proposition et reconnaît que les anticholinestérasiques peuvent être indiqués comme une possibilité pour les démences d'Alzheimer légères à modérées(27).

6- L'observance thérapeutique et la persistance:

6-1 l'observance thérapeutique :

Le traitement par anticholinestérasique étant un traitement au long cours, cela soulève alors le problème de l'observance thérapeutique, mais également de la persistance.

L'observance thérapeutique peut être décrite comme la conformité de la prise médicamenteuse en terme de dosage, de fréquence, d'horaire et de délai entre les prises. Elle peut être mesurée sur une période de temps et rapportée à un pourcentage.

L'observance repose sur le principe de suivi de la règle édictée par d'autre, la compréhension n'étant pas nécessaire. Il est donc préférable d'utiliser le terme « d'adhésion au traitement », l'adhésion correspondant à l'ensemble des conditions, qu'il s'agisse de la motivation, de l'acceptation, de l'information ; ce qui permet l'observance à partir d'une participation active du patient. Il s'agit en quelque sorte d'un contrat thérapeutique, clairement explicité, négocié et accepté par le patient et son médecin.

La relation médecin/malade semble primordiale pour favoriser l'observance thérapeutique. Lors du diagnostic de la pathologie, l'information du patient et de son entourage sur la maladie, son évolution et les bénéfices attendus avec le traitement, est importante. Elle doit se faire en termes simples et compréhensibles. Une meilleure connaissance de la maladie favorisera l'adhésion. Il faut également s'assurer que l'information délivrée au patient et à son entourage a bien été comprise.

Une évaluation de l'impact sur la vie quotidienne doit être réalisée, lors de la prescription d'un médicament. Un médicament qui impacte sur la

vie quotidienne (alimentation, sommeil, attention...) diminuera l'adhésion du patient à son traitement. Le risque est le même si les effets secondaires sont trop importants.

Pour évaluer l'observance il existe des méthodes directes et indirectes. Les premières se basent sur des critères médicaux objectifs retrouvés à l'examen clinique ou sur le dosage plasmatique. Les secondes correspondent plutôt à un recueil de déclarations venant du patient au moyen de questionnaires ou d'entretiens. Par exemple on retrouve le questionnaire du Professeur Girerd, évalué dans l'observance au traitement antihypertenseur (28); il comprend six items :

- Ce matin avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?
- Depuis la dernière consultation avez vous été en panne de médicaments ?
- Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?
- Vous est il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?
- Vous est il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?
- Pensez vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?

Il faut alors compter un point par réponse positive. Si le score est supérieur à trois le patient peut être considéré comme non observant à la prise médicamenteuse.

Le questionnaire de Morisky permet également d'évaluer l'observance thérapeutique. Il comporte quatre items :

- Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement pour (nom de la maladie) ?
- Avez vous parfois du mal à vous rappeler de prendre votre traitement pour (nom de la maladie) ?
- Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre traitement pour (nom de la maladie) ?

- Si vous vous sentez moins bien lorsque vous prenez votre traitement pour (nom de la maladie), arrêtez vous parfois de le prendre ?

Le barème est de 0 pour oui et 1 pour non. Cela permet d'obtenir un score entre 0 et 4

Bien que mal évaluée, l'inobservance est assez fréquente. Elle s'observe chez 30 à 50% des personnes, voire même jusqu'à 90% pour celles atteintes d'affections chroniques (29).

Les principaux motifs d'inobservance sont (30):

- prise seulement en cas de besoin (le plus souvent).
- les effets secondaires.
- l'oubli.
- le fait d'avoir trop de médicaments.
- les couts élevés des traitements.
- le manque de médicament.
- l'inutilité.
- le fait que ce soit un générique.

Une mauvaise observance peut, par ailleurs, révéler un déni de la maladie, la conviction d'une maladie incurable, un état dépressif, le désir de ne pas guérir (bénéfices secondaires). Elle peut également être liée à une situation sociale difficile ou à une situation d'addiction.

L'observance, dans le cadre d'une maladie chronique permet d'introduire la notion d'éducation thérapeutique. Elle regroupe un ensemble de pratiques visant à permettre au patient l'acquisition de compétences, afin de pouvoir prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins et sa surveillance, en partenariat avec les soignants.

6-2 L'observance thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer :

L'observance thérapeutique chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, nécessite une prise en charge particulière, du fait qu'ils présentent des capacités cognitives altérées. L'adhésion du patient au

traitement passe donc avant tout par une implication forte de son aidant. Une prise en charge pluridisciplinaire est donc nécessaire.

Très peu d'études ont explorées spécifiquement l'observance dans la maladie d'Alzheimer. En regardant les déterminants de l'observance (cf annexe 1), le patient souffrant de cette maladie est plus à risque d'inobservance, en raison de la diminution de ses capacités d'apprentissage et de mémorisation des instructions qui lui ont été données (31). Selon ce même tableau, de nombreux facteurs, tels que l'isolement, la presbycusie que l'on retrouve fréquemment chez les patients déments, favorisent l'inobservance.

Une étude montre que, pour les anticholinestérasiques, seulement un tiers des patients sont compliants au bout de 3 mois et un cinquième au bout de 12 mois de traitement (32). La principale conséquence d'une mauvaise observance dans ce contexte est, avant tout, une diminution de l'efficacité, voire même aucune efficacité.

L'évaluation de l'observance est également plus difficile. En effet plusieurs méthodes, telles que l'interrogation du patient, les questionnaires d'évaluation ne peuvent pas être utilisées, du fait des troubles cognitifs. Il faut alors utiliser des méthodes indirectes non dépendantes du patient ou alors s'aider de l'entourage.

6-3 La persistance :

Quant à la persistance elle se définit comme la durée entre l'initiation et l'arrêt de prise du traitement. Elle rejoint la notion de l'observance au traitement, mais en incluant la notion de temporalité nécessaire au fonctionnement du traitement.

On distingue la non-persistance intentionnelle (décision du patient) et la non-persistance non intentionnelle (oubli ou impossibilité de se procurer le médicament) (33). Les études concernant la persistance dans la maladie d'Alzheimer sont peu nombreuses. Après un an de traitement par anticholinestérasique, la persistance est évaluée à moins de 50% (36% et 45,3% selon certaines études) (34)(35). Selon la deuxième étude la

persistance semble significativement moins importante chez les plus de 80 ans. Par ailleurs la persistance serait significativement plus marquée chez les patients pour lesquels un traitement antidépresseur est présent au moment de l'introduction d'un traitement spécifique.

Une étude publiée en Espagne, a conclu que la persistance serait meilleure chez les patients traités par donepezil, en comparaison à la rivastigmine et galantamine (36) et serait probablement liée à une meilleure tolérance (37).

B. CONTEXTE ET JUSTIFICATION :

A l'heure actuelle, devant le vieillissement important de la population, la maladie d'Alzheimer est au cœur des préoccupations politiques médicales, sociales et du grand public.

Sur le plan thérapeutique il n'existe, pour l'instant, aucun traitement influençant l'évolution de la maladie. Seul des traitements à visée symptomatique sont sur le marché (anticholinestérasiques et mémantine). Ces traitements selon l'HAS, ont un apport thérapeutique mineur (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge globale (9). Ils doivent être prescrits par un neurologue, un gériatre ou un psychiatre puis renouvelé par le médecin traitant. Le médecin généraliste exerce donc un rôle fondamental dans la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer.

Il est donc intéressant de savoir comment les médecins généralistes appréhendent ce traitement particulièrement controversé. Certaines études montre un réel intérêt à introduire un traitement par anticholinestérasiques (20) (9) (38) . Alors que d'autres études, au contraire, remettent en cause leur efficacité (18)

Un travail de thèse sur le ressenti des effets des anticholinestérasiques par les médecins généralistes a déjà été réalisé. Il s'agissait d'une étude qualitative, afin de faire ressortir certaines idées sur ce traitement, et de mettre en évidence les difficultés liées à la prise en charge des patients atteints de démence.

Douze médecins avaient alors été interrogés lors d'un entretien. En conclusion certains médecins étaient déçus par cette classe thérapeutique dont le service médical rendu restait modeste, tandis que d'autres au contraire, y trouvaient une aide en constituant une base d'accompagnement dans le suivi des patients atteints de maladie d'Alzheimer (39).

Le but de ma thèse est donc d'étendre cette étude à l'ensemble d'un département, et de réaliser une enquête descriptive sur l'usage des anticholinestérasiques, en médecine générale, chez les patients atteints de démence d'Alzheimer. L'étude s'intéressera tout d'abord aux anticholinestérasiques eux même, puis à la tolérance, aux facteurs déterminants l'observance, et à l'évaluation de l'efficacité. Un questionnaire a donc été réalisé et adressé aux médecins généralistes de Haute-Vienne. Une partie de l'étude s'intéresse également au profil du médecin, et notamment à son type d'activité.

III MÉTHODE :

1- Schéma d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale descriptive réalisée par un auto-questionnaire administré sur une période de deux mois (du 30 mai 2011 au 30 juillet 2011) auprès de médecins généralistes libéraux en Haute-Vienne.

2- Lieu et population d'étude :

J'ai choisi d'étendre l'étude à l'ensemble d'un département afin d'avoir un échantillon suffisamment représentatif sur le plan quantitatif. Le choix du lieu d'étude s'est alors porté sur la Haute-Vienne car c'est le département où j'ai suivi mes études. Actuellement il compte 435 médecins généralistes installés, recensés par le conseil de l'ordre des médecins de Haute-Vienne.

Ce département compte trois arrondissements, 42 cantons et 201 communes. Il comptait, en 2008, 373940 habitants. Selon l'INSEE, en

2009, la densité médicale pour les généralistes est de 140/100000 habitants.

3- Critères d'inclusion :

L'échantillon de l'étude devant être suffisamment représentatif quantitativement, le questionnaire a alors été transmis à tous les médecins généralistes, des deux sexes, exerçant en Haute-Vienne., conventionnés ou non, en secteur 1 ou 2.

4- Critères d'exclusion :

Les médecins généralistes remplaçants ainsi que les médecins généralistes ne pratiquant pas la médecine conventionnelle ont été exclus.

L'ensemble de ces critères m'a permis de comptabiliser 435 médecins.

5- Etapes de l'enquête :

- Etape 1 : Elle correspond à l'élaboration du questionnaire, avec la réalisation du listing des variables détaillées dans le chapitre suivant.
- Etape 2 : Il s'agit du testing du questionnaire auprès d'un médecin généraliste, et de deux gériatres.
- Etape 3 : Elle correspond à la recherche de la liste des médecins généralistes de la Haute-Vienne. Cette liste a été transmise par le Conseil de l'Ordre des Médecins de la Haute-Vienne et correspond aux médecins inscrits au Conseil de l'ordre en Mai 2011.
- Etape 4 : Le questionnaire a alors été diffusé par courrier postal, accompagné d'un courrier expliquant le sujet de ma thèse et une enveloppe timbrée pour la réponse.
- Etape 5 : Elle correspond à la réception des questionnaires durant une période de un mois.
- Etape 6 : Au bout d'un mois de non réponse, une relance téléphonique a été réalisée auprès des personnes n'ayant pas répondu. Les questionnaires portaient un numéro d'identification pour permettre ces relances.

- Etape 7 : Il s'agit de l'élaboration de la base de données et de la réalisation de l'analyse statistique. Les réponses au questionnaire ont été exploitées de manière anonyme.

6- Paramètres du questionnaire à recueillir :

6-1 Profil du médecin généraliste:

- son âge.
- son sexe, masculin ou féminin.
- son année d'inscription au conseil de l'ordre.
- le pourcentage de patient de plus de 65 ans : moins de 25%, entre 25% et 50%, plus de 50%.
- le type de patientèle : pédiatrique, gériatrique, adulte ou non spécifique.
- l'exercice à domicile, en maison de retraite ou en foyer logement.
- s'il possède ou non la capacité de gériatrie.
- s'il possède ou non une activité de coordonnateur en EHPAD.
- comment il actualise ses connaissances : FMC, conférences, internet, séminaires, presse médicale, ouvrages, littérature médicale, échange avec des confrères, CD-roms médicaux ou autres.
- a-t-il déjà adressé des patients au CM2R.

6-2 Les anticholinestérasiques :

- quelle est l'indication des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer : traitement symptomatique, retentissement sur l'évolution, aucune ou autre.
- à quel stade devrait être prescrit les anticholinestérasiques : débutant, modéré, sévère ou jamais.
- si le médecin généraliste en a déjà prescrit en tant que premier prescripteur.
- s'il souhaiterait être le premier prescripteur de ce traitement.
- s'il existe des précautions à prendre avant de prescrire ce traitement. Et si oui quelles sont-elles.

- s'il a déjà arrêté un traitement par anticholinestérasique ; et si oui pour quel motif : inefficacité, mauvaise tolérance, démence trop évoluée, passage aux anti-glutamates, interactions médicamenteuses, autre.
- s'il connaît le prix pour un mois de traitement.
- S'il augmente lui-même les posologies.
- s'il pense qu'un patient autonome et conscient de ses troubles a besoin d'être traité.
- s'il pense que les anticholinestérasiques ont modifié la prise en charge diagnostique et thérapeutique (pour les médecins qui exerçaient avant 1997). Et si oui qu'est ce que cela a changé.

6-3 L'observance thérapeutique :

- le médecin favorise-t-il l'observance thérapeutique.
- comment il évalue l'observance : interrogatoire du patient, de l'entourage, décompte des boîtes lors des visites à domicile, durée entre chaque renouvellement d'ordonnance, présence d'effets secondaires, ou autre.
- s'il prescrit une IDE pour la distribution des médicaments pour les patients vivant seuls, sous anticholinestérasiques non institutionnalisés.
- s'il précise sur l'ordonnance les horaires de prise des anticholinestérasiques et la notion « au cours du repas ».
- s'il pense que les formes galéniques actuellement disponibles soient adaptées pour le traitement des personnes âgées ayant une maladie d'Alzheimer.
- s'il pense que les anticholinestérasiques sous forme de patch favorisent l'observance thérapeutique.

6-4 Tolérance du traitement par anticholinestérasiques :

- quels sont les principaux effets secondaires rencontrés (question ouverte).
- cela amène-t-il le médecin à arrêter le traitement ; et si oui de lui même ou en accord avec le premier prescripteur.

6-5 Efficacité du traitement par anticholinestérasiques :

- le médecin évalue-t-il l'efficacité ; si oui par quel moyen : tests cognitifs, évaluation fonctionnelle, à l'aide de l'entourage du patient, évaluation des troubles psychologiques et comportementaux, ou autre.
- à quel niveau y a-t-il une efficacité chez les patients traités par anticholinestérasiques.
- les anticholinestérasiques sont-ils efficaces au stade précoce de la maladie.
- un des trois anticholinestérasiques est-il plus efficace que les autres.

7- Définitions des principaux indicateurs de l'étude :

Le taux de participation qui correspond au nombre de médecins ayant répondu au questionnaire, avant et après la relance téléphonique, par rapport à l'ensemble des médecins généralistes de la Haute-Vienne.

Le taux de médecins généralistes croyant en l'hypothèse cholinergique correspond au nombre de médecins ayant répondu que les anticholinestérasiques avaient une indication (qu'elle soit bonne ou mauvaise), par rapport à la totalité des médecins ayant répondu à cette question.

Le taux de médecins généralistes connaissant l'indication des anticholinestérasiques, c'est à dire le rapport de médecins ayant répondu « traitement symptomatique », par rapport à l'ensemble des réponses.

Le taux de médecins généralistes qui souhaiteraient être les premiers prescripteurs du traitement par anticholinestérasiques, correspond au nombre de médecins souhaitant être primo-prescripteur et ne possédant pas la capacité de gériatrie par rapport au nombre total de réponses.

Le taux de médecins généralistes exerçant avant 1997 qui considèrent que l'arrivée des anticholinestérasiques a modifié la prise en charge correspond au nombre de médecins qui ont répondu que cela avait

modifié la prise en charge diagnostique et thérapeutique par rapport au nombre total de médecins généralistes exerçant avant 1997.

Les méthodes d'évaluation de l'observance vont permettre de déterminer, d'une part si les médecins évaluent l'observance, et d'autre part en quelle proportion ils utilisent les différentes méthodes d'évaluation de l'observance. L'évaluation de l'observance correspond au nombre de personnes ayant répondu à cette question par rapport au nombre total de réponses.

8- Méthodes statistiques et logiciel utilisé :

- Taille de l'échantillon :
Elle n'a pas été calculée car il s'agit uniquement d'une enquête descriptive.

- Analyses descriptives
 - Pour les variables continues (l'âge par exemple) : moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum, premier et troisième quartile, effectif concerné et nombre de données manquantes par sous groupes et au total sont présentées.
 - Pour les variables qualitatives (le sexe par exemple) effectif et pourcentage (exprimés avec une décimale) par sous groupes et au total sont présentées.

- Analyses comparatives :
 - Pour comparer les sous groupes en fonction des variables quantitatives, un test de Student a été réalisé lorsque la normalité n'était pas rejetée (test de Shapiro-Wilk), sinon le test non-paramétrique de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis (nombre de groupe supérieur à 2) a été préféré.
 - Pour comparer les sous-groupes en fonction des variables qualitatives, un test du Chi² de Pearson a été réalisé ou un test exact de Fisher si les effectifs théoriques étaient faibles.

Le degré de significativité retenu pour le risque global de première espèce a été fixé à 5% en situation bilatérale.

Les analyses ont été réalisées à partir du logiciel SAS® version 9.2 software (SAS Institute, Cary, NC, USA).

III RÉSULTATS :

A- DESCRIPTION :

1- Taux de réponses :

Le questionnaire a été transmis à 435 médecins. 187 personnes ont répondu au cours du premier mois et 6 personnes au cours du deuxième mois, après le début des relances téléphoniques. Le taux de participation est donc de 42,99% au bout d'un mois et de 44,37% après relance téléphonique.

Trois personnes ont retourné le questionnaire vierge et une personne le questionnaire incomplet. Deux médecins ont répondu après la date limite de réponse. Au final le taux de réponses exploitables est de 43,45%, soit 189 réponses.

2- Caractéristiques socio-démographiques :

2-1 Age, lieu d'exercice et sexe ratio :

Tableau 3 : Nombre de médecins généralistes par classe d'âge (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011).

Tranche d'âge (années)	Médecins généralistes n (%)
Moins de 30	03 (01,59)
Entre 30 et 39	23 (12,17)
Entre 40 et 49	44 (23,28)
Entre 50 et 59	84 (44,44)
Entre 60 et 69	33 (17,46)
Plus de 70	02 (01,06)

Deux personnes n'ont pas complété leur âge. Donc sur un total de 187 réponses, la moyenne d'âge est de 51,32 ans. Les extrêmes vont de 29 ans à 72 ans.

Tableau 4 : Age des médecins généralistes en fonction du sexe (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011).

	Nombre	Age minimum	Age maximum	Age moyen
Hommes (années)	122	30	72	54,13
Femmes (années)	065	29	63	46,03

Le taux de médecins exerçant à Limoges est de :

- 43,7% pour les médecins ayant répondu.
- 47,5% pour les médecins n'ayant pas répondu au questionnaire.

La répartition pour les médecins ayant répondu au questionnaire est de 65,08% d'hommes 34,92% de femmes.

La répartition pour les médecins n'ayant pas répondu au questionnaire est de 67,89% d'hommes et 32,11% de femmes.

2-2 Type de patientèle :

Tableau 5 : Répartition des personnes âgées dans la patientèle des médecins généralistes (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011).

Proportion de personnes âgées dans la patientèle (%)	Médecins généralistes n (%)
Inférieure à 25	58 (30,69)
Entre 25 et 50	87 (46,03)
Supérieure à 50	39 (20,63)
Ne se prononcent pas	05 (02,65)

Concernant la spécificité de la patientèle on retrouve que 51,85% des médecins généralistes enquêtés disent avoir une patientèle non spécifique.

2-3 Type d'exercice :

Concernant les visites hors du cabinet :

- 54,50% des médecins réalisent des visites en maison de retraite.
- 25,93% des médecins exercent en partie en foyer logement.
- 85,71% des médecins font des visites au domicile du patient.

11 médecins généralistes, soit 5,82%, ont une activité de médecin coordonnateur en EHPAD (1 personne ne s'est pas prononcée, soit 0,53%).

26 médecins généralistes, soit 13,76%, possèdent la capacité de gériatrie.

Au cours de leur exercice 139 médecins, soit 73,54%, ont déjà adressé des patients au Centre Mémoire de Ressource et de Recherche (CM2R). 13 médecins ne se sont pas prononcés, soit 6,88%.

2-4 Actualisation des connaissances :

Méthodes d'actualisation

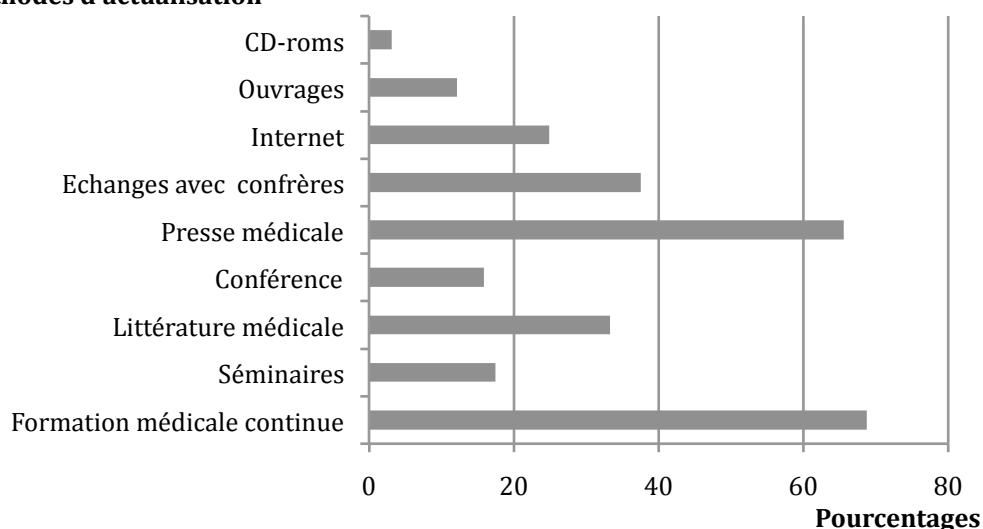


Figure 1 : Méthodes d'actualisation des connaissances par les médecins généralistes (Etude descriptive en Haute-Vienne en 2011).

Une personne, soit 0,53%, ne s'est pas prononcée sur les différentes méthodes d'actualisation des connaissances qu'elle utilisait.

Dix personnes ont coché la case « autre » :

- quatre personnes ont précisé « visiteurs médicaux »
- une personne a précisé « membre de l'association des médecins coordonnateur du 87 », une autre « membre de la commission de transparence pour la réévaluation des anticholinestérasiques », une autre « membre du réseau cogrim ».
- une personne a précisé qu'elle actualisait ses connaissances à l'hôpital.
- une personne a précisé qu'elle assistait à des groupes de pairs.
- une personne a précisé qu'elle actualisait ses connaissances avec des diplômes universitaires.

3- Les anticholinestérasiques :

3-1 Indication des anticholinestérasiques :

53 médecins généralistes, soit 28,04%, pensent que les anticholinestérasiques sont des traitements symptomatiques.

131 médecins généralistes, soit 69,31%, pensent que les anticholinestérasiques ont un retentissement sur l'évolution.

Pour 26 médecins généralistes, soit 13,76%, ils n'ont aucune indication.

Quatre personnes ont cochés la case « autre », soit 2,12% : avec une personne pour laquelle l'indication est incertaine, une pour laquelle le lobbying géronto-psy est mis en avant, une pour laquelle il peut y avoir parfois des effets intéressants et une pour laquelle les anticholinestérasiques seraient indiqués pour le retentissement sur la vie sociale.

Parmi les médecins possédant la capacité de gériatrie :

- 11 personnes, soit 42,31%, pensent que les anticholinestérasiques sont des traitements symptomatiques.
- 16 personnes, soit 61,54%, pensent que les anticholinestérasiques ont un retentissement sur l'évolution.
- 3 personnes, soit 11,54%, pensent que les anticholinestérasiques n'ont aucune indication.

3-2 Prescription des anticholinestérasiques :

Concernant le stade de prescriptions des anticholinestérasiques :

- Stade débutant : 76,19%.
- Stade modéré : 28,57%.
- Stade sévère : 3,70%.
- Jamais : 14,81%.

Parmi les 189 réponses, 32 médecins, soit 16,93%, ont coché stade débutant et modéré.

27 personnes, soit 14,29%, en ont déjà prescrit en tant que premier prescripteur. Parmi eux, 9 ne possèdent pas la capacité de gériatrie, soit 4,76%.

66 médecins, soit 34,92%, souhaiteraient être les premiers prescripteurs de ce traitement (6 personnes ne se sont pas prononcées, soit 3,17%). Parmi ces médecins 58 ne possèdent pas la capacité de gériatrie ; cela représente donc 35,59% des médecins (ne possédant pas la capacité de gériatrie).

Concernant les précautions à prendre avant la prescription d'anticholinestérasiques, pour 26 médecins, soit 13,76%, il n'y en a aucune (12 personnes ne se sont pas prononcées, soit 6,35%).

Au contraire 151 médecins généralistes, soit 79,89%, pensent qu'il y a certaines précautions à prendre; Parmi ceux qui ont précisé lesquelles (127 personnes), les précautions sont essentiellement d'ordre cardio-vasculaires pour 66,18% des interrogés. Pour le reste des précautions on retrouve :

- précautions d'ordre digestif pour 7,88% des médecins
- Surveillance du foie pour 6,31% des médecins.
- Respect des contre indications pour 6,31% des médecins.
- Précautions concernant la tolérance pour 6,31% des médecins.
- Précautions d'ordre neurologique pour 6,3% des médecins.
- Interactions pour 5,51% des médecins.
- Précaution d'ordre pulmonaire pour 4,74% des médecins.
- Diagnostic certain pour 4,73% des médecins.
- surveillance du rein pour 3.95% des médecins.
- Surveillance biologique sans précision pour 2,36% des médecins.
- Ulcère digestif pour 2,37% des médecins.
- Début progressif pour 2,36% des médecins.

Des précautions concernant la prostate, la rétention d'urine, l'état général, les effets secondaires, les vertiges, la surveillance des constantes (pouls, tension artérielle, poids) ont également été citées une fois chacune.

138 médecins interrogés, soit 73,02%, pensent qu'un patient autonome et conscient de ses troubles a besoin d'être traité (5,82% ne se prononcent pas).

3-3 Prix des anticholinestérasiques :

78 médecins généralistes, soit 41,27%, connaissent le prix des anticholinestérasiques (6 personnes ne se sont pas prononcées, soit 3,17%).

3-4 Adaptation des posologies :

95 médecins, soit 50,26%, adaptent et augmentent les posologies des anticholinestérasiques eux même; 91 médecins, soit 48,15%, au contraire ne les augmentent pas (3 personnes ne se sont pas prononcées, soit 1,59%).

Tableau 6: Augmentation des posologies des anticholinestérasiques par les médecins en fonction de leur âge (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011).

Tranche d'âge (années)	Médecins augmentant les posologies n (%)	Médecins n'augmentant pas les posologies n (%)
Inférieure à 30	00 (00,00)	03 (01,59)
Entre 30 et 39	09 (04,76)	14 (07,41)
Entre 40 et 49	25 (13,23)	18 (09,52)
Entre 50 et 59	43 (22,75)	41 (21,69)
Entre 60 et 69	17 (08,99)	14 (07,41)
Supérieur à 70	01 (00,53)	01 (00,53)

3-5 Arrêt des anticholinestérasiques :

Tableau 7 : Motifs d'arrêt des anticholinestérasiques en médecine générale (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011).

Motif	Médecins généralistes n (%)
Mauvaise tolérance	126 (76,83)
Démence trop évoluée	096 (58,54)
Inefficacité	063 (38,41)
Interactions médicamenteuses	026 (15,85)
Passage aux anti-glutamates	009 (05,49)
Excès de médicaments	002 (01,22)
Refus de la sécurité sociale	001 (00,61)
Cout	001 (00,61)
Rapport bénéfice risque défavorable	001 (00,61)
Absence d'indication	001 (00,61)

159 médecins, soit 84,13%, ont déjà arrêté un traitement par anticholinestérasiques (5 personnes ne se sont pas prononcées, soit 2,65%).

3-6 Modification de la prise en charge des démences depuis 1997 :

Pour les médecins qui exerçaient avant l'arrivée des anticholinestérasiques en 1997, soit 151 personnes, l'arrivée des anticholinestérasiques a modifié la prise en charge pour 87 d'entre eux, soit 57,62% (10 personnes ne se sont pas prononcées, soit 6,62%). Au contraire cela n'a pas modifié la prise en charge pour 35,76% des sondés.

Pour les médecins ayant précisé en quoi cela avait changé, soit 69 personnes, c'est un ralentissement de l'évolution qui est essentiellement cité dans 36,24% des réponses. Un meilleur diagnostic est avancé dans 21,75% des réponses, et une meilleure prise en charge globale pour 34,8% des réponses.

4- L'observance thérapeutique :

4-1 Le médecin favorise-t-il l'observance thérapeutique ?

155 médecins, soit 82,01%, pensent favoriser l'observance thérapeutique de leurs patients pour les anticholinestérasiques (10 personnes ne se sont pas prononcées, soit 5,29%).

4-2 Evaluation de l'observance :

11 des médecins interrogés, soit 5,82%, n'évaluent pas l'observance thérapeutique.

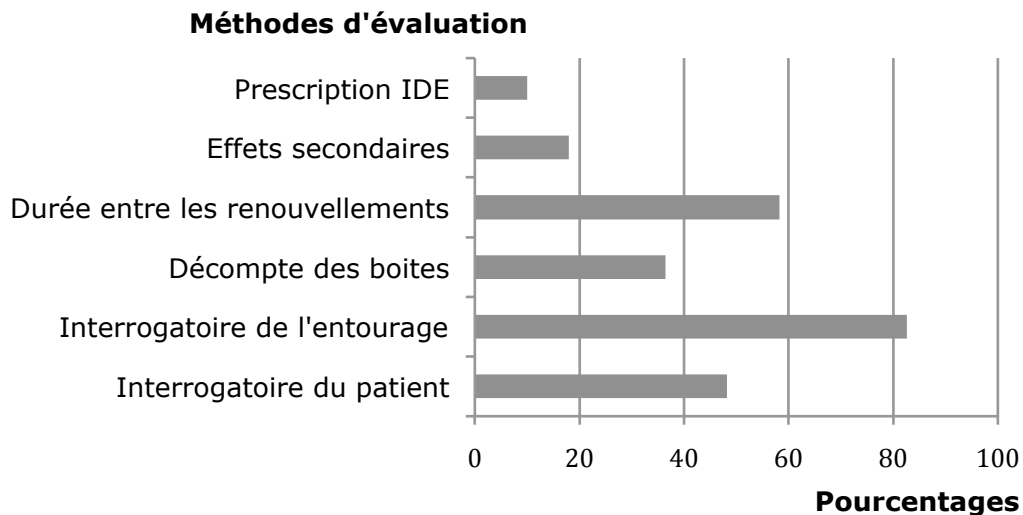


Figure 2 : Méthodes pour l'évaluation de l'observance par les médecins généralistes (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011) :

Pour les patients vivent seuls et sous anticholinestérasiques, 103 médecins généralistes, soit 54,50%, prescrivent une infirmière diplômée d'état (IDE) à domicile.

4-3 Rédaction des ordonnances :

Sur les ordonnances, 84 médecins généralistes, soit 44,44%, précisent les horaires de prise des anticholinestérasiques (10 personnes ne se sont pas prononcées, soit 5,29%) et 77 médecins généralistes, soit 40,74%, précisent la notion « au cours du repas » (11 personnes ne se sont pas prononcées, soit 5,82%).

Il apparaît que sur la totalité des médecins généralistes, 36 personnes, soit 19,05%, précisent sur l'ordonnance l'horaire de prise et la notion « au cours du repas ».

4-4 Galénique des anticholinestérasiques :

Concernant les formes galéniques des anticholinestérasiques actuellement disponibles, pour 166 médecins, soit 87,83%, elles seraient

adaptées aux personnes âgées ayant une démence d'Alzheimer (10 médecins, soit 5,29% ne se sont pas prononcés).

150 médecins, soit 79,79% pensent que les anticholinestérasiques sous forme de patchs favorisent l'observance (8 personnes ne se sont pas prononcées, soit 4,26%).

5- La tolérance des anticholinestérasiques :

5-1 Effets secondaires :

146 médecins généralistes ont répondu à la question concernant les effets secondaires qu'ils rencontraient le plus souvent.

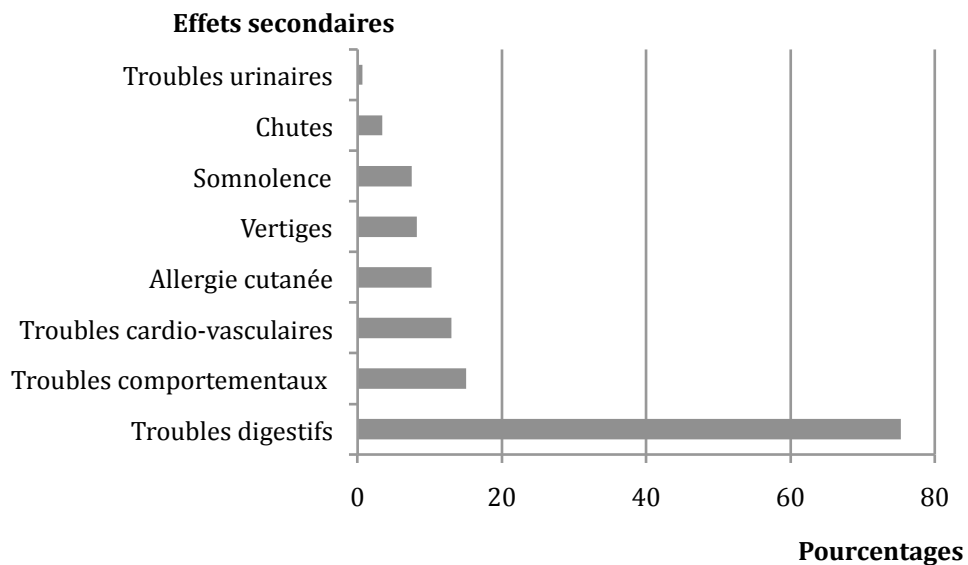


Figure 3 : Effets secondaires rencontrés par les médecins généralistes (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011).

5-2 Arrêt du traitement :

Pour 117 médecins, soit 61,90%, ces effets secondaires ont conduit le médecin à arrêter le traitement (19 personnes ne se sont pas prononcées, soit 10,05%).

Parmi ces médecins qui ont arrêté le traitement :

- 55,40% l'ont arrêté d'eux même.

- 41,30% l'ont arrêté en accord avec le premier prescripteur.
- 20,14% des personnes ne se sont pas prononcées.

6- L'évaluation de l'efficacité :

6-1 Modalités d'évaluation de l'efficacité :

12 médecins généralistes, soit 6,35%, n'évaluent pas l'efficacité du traitement par anticholinestérasiques.

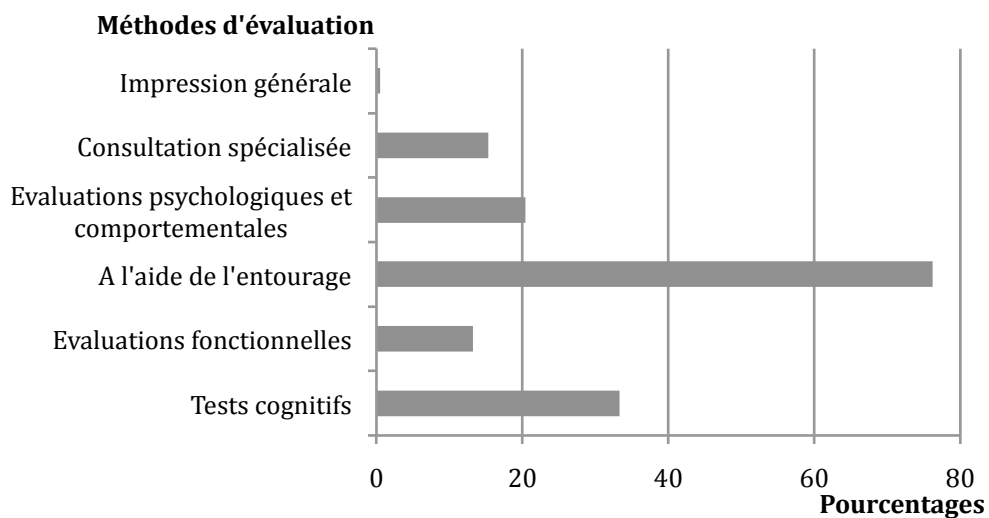


Figure 4 : Méthodes d'évaluation de l'efficacité des anticholinestérasiques par les médecins généralistes (étude descriptive en Haute-Vienne en 2011).

On retrouve que 144 médecins généralistes interrogent l'entourage (76,19%), 63 réalisent des tests cognitifs (33,33%), 38 des évaluations psychologiques et comportementales (20,43%), 25 des évaluations fonctionnelles (13,23%).

Les méthodes « consultation spécialisée » (15,2%) et « impression générale » (0,5%) ont été citées par les médecins généralistes ayant coché la case « autre ».

Parmi les médecins ayant précisé quel(s) type(s) d'évaluation cognitive ils réalisaient (soit 56 personnes), on retrouve :

- 87,51% réalisent un MMS.
- 33,93% réalisent un test de l'horloge.

- 30,36% réalisent un test des 5 mots.
- 3,57% réalisent un test des fluences verbales.
- 1,79%, soit une personne réalise un codex.

25,92% de tous les médecins interrogés réalisent donc un MMS, 10,05% réalisent un test de l'horloge et 8,99% un test des cinq mots.

Parmi les médecins ayant répondu quelles étaient la/les évaluation(s) fonctionnelle(s) qu'ils réalisaient (soit 12 personnes), on retrouve :

- 58,33% réalisent une IADL.
- 16,67% se basent sur l'activité globale.
- 8,33% soit une personne se réfère à l'autonomie.
- 8,33% soit une personne se fie à des échelles mais ne précisent pas lesquelles.
- 8,33% soit une personne fait une évaluation personnelle.

Parmi les personnes ayant répondu quelle était l'évaluation psychologique et comportementale qu'ils réalisaient (soit 9 personnes), on retrouve :

- 1 personne réalise un mini GDS.
- 1 personne réalise un NPI et un test de Cornell.
- 2 personnes recherchent des signes de dépression.
- 2 personnes recherchent des troubles du comportement.
- 1 personne réalise un entretien.
- 1 personne réalise une échelle personnelle.
- 1 personne organise un entretien avec la famille.

6-2 Efficacité ressentie des anticholinestérasiques :

21 médecins généralistes, soit 22,34%, n'ont vu aucune efficacité chez les patients traités par anticholinestérasiques.

120 médecins, soit 63,49%, pensent que les anticholinestérasiques sont efficaces au stade précoce de la maladie (17 personnes ne se sont pas prononcées, soit 8,99%).

153 médecins généralistes, soit 80,95%, pensent qu'aucun anticholinestérasique n'est plus efficace qu'un autre.

16 médecins généralistes, soit 8,47%, pensent que l'un des anticholinestérasiques est plus efficace que les autres ; une personne a précisé lequel a côté de sa réponse (20 personnes ne se sont pas prononcés, soit 10,58%).

B- ANALYSE COMPARATIVE :

Même si ce n'était pas le but de l'étude, il semblait tout de même intéressant, de comparer l'indication des anticholinestérasiques selon les médecins généralistes, en fonction du fait qu'ils exerçaient ou non avant 1997 (date de l'arrivée des anticholinestérasiques en France).

Tableau 8 : Comparaison des indications des anticholinestérasiques entre les médecins généralistes exerçant avant 1997 et après 1997.

	Médecins exerçants avant 1997 n (%)	Médecins installés après 1997 n (%)	P
Traitement symptomatique	38 (26,21)	14 (34,15)	0,09
Retentissement sur évolution	96 (66,21)	34 (82,93)	0,01
Aucune indication	23 (15,86)	2 (4,88)	0,04

IV DISCUSSION :

1- Principaux résultats :

Le taux de réponses est relativement important. En effet 189 personnes ont répondu au questionnaire, soit 43,45% des médecins.

L'un des principaux résultats de cette étude concerne l'indication des anticholinestérasiques. En effet 86,24% des médecins généralistes pensent que les anticholinestérasiques ont une indication (qu'elle soit bonne ou mauvaise). Une grande partie des médecins croient donc en l'hypothèse

cholinergique. Cependant seulement 28,04% pensent les anticholinestérasiques sont un traitement symptomatique. Une surprenante majorité pense que les anticholinestérasiques ont un retentissement sur l'évolution (69,3%).

Le stade de prescription des anticholinestérasiques est plus ou moins bien connu. En effet 76,19% des médecins généralistes préconisent de le prescrire au stade léger. Cependant on constate que seulement 16,93% des médecins le prescrivent au stade débutant et modéré.

Il semblerait que la primo-prescription par les médecins généralistes serait souhaitée par 35,58% des médecins généralistes interrogés ne possédant pas la capacité de gériatrie.

L'arrivée des anticholinestérasiques sur le marché en 1997 a modifié la prise en charge sur le plan diagnostic et thérapeutique pour 57,62% des médecins. Les deux principales conséquences sont un ralentissement de l'évolution mis en avant par 36,64% des médecins et une meilleure prise en charge globale mise en avant par 34,8% des médecins.

Quasiment la totalité des médecins (94,18%) évaluent l'observance thérapeutique de leurs patients sous anticholinestérasiques, essentiellement en interrogeant l'entourage (82,54%) et en surveillant la durée entre les renouvellements (58,20%).

2- Force de l'étude :

En reprenant de façon chronologique les résultats de l'étude, on retrouve tout d'abord un taux de réponses exploitables suffisamment important (43,45% soit 189 personnes), ce qui a permis d'améliorer la pertinence de cette étude.

Le taux de réponses exploitables du questionnaire permet de s'interroger sur la recherche en médecine générale, qui est actuellement peu développée et très dispersée. Elle constitue pour le médecin un enrichissement dans son champ d'action professionnel. Cependant cela demande un investissement important, notamment au niveau du temps.

Afin de favoriser son développement et son organisation, un rapport remis en 2006 au Ministre de la santé et au Ministre Délégué à la Recherche, préconise la constitution d'une filière universitaire forte en médecine générale et l'implication des médecins généralistes sur un domaine d'investigation spécifique (40).

En comparant le taux d'hommes parmi les médecins généralistes ayant répondu et ceux n'ayant pas répondu, il apparaît que la différence ne semble pas significative. Il en est de même pour le taux de médecins exerçant dans Limoges parmi les médecins généralistes ayant répondu et ceux n'ayant pas répondu. Cela a donc permis d'éliminer certains biais de sélection.

Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent une part importante de la patientèle de la plupart des médecins généralistes ; en effet 66,66% des médecins ont plus de 25% de personnes âgées dans leur patientèle. On peut donc supposer qu'une grande partie des médecins généralistes est confronté à la maladie d'Alzheimer.

La proportion des différentes méthodes utilisées par les médecins généralistes, pour l'actualisation de leurs connaissances, semble intéressante. En effet il apparaît que la quasi totalité des médecins continuent d'actualiser leurs connaissances, essentiellement avec la formation médicale continue (68,78%) et la presse médicale (65,61%). Les échanges avec les confrères (37,57%) et la littérature médicale (33,33%) se placent au second plan. Et seulement 24,87% des médecins utilisent internet pour actualiser leurs connaissances.

Cette étude montre que le Centre Mémoire de Ressource et de Recherche (CM2R) est relativement bien connu par les médecins généralistes. En effet 73,54% des médecins y ont déjà adressé un ou des patients.

Les résultats concernant l'indication des anticholinestérasiques semblent très surprenants ; en effet 69,31% des médecins pensent que ce traitement a un retentissement sur l'évolution. Cela ne semble pas lié à un manque de formation, car quasiment totalité des médecins (99,46%)

actualisent leurs connaissances, essentiellement à l'aide des Formations Médicales Continues (68,78%), et de la presse médicale (65,61%). Cela pourrait il donc être lié à une mauvaise transmission de l'information sur les différents supports de FMC, une mauvaise communication de la part des visiteurs médicaux, une mauvaise transmission de l'information par les médias, ou tout simplement une mauvaise interprétation des effets de ce traitement. Il est difficile d'y répondre clairement, mais il pourrait être intéressant de s'interroger sur la manière dont sont transmises les informations sur les nouveaux traitements aux généralistes et quelles sont les différences par rapport aux spécialistes.

Cependant il semblerait tout simplement que la différence entre les notions « traitement symptomatique » et « retentissement sur l'évolution » ne soit pas forcément évidente à distinguer. En effet il est possible que les effets symptomatiques soient fréquemment interprétés comme un ralentissement de l'évolution de la maladie.

En reprenant certaines revues, il a été mis en évidence que de nombreux articles sur les anticholinestérasiques abordaient la notion de retentissement sur l'évolution ou de traitement(40).

Les résultats concernant l'indication des anticholinestérasiques sont similaires en reprenant seulement les médecins possédant la capacité de gériatrie.

En outre on peut constater que le stade de prescription des anticholinestérasiques est plus ou moins bien connu. Pour 76,19% des médecins il est indiqué au stade débutant et pour 28,57% au stade modéré. Seulement une minorité de médecins (13,96%) pensent qu'ils sont indiqués au stade débutant et modéré.

4,76% des médecins l'ont prescrit en tant que primo prescripteur sans posséder la capacité de gériatrie. Cela va donc à l'encontre des recommandations de l'HAS.

La prescription des anticholinestérasiques étant à l'heure actuelle réservée aux neurologues, aux gériatres et aux psychiatre, on peut cependant constater qu'environ un tiers des médecins généralistes ne

possédant pas la capacité de gériatrie, souhaiteraient être primo-prescripteurs (35,59%). Il semblerait donc qu'à l'heure actuelle la majorité des médecins généralistes ne souhaiterait pas être primo-prescripteur.

Les précautions à prendre avant l'introduction d'un traitement par anticholinestérasiques semblent être bien connues. En effet pour 79,89% des médecins généralistes il y a des précautions à prendre, essentiellement d'origine cardio-vasculaire pour 66,18% des médecins ayant précisé lesquelles. Cependant l'on a pu retrouver quelques réponses surprenantes.

De nombreux médecins (84,13%) ont déjà arrêté un traitement par anticholinestérasiques. Les deux principaux motifs sont la mauvaise tolérance et la démence trop évoluée. 38,41% des médecins mettent en avant l'inefficacité.

Peu de médecins connaissent le prix d'un mois de traitement par anticholinestérasiques (41,27%), qui revient environ à 90 euros par mois.

Il semblerait que peu de médecins adaptent les posologies des anticholinestérasiques, seulement 50,26% des médecins généralistes augmentent les doses. Cela ne semble pas être influencé par l'âge des médecins.

Cependant depuis qu'ils ont obtenus L'AMM, une modification de la prise en charge des démences a pu être constatée par 57,62% de médecin, avec un ralentissement de l'évolution (36,24%) et une meilleure prise en charge globale (34,8%)

Pour 21,75% de médecins cela a favorisé le diagnostic. Les malades eux mêmes (pour les démences précoces) et leur entourage ont alors pu mettre un nom sur cette maladie, prendre conscience de ce qui se passait et avancer vers une prise en charge comprenant toute les composantes nécessaires. Les médecins ont à partir de ce moment là eu la possibilité de proposer un traitement, certes symptomatique, mais qui a permis de structurer la relation. Une prise en charge psychologique, sociale et familiale a alors pu également être proposée. Le fait d'introduire un médicament permet d'obtenir un suivi régulier ; le médecin peut donc réévaluer, en fonction de l'évolution de la maladie, les besoins en aides

extérieures, afin de garantir le confort et la sécurité de la personne démente et de son entourage. La surveillance annuelle par le spécialiste permet certes d'évaluer l'évolution mais également d'apporter un regard extérieur sur le sujet dément et sa situation à domicile.

Cela a également permis de développer la notion d'aidants naturels. Ce sont la plupart du temps des proches de la personne malade (conjoint, famille...), qui l'accompagnent dans son quotidien. Ce sont des personnes vulnérables, il est important de mettre en place des stratégies pour préserver au mieux leur santé, notamment en évaluant régulièrement les conséquences psychologiques et physiques. En effet dans 14 à 47% des cas les aidants courent un risque plus élevé de présenter des symptômes anxieux et dépressifs(41) .

Cette étude a permis de constater que les médecins généralistes étaient nombreux à évaluer l'observance thérapeutique. En effet ils sont seulement 5,82% à ne pas l'évaluer. L'observance étant relativement complexe dans la maladie d'Alzheimer, la majorité des médecins utilise donc essentiellement l'aide de l'entourage (82,54%). La surveillance de la durée entre les renouvellements est également assez utilisée (58,20%). Les médecins utilisent donc essentiellement des méthodes indirectes.

Pour améliorer l'observance de nombreux médecins (54,50%) associent à leur prescription médicamenteuse une prescription d'infirmière diplômée d'état (IDE) à domicile. Cela permet donc de se réinterroger sur le rapport cout/efficacité de ce médicament. Cependant selon une enquête réalisée par le Centre de Recherche d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé (CREDES), les patients de 65 ans et plus consomment en moyenne 3,9 médicaments par jour contre 4,4 pour les patients de 80 ans et plus (42). La prescription d'une IDE rentre donc en général dans le cadre global de la prescription et non pas seulement au traitement anti-Alzheimer.

Concernant la rédaction des ordonnances, il a été mis en évidence que moins de la moitié des médecins généralistes précisaient sur l'ordonnance l'horaire de prise et la notion « au cours du repas » ; et seulement 19,05% des médecins précisaient les deux. Cela semble pourtant

être un élément important à préciser ; une bonne observance passe également par une prise dans la journée appropriée. De plus le fait de prendre les anticholinestérasiques au milieu du repas permettrait de diminuer les effets secondaires.

Les formes galéniques d'anticholinestérasiques actuellement disponibles sur le marché semblent, pour 87,23% des médecins généralistes, adaptées aux patients déments.

Cependant certaines formes galéniques se distinguent. C'est notamment le cas des patchs d'exelon® qui selon 79,79% des médecins favorisent l'observance. Selon une étude, les aidants proches préfèrent cette forme galénique ; cela pourrait donc conduire à une meilleure observance(43).

Il semblerait dans cette étude que les médecins généralistes évaluent l'efficacité de leur traitement surtout en interrogeant l'entourage (76,19%). Cependant elle n'est pas optimale ; et très peu de médecins utilisent les différents outils existants ; seulement 25,92% des médecins utilisent le MMS et 10,05% le test de l'horloge.

Concernant l'efficacité des anticholinestérasiques, une grande majorité des médecins (63,49%), pensent que les anticholinestérasiques sont efficaces au stade précoce de la maladie.

En pratique, il semblerait que la majorité des médecins ne pense pas que l'un des trois anticholinestérasiques soit plus efficace que les autres.

Même si ce n'était pas le but principal de l'étude, une analyse comparative concernant l'indication des anticholinestérasiques en fonction de l'année d'inscription du médecin (avant ou après 1997) a permis de montrer que dans l'indication « traitement symptomatique », cela n'avait pas d'influence ; cependant pour l'indication « retentissement sur l'évolution », les médecins exerçant avant 1997, retiennent moins cette indication ; ces derniers retiennent au contraire plus que les anticholinestérasiques n'ont aucune indication. Mais ces résultats sont à interpréter avec précaution, du fait d'un échantillon faible et dont la taille n'a pas été calculée.

3-Limites :

Cette étude a permis en quelque sorte de mettre en évidence quelques points importants concernant l'usage des anticholinestérasiques en médecine générale. Cependant l'échantillon de cette étude n'est pas suffisamment important pour pouvoir être représentatif de la population médicale française.

La connaissance par le médecin généraliste des interactions et des contre-indications au traitement par anticholinestérasiques n'a pas été abordée dans cette étude ; il en est de même pour les précautions afin d'éviter les effets indésirables.

La raison pour laquelle certains médecins souhaitent être les premiers prescripteurs des anticholinestérasiques n'a pas été explorée. Cette étude ne peut cependant pas déterminer si c'est une réelle motivation de leur part ou si c'est pour ne pas le prescrire comme l'ont précisé un certain nombre de médecins généralistes à côté de leur réponse.

Cette étude n'aborde pas la question de la durée d'utilisation des anticholinestérasiques et de l'arrêt du traitement, qui est à l'heure actuelle non résolue. En effet il n'existe pour le moment aucun consensus et il semblerait que cette question reste la préoccupation d'un grand nombre de médecins.

4- Cohérence externe :

L'âge moyen des médecins généralistes dans cette étude semble représentatif de la population médicale en France ; en effet selon « l'Atlas de la démographie médicale en France » (44), l'âge moyen des médecins en activité est de 51,4 ans (respectivement 53 ans pour les hommes et 49 ans pour les femmes).

Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent une proportion importante chez la plupart des médecins généralistes : 66,63% de médecins généralistes ont plus de 25% de personnes âgées et 20,63% en

ont même plus de 50%. Cela s'explique par le fait que l'augmentation de la consommation de soins pour les consultations de médecine générale augmente avec l'âge, notamment à partir de 60 ans. La dépense maximale est atteinte entre 70 et 79 ans. Cependant à partir de 80 ans, elle tend à diminuer (45).

Concernant l'actualisation des connaissances, on peut voir que les médecins généralistes continuent de se former au cours de leur exercice; cependant seulement 24,87% des médecins utilisent internet pour actualiser leurs connaissances. Cela semble peu, au vue d'une étude réalisée en 2002 qui retrouvait que 51% des médecins utilisaient internet pour leur formation continue(46). Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que pour les deux études la taille des échantillons était relativement faible et donc par forcément représentative.

La principale cause d'arrêt des anticholinestérasiques mise en avant par les médecins généralistes semble être la mauvaise tolérance (76,83%) ; une étude parue dans la Revue de Neurologie retrouve des résultats similaires(47). Toutes les études ont un point commun : les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont d'ordre digestif(37)(22).

Cependant quelques études montrent que les anticholinestérasiques sembleraient être bien toléré(48). Cette différence pourrait être liée au fait que les patients inclus dans les études ne correspondraient pas aux patients de la vie réelle : âge plus élevé, pathologies associées, interactions médicamenteuses... Les études pharmaco-épidémiologiques seraient donc plus représentatives de la réalité que les essais cliniques.

La grande majorité des médecins (80,95%) pensent que les anticholinestérasiques ont tous la même efficacité entre eux. Ces résultats rejoignent donc les conclusions de l'HAS ; aucune donnée clinique fiable ne peut permettre de classer les anticholinestérasiques en fonction de leur efficacité (23). En effet les résultats de différentes méta-analyses mettant en avant certains traitements seraient issus de comparaisons méthodologiquement hasardeuses.

5- Synthèse et perspective :

Le fait que la population française soit une population vieillissante, rend le problème de la démence particulièrement inquiétant. La prise en charge de la maladie d'Alzheimer a un impact économique important avec le coût des traitements, de la prise en charge de la dépendance, du développement de structures adaptées...

Les anticholinestérasiques, avec les antiglutamates, sont les seuls médicaments actuellement disponibles pour la maladie d'Alzheimer. Ce sont des traitements symptomatiques, c'est à dire qu'ils ne modifient pas l'évolution de la maladie (ne sont pas « disease modifiers »).

Ces traitements étant à l'heure actuelle assez controversés, il semblait intéressant de réaliser un état des lieux en Haute-Vienne concernant la prescription des anticholinestérasiques en médecine générale chez les personnes âgées atteintes de démence d'Alzheimer.

L'arrivée des anticholinestérasiques en France en 1997, semble avoir modifié la prise en charge des démences pour la plupart des médecins qui mettent en avant un ralentissement de l'évolution et un meilleur diagnostic.

La plupart des médecins généralistes croient en l'hypothèse cholinergique ; cependant la plus grande partie pense que les anticholinestérasiques ont un retentissement sur l'évolution. Il semblerait que le stade de prescription soit plus ou moins bien connu.

Les médecins généralistes actualisent quasiment tous leur connaissances, essentiellement avec les formations médicales continues et la presse médicale.

Les précautions concernant la prescription des anticholinestérasiques semblent être plus ou moins bien connues, mais aucun médecin n'a précisé la totalité des précautions.

Une grande majorité des généralistes a déjà arrêté un traitement par anticholinestérasiques, surtout à cause d'une mauvaise tolérance et d'une démence trop évoluée.

Un peu moins de la moitié des médecins augmentent d'eux même les posologies d'anticholinestérasiques.

La grande majorité des médecins généralistes pense favoriser l'observance de leurs patients ; ils évaluent bien l'observance, essentiellement en interrogeant l'entourage et en surveillant la durée entre les renouvellements.

Concernant les effets secondaires, les médecins généralistes ont rencontré surtout des troubles digestifs (environ $\frac{3}{4}$ des médecins) ; ce qui les a conduit pour plus de la moitié à arrêter ce traitement.

Les médecins évaluent relativement bien l'efficacité des traitements, notamment en interrogeant l'entourage. Cependant on peut voir que peu de médecins utilisent les différents outils disponibles ; les plus utilisés sont le MMS et le test des cinq mots.

Selon la plupart des médecins, il semblerait que les anticholinestérasiques soient efficaces au stade précoce.

Cette étude auprès des médecins généralistes de Haute-Vienne, sur l'usage des anticholinestérasiques en médecine générale a permis de montrer quelles étaient leurs connaissances sur ce sujet et comment ils appréhendaient ces traitements. Cela a également permis de montrer quels étaient les points faibles, et donc de mettre en évidence les éléments, qui pourraient être importants à aborder lors d'éventuelles formations sur ce thème.

VI ANNEXES :

1- Principaux déterminants de l'observance (31) :

Caractéristiques	Influence sur l'observance	Remarque des auteurs du tableau	Données actuelles de la littérature
Sociales			
Age	Indirecte	Attention aux 75 ans et plus	Pas d'influence directe
Sexe	Indirecte	Les femmes sont plus exposées parce qu'elles reçoivent plus d'ordonnance	Facteur retrouvé
Education	Indirecte	Influence les valeurs et comportements	Facteur non retrouvé dans la littérature
Ethnie	Variable	La juxtaposition des facteurs de communication et d'éducation peut influencer l'observance	Non retrouvé
Isolement social	Variable	Peut entraîner un manque de motivation et une perception négative de la personne	Retrouvé
Statut économique	Variable	Facteur second	Non retrouvé
Soutien naturel	Inconnue	Le soutien familial est l'élément clé. Facteur associé à l'isolement social	Non étudié précisément
Physiques			
Dextérité	Directe	La perte cause des difficultés à manipuler certains composants	Retrouvé
Acuité visuelle et auditive	Directe	La diminution entraîne des diminutions de compréhension des instructions verbales, écrites	Retrouvé
Cognitives			
Capacité de mémorisation et d'apprentissage	Directe	La diminution réduit l'impact de l'information	Retrouvé
Psychologiques			
Perception de l'individu	Directe	Une attitude négative entraîne à l'égard du traitement une moins bonne adhésion	Retrouvé
Acceptation des limites physiques et mentales	Inconnue	Le refus de ses limites rend improbable l'acceptation	Non étudié
Perception de la gravité de la maladie	Directe	Une perception négative modifie l'observance	Non étudié
Maladie chronique	Directe	Les traitements prolongés favorisent l'abandon	Retrouvé
Gravité de la	Variable	La connaissance favorise	Retrouvé

maladie			
Symptômes	Directe	l'observance L'absence favorise l'inobservance	Retrouvé
Polypathologie	Variable	Non prévisibles sauf pour maladies psychiatriques	Retrouvé
Ordonnances	Directe	Le patient informé de sa maladie et du traitement est plus enclin à exécuter la prescription	Retrouvé ainsi que la qualité de l'explication
Contenants	Variable	Mal adaptés, ils compliquent la prise	Retrouvé massivement
Etiquette	Directe	Indications précises pour faciliter la compréhension	Retrouvé
Nombre de médicaments	Directe	Nombre d'erreurs et d'oublis proportionnel au nombre de médicaments	Retrouvé
Simplicité de l'ordonnance	Directe	Le nombre de doses quotidiennes va de paire avec le nombre de médicaments	Retrouvé
Effets indésirables	Indirecte	Lien peu marqué	Retrouvé de façon importante
Couleur des comprimés	Inconnue	La similarité physique des comprimés peut compromettre la gestion	Retrouvé, avec en plus des questions de taille et de gout
Milieu physique	Inconnue	Aménagement non favorable à la confidentialité diminue la communication	Non étudié
Composante sociale			
Médecin	Directe	Mauvaise relation médecin/malade favorise inobservance	Retrouvé
Pharmacien	Directe	Evalue la fidélité au traitement	Retrouvé sous forme de conseils
Autres professionnels	Directe	Peuvent influencer l'attitude du malade face à son traitement	Retrouvé

2- Questionnaire de l'étude:

PROFIL DU MÉDECIN:

- Etes vous un homme ou une femme ? Un homme. Une femme.
- Quel est votre âge ? _____
- quelle est votre année d'inscription au conseil de l'ordre ?

- Quel est environ la part de personnes âgées dans votre patientèle (>65ans) ?
 - Moins de 25% Entre 25% et 50% Plus de 50%
- Quel est votre type de patientèle ?
 - Pédiatrique Gériatrique Adulte Non spécifique
- Exercez vous en partie (plusieurs réponses possibles)?
 - En maison de retraite En foyer logement A domicile
- Avez vous une activité de coordonnateur en EHPAD ? Oui Non
- Possédez vous une capacité de gériatrie ? Oui Non
- Comment actualisez vous vos connaissances sur la maladie d'Alzheimer :
 - FMC. Conférences.
 - Internet.
 - Séminaires. Presse médicale. Ouvrages.
 - Littérature médicale. échange avec des confrères. CR-roms médicaux.
 - Autres :
- Avez vous déjà adressé des patients au CM2R ? Oui Non

LES ANTICHOLINESTERASIQUES (Aricept®, Exelon®, Reminyl®):

- Selon vous quel est l'indication des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer ?

Traitement symptomatique. Retentissement sur l'évolution.

Aucune.

Autre :

- Selon vous à quels stades devraient être prescrits les anticholinestérasiques ?

Débutant.

Modéré.

Sévère.

Jamais.

- En avez vous déjà prescrit en tant que premier prescripteur?
Oui Non

- Souhaiteriez vous être le premier prescripteur de ce traitement ?
 Oui Non

- Y-a-t-il selon vous des précautions particulières à prendre lors de la prescription d'un traitement par anticholinestérasique ? Oui
Non

Si oui lesquelles ?

- Avez vous déjà arrêté un traitement par anticholinestérasiques ? Et si oui, pour quel(s) motif(s) ? Oui. Non.

Inefficacité.

Mauvaise tolérance.

Démence trop évoluée.

Passage aux anti-glutamates.

Autre : _____ Interactions
médicamenteuses.

- Connaissez vous le prix moyen pour un mois de traitement ?
Oui Non

- Augmentez vous vous même les posologies ? Oui Non

- Pensez vous qu'un patient autonome et conscient de ses troubles a besoin d'être traité par anticholinestérasique, malgré un diagnostic de maladie d'Alzheimer? Oui Non

- Si vous exerciez avant 1997 (AMM anticholinestérasiques), pensez vous que les anticholinestérasiques ont modifié la prise en charge diagnostique et thérapeutique ? Oui Non

Si oui, qu'est ce que cela à changé ? _____

OBSERVANCE THERAPEUTIQUE :

- Favorisez vous l'observance de vos patients (pour les anticholinestérasiques) ?

Oui Non

- Comment évaluez vous l'observance thérapeutique de vos patients ?

Interrogatoire du patient. Interrogatoire de l'entourage.

Décompte des boîtes lors des visites à domicile.

Durée entre chaque renouvellement d'ordonnance.

Présence d'effets secondaires.

Autre : _____

- Prescrivez vous systématiquement une IDE à domicile pour la distribution des médicaments pour les patients vivant seuls, sous anticholinestérasiques, non institutionnalisés? Oui
 Non

- Précisez vous sur les ordonnances :

Les horaires de prise des anticholinestérasiques ? Oui Non

La notion « au cours du repas » ? Oui Non

- Pensez vous que les formes galéniques actuellement disponibles (comprimés, patch, gélules) soient adaptées pour le traitement des personnes âgées ayant une maladie d'Alzheimer? Oui Non

- Pensez vous que les anticholinestérasiques sous forme de patchs favorisent l'observance ? Oui Non

TOLERANCE DU TRAITEMENT :

- Quels sont les effets secondaires que vous rencontrez le plus souvent ? _____

- Cela vous amène-t-il à arrêter le traitement ? Oui. Non.

Si oui ? De vous même. En accord avec le premier prescripteur.

EVALUATION DE L'EFFICACITE :

- Evaluez vous l'efficacité des traitements par anticholinestérasique ?
Si oui par quel(s) moyen(s) :

- Tests cognitifs. Lesquels ? _____
- Evaluation fonctionnelle. Laquelle ? _____
- A l'aide de l'entourage du patient.
- Evaluation des troubles psychologiques et comportementaux.
Laquelle ? _____
- Autre. Lesquel(s) : _____

- A quel niveau avez vous vu une efficacité chez les patients traités par anticholinestérasiques ?

- Pensez vous que les anticholinestérasiques soient efficaces au stade précoce de la maladie ? Oui Non

- Pensez vous qu'un des trois anticholinestérasiques soit plus efficace que les autres ? Oui Non

VII BIBLIOGRAPHIE :

1. Nations Unies. Une société pour tous les âges. Deuxième assemblée sur le vieillissement. Madrid (Espagne). 2002 Apr 8-12.
2. INSEE. Population par groupe d'âge. Tableaux de l'économie française. <https://www.insee.fr>.
3. INSEE. Projection de population à l'horizon 2060 et structure par âge. Tableaux de l'économie française. <https://www.insee.fr>.
4. INSEE. La population âgée en Limousin. 2005 Apr.
5. Adelman AM, Daly MP. Initial evaluation of the patient with suspected dementia. *Am Fam Phys*. 2005;71:1745-50.
6. Barberger Gateau P, Letenneur L, Pérès K. Résultats Paquid. 2004 Jan.
7. HAS. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Mars 2008.
8. Tariot P, Farlow M, Grossberg G. La mémantine ajoutée au donépézil dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. *Minerva*. 2004;3(9):147-9.
9. HAS. Quelle place pour les médicaments anti-Alzheimer dans la prise en charge des patients. Août 2007.
10. Dernières avancées dans la recherche d'Alzheimer présenté au CIAC 2011 [Internet]. [cité 2011 août 30]; Available from: <http://www.news-medical.net/news/20110720/2724/French.aspx>
11. Dubois B. Petite mise au point sur le Rember. *Abstract Alzheimer*. 2009 avr;(4):11.
12. Vellas B, Black R, J. Thal. Long-term follow-up of patients immunized with AN1792: Reduced functional decline in antibody responders. *Current Alzheimer Research*. 2009;6(2):144-51.
13. A. Vivier, H. Hida, A.C. Mallon. Les anticholinéserasiques centraux dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. *Lyon Pharmaceutique* 2000; 51, 2, 92-109.
14. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft AJ, Frölich L, Hock C, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2009 janv;8(1):39-47.
15. Feldman HH, Pirttila T, Dartigues JF, Everitt B, Van Baelen B, Brashear HR, et al. Analyses of mortality risk in patients with dementia treated with galantamine. *Acta Neurol. Scand*. 2009 janv;119(1):22-31.

16. López-Pousa S, Garre Olmo J, Vilalta Franch J, Turon Estrada A, Soler Cors O, Pericot Nierga I. [Mortality-associated factors in patients with Alzheimer's disease treated with galantamine]. *Med Clin (Barc)*. 2006 juill 8;127(6):206–10.
17. Bentué-Ferrer D, Michel BF, Reymann JM, Allain H. Le médicaments face à la maladie d'Alzheimer. *La revue de gériatrie*. 2007;32:375–85.
18. B Michiels. Résultats à long terme du donézépil en cas d'Alzheimer. *Minerva*. 2005 Sept; 4(7):112-114.
19. Campbell N, Ayub A, Boustani MA, Fox C, Farlow M, Maidment I, et al. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2008 déc;3(4):719–28.
20. Lopez-Pousa S, Turon_Estrada A, Garre-Olmo J, Pericot-Nierga I, Vilalta-Franch M, Hernandez-Ferrandiz M, et al. Differential efficacy of treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with mild and moderate Alzheimer's disease over 6-month period. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2005;19(4):189–95.
21. HAS. La réévaluation des médicaments anti-Alzheimer. Les synthèses de la transparence. 2007 sept.
22. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2008 juin;3(2):211–25.
23. HAS. Les médicaments de la maladie d'Alzheimer à visée symptomatique en pratique quotidienne. 2009 janv.
24. AFSSAPS. Thésaurus des interactions médicamenteuses.
25. Les prescriptions de médicaments anticholinestérasiques sont-elles adaptées au contexte médical au cours de la démence de type Alzheimer ? [Internet]. [cité 2011 sept 21]; Available from: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=17953465>.
26. Vallée J-P, Bergua G, Grall J-C. Faut il encore utiliser les anticholinestérasés? *Médecine*. 2009 juin;5(6).
27. National Institute for health and clinical excellence. Donepezil, Galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Nov 2006.
28. Reach G. La non-observance thérapeutique: une question complexe. Un problème crucial de la médecine contemporaine. *Médecine*. 2006 nov;2(9):411–5.

29. Duhamel G, Grass E, Morelle A. Encadrement des programmes d'accompagnement des patients associés à un traitement médicamenteux, financés par les entreprises pharmaceutiques. 2007.
30. Bret Bollaert, Lyon, Meyrignac. L'observance thérapeutique des personnes de 70 ans et plus. Commission exercice en cabinet libéral. Union régionale des médecins libéraux d'Ile de France; 2005.
31. Novella J-L, Sanchez S, Prudent M. Observance et persistance du traitement: particularité dans la maladie d'alzheimer. *Annales de gériatriologie*. 2011 févr;3(1):21-7.
32. Schmidt R, Neff F, Lampl C, Benke T, Anditsch M, Bancher C, et al. [Therapy of Alzheimer's disease: current status and future development]. *Neuropsychiatr*. 2008;22(3):153-71.
33. De Decker L, Gouraud A, Berrut G. Compliance et persistance chez la personne âgée. *Gériatrie et psychologie. Neuropsychiatrie du vieillissement*. 2011 mars;9(1):29-38.
34. Mody-Patel N, Vekeman F, Laliberté F, Kahler KH, Duh MS, Lefebvre P. Compliance, persistence, and outcomes in patients with Alzheimer's disease treated with oral cholinesterase inhibitors. *Alzheimer's and Dementia*. 2009 juill;5(4, Supplement 1):P327.
35. Pariente A, Pinet M, Moride Y, Merlière Y, Moore N, Fourrier-Réglat A. factors associated with persistence of cholinesterase inhibitor treatments in the elderly. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;(19):680-6.
36. Sicras A, Rejas-Gutierrez J. Drug-cholinesterase-inhibitors persistence patterns in treated patients with dementia of Alzheimer type: retrospective comparative analysis of donepezil, rivastigmine and galantamine. *revista de neurologia*. 2004 août;39(4):312-6.
37. Turon-Estrada A, López-Pousa S, Gelada-Batlle E, Garre-Olmo J, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, et al. [Tolerance and adverse events of treatment with acetylcholinesterase inhibitors in a clinical sample of patients with very slight and mild Alzheimer s disease over a six-month period]. *Rev Neurol*. 2003 mars 1;36(5):421-4.
38. Hypothèse cholinergique et maladie d'Alzheimer : place du donepezil (Aricept®) = Cholinergic hypothesis and alzheimer's disease : the position of donepezil (Aricept®) [Internet]. [cité 2011 juill 4]; Available from: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=1196397>.
39. Millet C. Comment les médecins généralistes ressentent les effets des anticholinestérasiques dans la prise en charge de leurs patients Alzheimer. Brest-Bretagne Occidentale; 2009.

40. De Pourville G. Développer la recherche en médecine générale et en soins primaires en France : Propositions. Rapport remis à Monsieur le Ministre de la Santé et Monsieur le Ministre Délégué à la Recherche. 2006 mai.
41. González-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 sept;14(9):701-10.
42. Auvray L, Doussin A, Le Fur B. Santé, soins et protection sociale en 2002. Enquête sur la santé et la protection sociale France 2002. Biblio n° 1509. 2003 déc.
43. Winblad B, Kawata AK, Beusterien KM, Thomas SK, Wimo A, Lane R, et al. Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 mai;22(5):485-91.
44. Le Breton-Lerouillois G, Romestaing P. Atlas de la démographie médicale en France; situation au 1er janvier 2011. Conseil National de l'Ordre des Médecins, Dr Michel Legmann, Président.
45. Raynaud D. La consommation de soins des personnes âgées. Actualité et dossier en santé publique. 2006 sept;(56):34-7.
46. EOS Galuppe Europe. Flash eurobarometre 126. « MIS » médecins généralistes. 2002 juin;
47. Turon-Estrada A, López-Pousa S, Gelada-Batlle E, Garre-Olmo J, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, et al. [Tolerance and adverse events of treatment with acetylcholinesterase inhibitors in a clinical sample of patients with very slight and mild Alzheimer s disease over a six-month period]. *Rev Neurol*. 2003 mars 1;36(5):421-4.
48. Doody RS. Clinical profile of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Gerontology*. 1999;45 Suppl 1:23-32.

Etude descriptive en Haute-Vienne concernant l'usage des anticholinestérasiques en médecine générale chez les personnes âgées atteintes de maladie d'Alzheimer. Thèse de médecine générale. Université de Limoges. Année 2011. 73 pages.

Introduction : La prise en charge de la maladie d'Alzheimer est actuellement au cœur des préoccupations des soignants, des pouvoirs publics et de l'entourage des malades. Il n'existe pour l'instant que des traitements symptomatiques, qui sont, à l'heure actuelle, particulièrement controversés. Ce travail a donc pour objectif de décrire comment sont appréhendés les anticholinestérasiques par les médecins généralistes de Haute-Vienne, chez les personnes âgées atteintes de démence d'Alzheimer.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive transversale auprès des 435 médecins généralistes de Haute-Vienne du 30 mai au 30 juillet 2011. Un questionnaire leur a été transmis par courrier postal. Il comprenait des questions sur le profil du médecin, sur les anticholinestérasiques eux même, sur l'observance thérapeutique, sur la tolérance et sur l'évaluation de l'efficacité.

Résultats : 189 personnes ont répondu au questionnaire, soit 43,7%. Pour 57,42% des médecins exerçant avant 1997, l'arrivée des anticholinestérasiques a modifié la prise en charge. 42,31% des médecins pensent que les anticholinestérasiques sont un traitement symptomatique, 61,54% qu'ils ont un retentissement sur l'évolution. 35,59% des médecins souhaiteraient être primo-prescripteurs.

Conclusion : La plupart des médecins généralistes croit en l'hypothèse cholinergique, et estime que l'arrivée des anticholinestérasiques en 1997, a permis de modifier la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Les médecins généralistes évaluent bien l'observance et l'efficacité de ces traitements, mais utilisent peu les échelles existantes. Très peu souhaiteraient devenir primo-prescripteurs.

Introduction: The care of Alzheimer's disease is a central preoccupation for the professional or personal caregivers and the authorities. There are only symptomatic treatments, which are currently debated. This work aims to describe how the general practitioners in Haute-Vienne use the inhibitors of cholinesterase (IC) in the older population

Méthode: It's a observational descriptive transversal study with the general practitioners (GPs) in Haute-Vienne (France). A questionnaire was sent to the all GPs by post. It contains questions about profil of the GPs, IC themselves, compliance, tolerance and evaluation of efficiency.

Results: 189 GPs have answered to the questionnaire (43,7%). 57,42% of GPs, practicing before 1997, think that the IC have changed the care of Alzheimer disease. 42,31% of GPs thinks that IC are a symptomatic treatment, 61,54% that they have a repercution on the evolution. 35,59% of the GPs hope to be the first prescribers of this treatment.

Conclusion: The most part of GPs believes in the cholinergic hypothesis and thinks that IC since 1997 have changed the care of Alzheimer disease. The GPs evaluate well the compliance and efficiency of this treatments, but they use little the existing scales. Few GPs would hope to be the first prescribers of this treatment

Mots clés : anticholinestérasiques, maladie d'Alzheimer, médecin généraliste, observance thérapeutique .

Université de Limoges - Faculté de médecine

2 rue du Docteur Marcland

87025 LIMOGES Cedex