

Tacrine

Avec la participation de Hélène Blanchecotte*
et du Comité de Rédaction

* Service Pharmacie CH Du Chinonais BP 248 - 37502 Chinon Cedex
Remerciements : Françoise Forette(Paris), Pierre Larmande † (Tours)

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie cérébrale dégénérative primitive d'étiologie inconnue, caractérisée par un déficit neuropsychique en progression continue.

Elle est caractérisée par des troubles de la mémoire et une atteinte des autres fonctions cognitives avec une altération du jugement et de la pensée d'un degré suffisant pour perturber les activités de vie quotidienne des patients.

Elle résulterait d'une dégénérescence neuronale avec altération des neurotransmissions cérébrales des systèmes noradrénergique, sérotoninergique et dopaminergique et atteinte prédominante du système cholinergique. Son diagnostic est purement clinique.

La tacrine permet d'envisager un traitement symptomatique des démences de type Alzheimer.

Elle agit principalement en inhibant l'activité enzymatique de l'acétylcholinestérase et en freinant la dégradation de l'acétylcholine dans l'espace synaptique du système cholinergique.

Elle passe la barrière hémato-encéphalique et diffuse dans le cortex, l'hippocampe, le thalamus et le striatum.

La concentration tissulaire cérébrale peut atteindre dix fois la concentration plasmatique. Elle est métabolisée par le foie (voie du cytochrome P450 1A2).

Les critères de l'efficacité de la tacrine lors des études cliniques sont appréciés à partir de différentes échelles d'évaluation, prenant en compte l'amélioration des fonctions cognitives instrumentales, l'impression clinique globale du clinicien et de l'entourage et les changements dans les activités de vie quotidienne du patient...

Quelques études multicentriques ont permis de montrer une efficacité significative de la tacrine chez les patients atteints de MA légère et modérée.

La dose initiale de tacrine est de 40 mg/j (en 4 administrations quotidiennes) pendant 6 semaines, puis elle est augmentée de 40 mg toutes les 6 semaines jusqu'à 80 mg/j puis 120 mg/j, dose thérapeutique moyenne recommandée. La posologie maximale de 160 mg/j peut être autorisée si la tolérance le permet.

L'effet indésirable majeur de la tacrine est son hépatotoxicité qui se traduit par l'élévation réversible des transaminases hépatiques sanguines, en particulier, l'alanine aminotransférase ou ALAT.

La surveillance de la concentration d'ALAT pendant toute la durée du traitement est impérative.

L'élévation de l'ALAT est cliniquement prise en considération lorsqu'elle atteint 3 fois la valeur de la limite supérieure normale.

Les autres effets indésirables observés sont essentiellement liés aux propriétés pharmacologiques de type cholinergique de la tacrine (troubles gastro-intestinaux et neurologiques).

Sa dispensation est régie par la circulaire DGS/DDH/DSS N°68 du 9 septembre 1994 qui fixe les modalités de prescription, de dispensation, de prise en charge et de surveillance du bon usage et des effets indésirables dans les hôpitaux.

Compte tenu de l'évolution lente (sur plusieurs années) de la M.A. des études cliniques à long terme seraient nécessaires d'une part pour confirmer les résultats significatifs, en terme d'efficacité, obtenus lors des études dont la durée maximale a été de 30 semaines, et d'autre part pour mieux appréhender la tolérance de la tacrine.

Mots clés : Acétylcholine, Acétylcholinestérase, Alanine aminotransférase, Alzheimer maladie, Démence, Hépatotoxicité, Tacrine.

Introduction

En 1906, Aloïs ALZHEIMER a décrit des altérations morphologiques affectant le cortex cérébral chez des patients adultes présentant des troubles mentaux, caractérisés essentiellement par un affaiblissement intellectuel. Cette pathologie fut appelée maladie d'Alzheimer (MA).

La MA est une pathologie cérébrale dégénérative primitive d'étiologie inconnue, caractérisée par un déficit neuropsychique en progression continue. Elle résulterait d'une dégénérescence neuronale avec altération des neurotransmissions cérébrales des systèmes noradrénergique, sérotoninergique et dopaminergique et atteinte prédominante du système cholinergique.

La tacrine, première molécule à avoir été proposée pour ses propriétés cholinergiques dans les essais thérapeutiques de la MA, permet d'envisager un traitement symptomatique des démences de type Alzheimer.

En 1906, Aloïs Alzheimer (1864-1915), neuropathologiste allemand, a décrit des altérations morphologiques affectant le cortex cérébral chez des patients adultes présentant des troubles mentaux, caractérisés essentiellement par un affaiblissement intellectuel (38). Cette pathologie fut appelée maladie d'Alzheimer (MA).

La MA est à l'origine de 40 à 70 % des syndromes démentiels. Les études de prévalence et d'incidence des syndromes démentiels en Europe ont mis en évidence dans une population de 60 à 95 ans un taux de prévalence qui double approximativement pour chaque tranche de 5 années d'âge et qui progresse de 1 % à 32 % avec une incidence qui est évaluée à environ 1% (23). Elle pose donc un problème de santé publique dans une population en vieillissement (23).

La MA est une pathologie cérébrale dégénérative primitive, d'étiologie inconnue, caractérisée par un déficit neuropsychique en progression continue (38). Elle résulterait d'une dégénérescence neuronale avec altération des neurotransmissions cérébrales des systèmes noradrénergique, sérotoninergique et dopaminergique et atteinte prédominante du système cholinergique (2, 7).

Il existerait une relation entre le déficit des neurotransmissions cholinergiques et les différents symptômes, en particulier cognitifs, de la MA. Cette hypothèse a guidé les recherches pharmacologiques (3, 20, 31).

C'est ainsi qu'ont été testées, sans succès, différentes molécules parmi les précurseurs de l'acétylcholine (choline, phosphatidylcholine ou lécithine), les agonistes cholinergiques (pilocarpine, arécoline, nicotine) et les stimulateurs de la libération de l'acétylcholine (phosphatidylsérine, 4-aminopyridine) (42).

Un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, la physostigmine, a permis une amélioration des fonctions cognitives mais sa durée d'action est très courte (18, 42). Un autre inhibiteur de l'acétylcholinestérase, la tacrine ou tétra-hydroaminoacridine, s'est révélé intéressant du fait de sa durée d'action plus longue (18).

La tacrine est la première molécule à avoir été proposée pour ses propriétés cholinergiques dans les essais thérapeutiques de la MA à partir des années 80. Elle permet d'envisager un traitement symptomatique des démences de type Alzheimer dans leur forme légère à modérée.

C'est aujourd'hui le seul médicament dont l'utilisation soit autorisée par la FDA aux États-Unis (depuis 1993) et par la France (AMM en 1994).

Remarque : avant son emploi dans la MA, la tacrine a été utilisée dans la correction des effets dépressifs respiratoires de la morphine en anesthésiologie.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX ET GALÉNIQUES

Tableau I (cf page 59)

PHYSICOCHIMIE

Tableau II : Renseignements physicochimiques

Nom chimique	chlorhydrate de 1, 2, 3, 4-tétrahydro-9-acridinamine
Famille chimique	Acridine substituée
Formule brute	$C_{13}H_{14}N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$
Formule développée	
Masse moléculaire relative	252,74

Tableau I : Renseignements généraux et galéniques

Substance active (DCI)	Chlorhydrate de tacrine			
Abréviation	THA			
Numéro de code	CI-970 ; PD 441 59-2			
Nom déposé	COGNEX®			
Laboratoire	Parke-Davis			
Pays commercialisation	États-Unis, France			
Classe pharmacothérapeutique	Inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase			
Forme pharmaceutique	Gélule supro*			
Dosage	10 mg (12,75 mg), 20 mg (25,50 mg), 30 mg (38,25 mg), 40 mg (51 mg) exprimé en tacrine base anhydre (exprimé en chlorhydrate de tacrine)			
Substance auxiliaire	lactose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, oxyde de titane, oxyde de fer rouge, + érythrosine, jaune de quinoléine, bleu patenté (10 mg) + bleu patenté (20 mg) + azorubine, jaune de quinoléine (30 mg) + azorubine, indigotine (40 mg)			
Présentation	Plaquette thermoformée (polychlorure de vinyle, aluminium)			
Date, Numéro d'AMM	Mai 1994			
	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
	558 263.3	558 266.2	558 268.5	558 271.6
Conditions de conservation	à température inférieure à 30°C à l'abri de la lumière			
Durée de péremption	3 ans			
Agrément collectivités	oui			
Conditions de délivrance	Liste I, réservé à l'usage hospitalier et soumis à des conditions particulières de prescription et de dispensation (cf annexes).			

* Le procédé supro permet l'emboîtement et le cliquage des deux moitiés de gélule, l'une dans l'autre.

Par rapport à une gélule traditionnelle, la gélule supro offre la sécurité de son verrouillage mécanique, empêchant de la desservir et d'en répandre le contenu.

Elle se présente sous une taille plus réduite, facilitant son ingestion.

Le marquage du nom déposé COGNEX® et du dosage sur la gélule la rend immédiatement identifiable.

PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration par voie orale, la concentration plasmatique maximale de tacrine est atteinte en 1,5 heures, en moyenne. Sa biodisponibilité faible et variable est diminuée de 30 % lors d'une prise pendant le repas. La cinétique de la tacrine est non-linéaire.

La tacrine passe la barrière hémato-encéphalique et diffuse dans le cortex, l'hippocampe, le thalamus et le striatum. La concentration tissulaire cérébrale peut atteindre dix fois la concentration plasmatique.

La tacrine est métabolisée par le foie, par la voie du cytochrome P450 1A2.

Chez le sujet insuffisant hépatique, l'hypothèse d'une modification de la clairance hépatique doit être retenue.

■ Absorption

Après administration par voie orale, la concentration plasmatique maximale de tacrine est atteinte en 1,5 heures, en moyenne.

Sa biodisponibilité est faible et variable ($17 \pm 13 \%$), en raison d'un effet de premier passage hépatique. Elle est diminuée de 30 % lors d'une prise pendant le repas (22, 35, 43). La cinétique de la tacrine est non linéaire.

■ Distribution

La fixation aux protéines plasmatiques est de 55 %.

La tacrine passe la barrière hémato-encéphalique et diffuse dans le cortex, l'hippocampe, le thalamus et le striatum.

La concentration tissulaire cérébrale peut atteindre dix fois la concentration plasmatique (14, 22, 35).

■ Métabolisme

La tacrine est métabolisée par le foie par la voie du cytochrome P450 1A2. L'hydroxylation hépatique est à l'origine des métabolites hydroxylés 1, 2, et 4 avec principalement le 1-hydroxytacrine (14). Ces métabolites ont des propriétés faiblement anticholinestésiques.

■ Élimination

La demi-vie d'élimination varie de 1,5 à 2,5 h chez le sujet sain. Elle est allongée chez le sujet atteint de MA après administration continue (2 à 4 h).

La clairance plasmatique est de $2,42 \pm 0,77$ l/min.

Chez le sujet insuffisant rénal, la pharmacocinétique n'est pas modifiée. Par contre chez le sujet insuffisant hépatique, même en l'absence d'étude, l'hypothèse d'une modification de la clairance hépatique doit être retenue compte tenu du mécanisme de métabolisation de la molécule.

Les métabolites sont éliminés par voie urinaire essentiellement et par les fèces (43).

PHARMACOLOGIE

La tacrine agit principalement en inhibant l'activité enzymatique de l'acétylcholinestérase, ce qui freine la dégradation de l'acétylcholine dans l'espace synaptique du système cholinergique.

Par ailleurs, elle stimule les récepteurs muscariniques et nicotiniques, pré et postsynaptiques, ce qui permet d'augmenter la libération d'acétylcholine mais aussi d'inhiber la recapture de la choline qui freine la libération d'acétylcholine.

Elle augmente ainsi le taux d'acétylcholine cérébrale et stimule le système cholinergique déficitaire dans la MA.

■ Mécanisme d'action

La tacrine agit principalement en inhibant l'activité enzymatique de l'acétylcholinestérase ce qui freine la dégradation de l'acétylcholine dans l'espace synaptique du système cholinergique (Figure 1).

Ach : Acétylcholine

AchE : Acétylcholinestérase

Figure 1 : Mécanisme d'action de la tacrine

Par ailleurs, elle stimule les récepteurs muscariniques et nicotinniques, pré et postsynaptiques ce qui permet d'augmenter la libération d'acétylcholine mais aussi d'inhiber la recapture de la choline qui freine la libération d'acétylcholine.

La connaissance et l'importance de ces mécanismes d'actions restent à approfondir (1, 20).

■ Effets pharmacologiques

La tacrine est un inhibiteur réversible et non compétitif de l'acétylcholinestérase à affinité centrale. La tacrine augmente le taux d'acétylcholine cérébrale et stimule le système cholinergique déficitaire dans la MA (1, 20).

ÉTUDES CLINIQUES

■ Critères diagnostiques de la MA

Les principaux symptômes de la MA sont les troubles de la mémoire et une atteinte des autres fonctions cognitives avec une altération du jugement et de la pensée d'un degré suffisant pour perturber les activités de vie quotidienne des patients.

Le diagnostic de la MA est purement clinique, en l'absence de tests biologiques et de critères d'imagerie spécifique. Le diagnostic de certitude ne peut être posé qu'au vu de caractéristiques histopathologiques spécifiques.

Trois types de critères diagnostiques sont actuellement préconisés : critères selon le DSM III-R, le NINCDS/ADRDA, le CMI-10/ICD-10.

Les principaux symptômes de la MA sont les troubles de la mémoire et une atteinte des autres fonctions cognitives avec une altération du jugement et de la pensée d'un degré suffisant pour perturber les activités de vie quotidienne.

Le diagnostic de la MA est purement clinique, en l'absence de tests biologiques et de critères d'imagerie spécifiques. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'image radiologique ou de scanner, ou autre, caractéristique de la MA. Le scanner réalisé avant de débuter un traitement est destiné à exclure les démences d'origine autre que la MA. L'atrophie cortico-corticale observable au scanner n'est pas spécifique de la MA ; elle signe une dégénérescence corticale observable dans d'autres démences.

Le diagnostic de certitude ne peut être posé que *post-mortem* au vu de caractéristiques histopathologiques spécifiques : présence extracellulaire de plaques séniles constituées de substance amyloïde, dégénérescence neurofibrillaire neuronale aux niveaux du cortex cérébral, du néocortex, de la formation hippocampique, des noyaux de Meynert... (38).

Ceci oblige à utiliser des critères cliniques diagnostiques bien définis de la MA, afin d'obtenir une inclusion homogène des patients lors des essais thérapeutiques.

3 types de critères diagnostiques sont actuellement préconisés.

1. Critères selon le DSM III-R

Les critères selon le DSM III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders de l'American Psychiatric Association) permettent la mise en évidence d'une démence de sévérité légère, moyenne ou grave (10).

2. Critères selon le NINCDS/ADRDA

Les critères selon le NINCDS/ADRDA (National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke et l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) sont utilisés pour poser le diagnostic d'une MA, possible ou certaine (29).

Remarques

Une échelle d'évaluation, le MMSE (Mini Mental State Examination) est réalisée lors de l'application des critères selon le DSM III-R et selon le NINCDS/ADRDA pour objectiver le syndrome démentiel de MA évoqué sur des données cliniques (cf Annexes) (13).

Cette échelle utilisée pour l'inclusion des patients à chaque étude, est aussi l'échelle qui sera systématiquement utilisée par les cliniciens, comme aide au diagnostic de la MA.

Le score au MMSE retenu dans les études cliniques de la tacrine devait être compris entre 10 et 26 pour l'inclusion des patients (8, 12, 25). Il est considéré que ce score correspond à un état de démence légère à modérée, mais aucun consensus n'existe sur ces limites.

Avant l'initiation d'un traitement par la tacrine dans le cadre de l'AMM, la recherche de ces deux types de critères diagnostiques de la MA sera réalisée pour chaque patient, et complétée d'une évaluation du score MMSE afin d'apprécier le niveau de gravité. Ces informations seront mentionnées sur la fiche d'initiation du traitement par la tacrine (cf Annexes).

3. Critères selon le CIM-10/ICD-10

Cette classification ancienne n'est plus utilisée.

Les critères selon le CIM-10/ICD-10 (Classification Internationale des maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé) permettraient de poser le diagnostic de démence de la MA, et de la classer en démence présénile ou sénile de type Alzheimer ou démence MA à forme atypique, mixte,

ou sans précision (5).

Remarque : L'échelle HIS ou Hachinski Ischemia Scale, destinée à déterminer un score ischémique, permet d'exclure les patients dont la démence est de type vasculaire (19). Les patients atteints de MA doivent présenter un score HIS inférieur à quatre pour être inclus dans les études cliniques de la tacrine.

■ Échelles d'évaluation utilisées comme critères

Les critères de l'efficacité de la tacrine lors des études cliniques sont appréciés à partir de différentes échelles d'évaluation, prenant en compte l'amélioration des fonctions cognitives instrumentales, l'impression clinique globale du clinicien et de l'entourage et les changements dans les activités de vie quotidienne du patient. Ces échelles sont considérées comme principales ou secondaires selon les critères qu'elles comportent et leur validation dans la MA.

Échelles d'évaluation utilisées comme critères principaux ; échelles ADAS (ADAS cognitive, ADAS non cognitive, ADAS total) ; échelle CIBI ; échelle CGIC ; échelle FCCA.

Échelles d'évaluation utilisées comme critères secondaires ; échelle MMSE ; échelle PDS ; échelle PSMS ; échelle IADL.

de l'efficacité de la tacrine dans la MA

Les critères d'efficacité de la tacrine lors des études cliniques sont appréciés à partir de différentes échelles d'évaluation, prenant en compte :

- l'amélioration des fonctions cognitives instrumentales,
- l'impression clinique globale du clinicien et de l'entourage,
- les changements dans les activités de vie quotidienne du patient.

Ces échelles sont considérées comme principales ou secondaires selon les critères qu'elles comportent et leur validation dans la MA.

1. Échelles d'évaluation utilisées comme critères principaux

1.1. Échelle ADAS

L'échelle ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale) est une échelle validée permettant d'évaluer le degré de sévérité des troubles cognitifs et comportementaux chez les patients atteints de MA.

Elle est subdivisée en deux sous-échelles : l'ADAS cognitive et l'ADAS non cognitive.

* ADAS cognitive

L'ADAS cognitive (ADAS-Cog) comporte les critères principaux.

Elle explore les troubles cognitifs les plus fréquents de la MA (mémoire, langage, praxie, orientation) ; son score varie de 0 à 70 points ; le déficit mental est d'autant plus important que le score est élevé.

Le score de cette échelle chez des patients atteints de MA non traités augmente d'environ 8 points par an.

Dans le cadre des études cliniques de la tacrine, une diminution d'au moins 4 points en 6 mois de ce score a été retenue comme témoin d'une amélioration clinique sous traitement dans une proportion statistiquement significative par rapport au *placebo* (43).

* ADAS non cognitive

L'ADAS non cognitive (ADAS non cog) comporte les critères secondaires.

Elle explore les troubles de l'humeur et du comportement. Le score est de 0 à 45 points et d'autant plus élevé que le déficit est important.

* ADAS totale

L'ADAS totale résulte des scores obtenus avec les deux sous-échelles dont l'une comporte des critères secondaires (ADAS non cognitive) (34). Elle totalise 0 à 115 points. Elle ne peut être considérée comme une échelle à critères principaux.

1.2. Échelle CIBI

L'échelle CIBI (Clinical Interview Based Impression) est une échelle d'appréciation subjective du changement clinique observé par rapport à une évaluation initiale déterminée par le clinicien.

Le score est coté de 1 à 7 ; les cotes 1, 2, 3 correspondent à des résultats positifs, 4 à un indice de bénéfice clinique, et 5, 6 et 7 à des indices d'aggravation (6).

1.3. Échelle CGIC

L'échelle CGIC (Clinical Global Impression of Change) est une échelle d'impression clinique globale.

Elle existe sous deux versions :

- l'une liée au jugement du clinicien, appelée CGIC investigator qui comporte les critères principaux,

- l'autre liée au jugement des soignants, appelée CGIC caregiver qui comporte les critères secondaires.

Elle est utilisée pour apprécier le changement clinique observé par rapport à l'évaluation initiale lors d'un traitement.

L'interprétation du score est identique à la précédente (6).

1.4. Échelle FCCA

L'échelle FCCA (Final Comprehensive Consensus Assessment) est une échelle qui permet une appréciation subjective du changement clinique observé par rapport à l'évaluation initiale par le clinicien.

Elle intègre l'impression ressentie par des membres de la famille du patient à la fin d'un essai.

L'interprétation du score est identique aux précédentes (27).

2. Échelles d'évaluation utilisées comme critères secondaires

En plus des échelles ADAS non cog, ADAS totale et CGIC caregiver, il existe un certain nombre d'échelles utilisées comme critères secondaires.

2.1. Échelle MMSE

L'échelle MMSE (Mini Mental State Examination) (cf Annexes) est une échelle validée et utilisée à la fois comme critère d'inclusion et comme critère secondaire d'efficacité, dans les évaluations cliniques portant sur la MA.

Elle permet d'attester un trouble cognitif, d'apprécier sa sévérité et de juger de son évolution dans le temps.

Le score varie de 0 à 30 points et est d'autant plus bas que l'atteinte cognitive est sévère (13).

2.2. Échelle PDS

L'échelle PDS (Progressive Deterioration Scale) a été validée par rapport à l'échelle GDS (Global Deterioration Scale).

Elle est utilisée pour graduer le stade d'une démence (33). L'évaluation des changements dans les activités quotidiennes des patients atteints de MA est réalisée par l'entourage soignant. Les détériorations des activités les plus importantes correspondent au score le plus bas (9).

2.3. Échelle PSMS

L'échelle PSMS (Physical Self Maintenance Scale) est une échelle permettant d'évaluer les comportements d'un sujet

en rapport avec des activités de vie quotidienne et déterminée par l'entourage soignant.

Le score varie de 6 à 30 points.

Les troubles les plus importants sont représentés par les scores les plus élevés (26).

2.4. Échelle IADL

L'échelle IADL (Instrumental Activities of Daily Living) est une échelle utilisée pour évaluer le degré d'efficacité d'un patient dans les activités de la vie quotidienne et déterminée par l'entourage soignant. Le score est compris entre 4 et 31. Les scores les plus élevés correspondent aux degrés d'handicap les plus importants (26).

En 1986, un essai préliminaire, réalisé sans méthodologie validée et avec un nombre réduit de patients, a montré que la tacrine (160 mg/j) permet une amélioration symptomatique de malades atteints de MA modérée à sévère.

Ensuite, une étude multicentrique a révélé un bénéfice clinique statistiquement significatif selon diverses échelles.

Différentes autres études multicentriques ont permis de montrer une efficacité significative de la tacrine chez les patients atteints de MA légère à modérée.

Cette efficacité serait dose-dépendante et en faveur de la posologie à 120 mg/j voire 160 mg/j avec persistance des effets du traitement jusqu'à la 30^{ème} semaine.

Ces études ont justifié l'obtention d'une autorisation d'utilisation par la FDA en 1993, et d'une AMM en France.

■ Études cliniques dans la MA (Tableau III)

Un essai préliminaire (Summers, 1986) a montré que la tacrine permet une amélioration symptomatique de malades atteints de MA modérée à sévère, sans pouvoir établir de résultats significatifs (39). Mais cet essai a été réalisé sans méthodologie validée et avec un nombre réduit de patients.

Les études qui ont suivi n'ont pas montré de bénéfice clinique statistiquement significatif (4, 17, 28) jusqu'à la première étude multicentrique de Davis (8).

1. Étude de Davis

L'étude de Davis (8) a été réalisée selon un schéma en quatre phases :

- une phase d'enrichissement de la population (recherche des patients répondeurs), c'est-à-dire qui à 40 ou 80 mg/j

Tableau III : Études cliniques : efficacité de la tacrine chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.

Réf	Type d'étude	Durée	Posologie mg/j	Patients	Critères d'inclusion
8	Multicentrique, (16 centres) Randomisée, double aveugle, en 4 phases : 1. Titration sans wash-out 2. <i>Placebo</i> 3. Double aveugle contre <i>placebo</i> n = 215 4. Ouvert	20 sem.	- Phase 1 : 6 sem. <i>Groupe 1</i> : . <i>Placebo</i> S1 et S2 . Tacrine 40 S3 et S4 . Tacrine 80 S5 et S6 <i>Groupe 2</i> : . Tacrine 40 S1 et S2 . <i>Placebo</i> S3 et S4 . Tacrine 80 S5 et S6 <i>Groupe 3</i> : . Tacrine 40 S1 et S2 . Tacrine 80 S3 et S4 . <i>Placebo</i> S5 et S6 - Phase 2 : 2 sem. Malades répondeurs à Tacrine 40 ou 80 <i>Placebo</i> S7 et S8 - Phase 3 : 6 sem. . Tacrine 40 S9 à S14 . Tacrine 80 S9 à S14 . <i>Placebo</i> S9 à S14 - Phase 4 : 6 sem. . Tacrine 40 S15 à S20 . ou Tacrine 80 S15 à S20	632 sélectionnés 215 inclus (comme répondeurs à Tacrine 40 ou Tacrine 80) Homme : 43 % Femme : 57 % Âge > 50 ans (moy. = 70)	Atteints d'une M.A probable selon : - critères NINCDS - score MMSE :10 à 26 (moy. = 17,4) - score HIS < 4 Sont exclus les patients prenant un médicament du SNC
12	Multicentrique (23 centres), randomisée, double aveugle contre <i>placebo</i> , groupes parallèles	12 sem.	<i>Groupe 1</i> : Placebo S1 à S6 ↓ Placebo S7 à S12 Tacrine 20 S7 à S12 <i>Groupe 2</i> : Tacrine 20 S1 à S6 ↓ Tacrine 20 S7 à S12 Tacrine 40 S7 à S12 <i>Groupe 3</i> : Tacrine 40 S1 à S6 ↓ Tacrine 40 S7 à S12 Tacrine 80 S7 à S12	468 inclus 273 évalués 195 sorties d'étude pour : - insuffisance de données d'évaluation - échantillon trop restreint - traitements associés - mauvaise observance Homme : 48 % Femme : 52 % Âge ≥ 50 ans (moy. = 71,3)	Atteint d'une M.A probable légère à modérée selon : - critères NINCDS - score MMSE :10 à 26 (moy. = 18,5) - score ADAS-cog (moy. = 27,5) - score HIS < 4 Sont exclus les patients prenant un médicament du SNC

Tableau III : Études cliniques : efficacité de la tacrine chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (suite)

Critères d'évaluation	Résultats	Effets indésirables
- Primaires : . ADAS-Cog . CGIC clinicien	<i>Phase 1</i> : NR	- Dans les 3 phases, présents chez au moins 7% des patients : 113/632 (18 %) sorties d'études pour effets indésirables dont 66 (10%) pour élévation de l'ALAT
- Secondaires : . ADAS non cog . ADAS totale . MMSE . PDS . IADL . PSMS	<i>Phase 2</i> : NR <i>Phase 3</i> : - Tacrine 80 > Placebo . ADAS-Cog (p < 0,001) (Amélioration de 2,4 points) . ADAS totale (p < 0,001) (Amélioration d'au moins 4 points, 26 % / 9 %) . IADL, PDS (p < 0,05) . CGIC, MMSE, PSMS : NS - Tacrine 40 pas de résultats significatifs <i>Phase 4</i> : NR	- Dans la phase 1 spécifiquement : NR - Dans la phase 2 spécifiquement : NR - Dans la phase 3 spécifiquement : . nausées, vomissements : 13 % . diarrhée : 4 % . douleurs abdominales : 8 % . céphalées : 13 % . élévation de l'ALAT : 15 % - Dans la phase 4 spécifiquement : NR - Augmentation ALAT pour tous les patients traités par la tacrine : > 1 x LSN = 42 % > 3 x LSN = 21 % Homme = 32 % Femme = 67 % 1ère élévation entre la 7ème et 10ème sem Retour à la normale après 5 semaines d'arrêt du traitement
- Primaires : . ADAS-Cog . CGIC clinicien	<i>Tendance à l'effet-dose</i> : - ADAS-Cog, ADAS totale CGIC clinicien, CGIC soignant (p < 0,05)	Présents chez 48 % des 387 patients traités par la tacrine : - nausées et/ou vomissements : 7,5 % - diarrhée : 5 % - douleurs abdominales : 4 % - dyspepsie : 3 % - rash : 3 %
- Secondaires : . ADAS non cog . ADAS totale . MMSE . CGIC soignant . PDS	- ADAS non cog, MMSE, PDS (NS) Tacrine 80 > Placebo : - ADAS-Cog (p < 0,01) (gain ou perte de points +2,8 / -1 : + 4 points dans 51% des cas) - CGIC clinicien (p < 0,05) (Amélioration 62,9% / 32,7 %) - ADAS totale (p < 0,05) - CGIC soignant (p < 0,05) - ADAS non cog, MMSE, PDS : NS Tacrine 20, 40 et Placebo ADAS cog, CGIC clinicien : NS	Élévation de l'ALAT : > 1 x LSN = 43 % (au moins une fois) > 3 x LSN = 25 % > 10 x LSN = 7 % 95 % dans les 8 premières sem.

LSN : Limite supérieur de la normale NR : non renseigné NS : non significatif

Tableau III : Tacrine - Études cliniques : efficacité de la tacrine chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (suite)

Réf	Type d'étude	Durée	Posologie de mg/j	Patients	Critères d'inclusion
25	Multicentrique (33 centres), randomisée, double aveugle contre placebo, groupes parallèles wash-out préliminaire : 10 jours	30 sem.	<p><i>Groupe 1 :</i> <i>Placebo :</i> S1 à S30</p> <p><i>Groupe 2 :</i> . Tacrine 40 : S1 à S6 . Tacrine 80 : S7 à S30</p> <p><i>Groupe 3 :</i> . Tacrine 40 : S1 à S6 . Tacrine 80 : S7 à S12 . Tacrine 120 : S13 à S30</p> <p><i>Groupe 4 :</i> . Tacrine 40 : S1 à S6 . Tacrine 80 : S7 à S12 . Tacrine 120 : S13 à S18 . Tacrine 160 : S19 à S30</p>	<p>663 inclus 263* évalués</p> <p>400 sorties pour : - effets indésirables : 285 - mauvaise observance : 20 - manque d'efficacité : 19 - insuffisance de données évaluables : 16 - autres (association de médicaments, demande du personnel soignant) : 60</p> <p>Homme : 48 % Femme : 52 % Âge ≥ 50 ans (moy. = 72,1)</p>	<p>Atteint d'une forme légère à modérée de MA selon : - critères du NINCDS - score MMSE : 10 à 26 (moy. = 18,5) - score ADAS-Cog (moy. = 28,4)</p> <p>Ancienneté de la maladie : 1,5 ans</p> <p>Exclus : malades atteints d'une pathologie cardiaque, cérébrovasculaire, hépatique, diabétique ou insuffisant rénal</p>

* 279 patients sont allés au terme de l'essai mais 263 seulement sur des données évaluables

sem. : semaine

moy. : moyenne

SNC : Système nerveux central

Tableau III : Études cliniques: efficacité de la tacrine chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (suite)

Critères d'évaluation	Efficacité à la 18ème sem Effectif évaluable (n = 338)	Efficacité à la 30ème sem Effectif évaluable (n = 263)	Efficacité à la 30ème sem Intention de traiter* (n = 653)	Effets indésirables
- <i>Primaires</i> :	Tendance à l'effet-dose :	Tendance à l'effet-dose :	Tendance à l'effet-dose :	Chez 94 % des sujets traités par la tacrine et 82 % par <i>placebo</i>
. ADAS-Cog	. ADAS-Cog, CIBI	. ADAS-Cog, CIBI,	. ADAS-Cog, CIBI	
. CIBI	(p < 0,005)	FCCA (p < 0,001)	(p < 0,05)	
. FCCA	. ADAS totale,	. ADAS totale,	. ADAS totale,	Effet dose-dépendant de type cholinergique : troubles gastro-intestinaux (nausées et/ou vomissements = 35 % ; diarrhée = 18 % ; anorexie = 12 % ; dyspepsie = 11 % ; douleurs abdominales = 9 % ; amaigrissement = 6 %)
- <i>Secondaires</i> :	MMSE, PDS	(p < 0,001)	MMSE, GDS	
. ADAS non cog	(p < 0,05)	. MMSE	(p < 0,05)	
. ADAS totale		(p < 0,001)	. ADAS non cog	
. MMSE		PSMS, PDS,	(NS)	
. CGIC soignant		GDS, CGIC soignant		
. GDS		(p < 0,05)		
. PDS		. ADAS non cog,		
. PSMS		IADL : NS		
. IADL				
		<i>Tacrine 80/Placebo</i>	<i>Tacrine 80/Placebo</i>	
		Pas de résultats significatifs	Pas de résultats significatifs	
	<i>Tacrine 120 > Placebo</i>	<i>Tacrine 120 > Placebo</i>	<i>Tacrine 120 > Placebo</i>	
	. ADAS-cog	. ADAS-Cog, CIBI (NS)	. ADAS-Cog, CIBI	Divers :
	(p = 0,001)	. FCCA (p = 0,01)	(p < 0,05)	. sensation vertigineuse = 14 %
	. CIBI	. PDS (p < 0,05)	. ADAS totale	. céphalées = 12 %
	(p < 0,05)	. GDS, CGIC,	(p < 0,05)	. agitation = 9 %
		ADAS non cog,	. MMSE, ADAS	Élévation de l'ALAT chez 28 % des 479 patients traités par la tacrine :
		AIDAS totale, MMSE,	non cog, GDS	. 90 % dans les 12èmes sem. de traitement (posologie 80 mg/j)
		IADL, PSMS (NS)	(NS)	. 54 % ALAT > 1 LSN (au moins 1 fois)
				. 29 % ALAT > 3 LSN
				. 6 % ALAT > 10 LSN
				. 2 % ALAT > 20 LSN
		<i>Tacrine 160 > Placebo</i>	<i>Tacrine 160 > Placebo</i>	
		. ADAS-Cog (p < 0,001)	. ADAS-cog (p = 0,002)	
		(Amélioration d'au moins 4 points : 40 % / 25 %)	(Amélioration d'au moins 4 points : 27 % / 20 %)	
		. CIBI (p < 0,05)	. CIBI (p < 0,05)	
		. FCCA et ADAS totale (p < 0,001)	. ADAS totale (p = 0,002)	
		. MMSE (p < 0,001)	. MMSE (p < 0,05)	
		(Amélioration d'au moins 3 points** : 42 % / 20 %)	(Amélioration d'au moins 3 points*** : 25 % / 17 %)	
		. CGIC soignant,	. GDS (p < 0,05)	
		GDS, PDS (p < 0,05)	. ADAS non cog	
		ADAS non cog,	(NS)	
		PSMS, IADL (NS)		

LSN: Limite supérieure normale

NS : Non significatif

* même si sortie de l'essai, évaluation prévue ; sortis : 10 ; pas d'évaluation post-thérapeutique

** à 160 mg/j, 42 % des patients sont améliorés de 3 points contre 20 % au *placebo**** à 160 mg/j, 25 % des patients sont améliorés de 3 points contre 17 % au *placebo*

s'améliore d'au moins 4 points sur l'ADAS totale en 6 semaines,

- une phase *placebo* ou wash-out,
- une phase en double aveugle contre *placebo*,
- une phase en ouvert chez des patients atteints d'une MA probable.

La phase comparant la tacrine au *placebo* en double aveugle a permis de mettre en évidence après 6 semaines de traitement, chez 215 patients répondeurs au traitement, des résultats significatifs à la posologie maximale de 80 mg/j.

L'évaluation des fonctions cognitives par le score de l'ADAS-Cog a montré une amélioration modérée de 2,4 points ($p < 0,001$), et pour le score de l'ADAS totale une amélioration d'au moins 4 points.

Parmi les échelles d'évaluation d'activités de vie quotidienne, deux d'entre elles, l'IADL et la PDS ont montré des résultats significatifs.

La réduction du déclin cognitif n'a pas été confirmée par l'échelle primaire d'impression clinique globale CGIC, ni par le score du MMSE (8).

2. Étude de Farlow, étude de Knapp

Deux études multicentriques - étude de Farlow, étude de Knapp - réalisées en double aveugle contre *placebo*, contrôlées, et sur des groupes parallèles ont permis de montrer une efficacité significative de la tacrine chez les patients atteints de MA légère à modérée.

Ces études ont justifié l'obtention d'une autorisation d'utilisation par la FDA en 1993, et d'une AMM en France en 1994 (12, 25).

2.1. Étude de Farlow

Farlow (12) a montré qu'après 12 semaines de traitement, la tacrine permet une amélioration dose-dépendante, mise en évidence par les résultats significatifs de l'échelle primaire ADAS-Cog et par l'échelle d'impression globale de modification de l'état clinique du médecin et du soignant. À la dose de 80 mg/j, la tacrine a une efficacité significativement supérieure à celle du *placebo* : d'au moins 4 points à l'échelle ADAS-Cog.

Les résultats sont non significatifs pour les posologies de 20 et 40 mg/j pour les échelles d'évaluation primaires ADAS-Cog et CGIC clinicien.

Une seule échelle d'évaluation des activités de vie quotidienne, la PDS, est retenue dans cette étude ; ses scores sont non significatifs.

Les scores des échelles MMSE et ADAS non cog sont non

significatifs.

Les auteurs de cette étude concluent à une efficacité dose-dépendante mais d'importance variable de la tacrine au vu des résultats appréciant les fonctions cognitives et sur l'impression globale de changement du clinicien en faveur de la posologie minimale à 80 mg/j (12).

2.2. Étude de Knapp

Knapp (25) a évalué le bénéfice d'un traitement par la tacrine à une posologie supérieure à celles généralement utilisées, pouvant atteindre 160 mg/j, pendant une période longue (30 semaines).

L'analyse a porté d'une part sur une population évaluable représentant 40 % de la population incluse, et d'autre part sur une population en intention de traiter comprenant la totalité des patients randomisés.

Les résultats intermédiaires après 18 semaines de traitement chez la population évaluable ont été significatifs à la posologie de 120 mg/j pour les échelles primaires ADAS-Cog et CIBI.

D'après H Petit et F Pasquier (32), cette étude tient compte des limites des deux précédentes études, liées à une dose sans doute trop faible de 40 à 80 mg et à une période de traitement de 6 à 12 semaines insuffisante pour apprécier la durée du maintien de l'essai thérapeutique (8, 12). Il s'agit d'une étude multicentrique, en double insu, d'une durée de 30 semaines en quatre groupes parallèles : le groupe 1 avec *placebo*, le groupe 2 avec 80 mg/j, le groupe 3 avec 120 mg/j et le groupe 4 avec 160 mg/j. Les trois groupes sous tacrine suivaient une titration posologique de 40 mg/j par paliers de six semaines. 663 patients étaient inclus, d'un âge moyen de 72 ans, dont l'ADAS cognitive était de 28,7/70 et le MMSE de 18,5/30 en moyenne. 263 patients étaient évaluables à la fin de l'étude à 30 semaines, soit 39,6 %.

Les résultats étaient dose-dépendants, ils n'étaient pas significatifs à 30 semaines à 80 mg/j.

À 18 semaines chez les 338 patients évaluables, les comparaisons appariées entre la posologie de 120 mg/j de tacrine ($n = 171$) et le *placebo* ($n = 136$) se sont révélées significativement en faveur de la tacrine à la fois pour la CIBI (impression clinique par interview) ($p = 0,009$) et l'ADAS cognitive ($p = 0,001$).

À 30 semaines, les comparaisons appariées n'étaient significativement en faveur de la tacrine pour les trois critères de jugement (ADAS cognitive, CIBI, FCCA = consensus clinicien et famille) qu'à la dose de 160 mg/j ($p \leq 0,001$). Cependant, 172 des 239 patients du groupe 4 à 160 mg sont sortis de l'étude au long des 30 semaines (71,9 %). Les malades ayant terminé l'étude à 160 mg avaient une amé-

lioration moyenne de 4,1 points à l'ADAS cognitive et de 2,6 points au MMSE par rapport au groupe *placebo*.

Cela signifie que l'ADAS cognitive s'est améliorée d'au moins 4 points chez 40 % des patients ayant reçu 160 mg de tacrine et chez seulement 25 % des sujets sous *placebo*.

Tous effets indésirables confondus, 265 des 479 patients sous tacrine sont sortis de l'essai dont 133 pour élévation importante des transaminases (28 %), essentiellement au cours des 12 premières semaines. Les troubles digestifs étaient plus liés à la dose avec 16 % de sortie d'étude, soit 79 patients dont 21 lors du passage à 160 mg. La durée de l'étude permet de vérifier qu'à 30 semaines, l'effet thérapeutique de la tacrine sur la moyenne des scores des groupes traités (ADAS cognitive et MMSE) persiste par rapport au groupe placebo dont l'état s'est en moyenne **aggravé**.

3 Dose moyenne recommandée en France (Tableau IV)

D'après JM Vetel (40), aux États-Unis, au terme des dernières études présentées par le laboratoire (25, 8, 12) la FDA a retenu la dose de 160 mg/j comme dose souhaitable à atteindre quotidiennement.

En France, l'AMM a été accordée pour la fourchette thérapeutique 80-160 mg/j et la posologie moyenne de 120 mg/j. Comment s'explique cette spécificité française ?

Tableau IV : Etude 30 semaines (061). Analyse triple critère* (Rapport d'experts non publié - Dossier d'AMM)

	Population évaluable n = 253	Population «Intention de traiter» n = 663
Groupe placebo	11,8 %	9,2 %
Groupe Cognex 80 mg/j	11,1 %	11,5 %
Groupe Cognex 120 mg/j	16,7 %	19,0 % **
Groupe Cognex 160 mg/j	24,2 %**	15,5 %*

* p ≤ 0,05

** p ≤ 0,01.

Succès =

- . Amélioration ADAS-Cog ≥ 4
 - . et stabilisation ou amélioration de la CIBI
 - . et stabilisation ou amélioration de la PDS (ou IADL)
- Les critères d'enregistrement européens exigent une efficacité portant sur trois évaluations à la fois, ce qui n'a pas été le cas au Etats-Unis. Ce triple critère est défini comme suit : amélioration à l'ADAS-Cog d'au moins quatre points, stabilisation ou amélioration de la CIBI, stabilisation ou amélioration de la PDS ou IADL.

L'analyse en population « évaluable » met en évidence des résultats optimaux avec la dose de 160 mg/j. En revanche, l'analyse en « intention de traiter » montre que le groupe de randomisation qui a obtenu le meilleur résultat est de 120 mg/j.

Les autorités de santé ont recommandé la dose moyenne de 120 mg/j. De façon pragmatique, sur une population de patients traités, c'est cette dose de 120 mg/j qui sera la plus proche de la dose optimale puisqu'elle intègre à la fois l'efficacité clinique et la prise en compte des effets indésirables. Cela dit, sur le plan individuel, une dose de 160 mg/j peut être préconisée si elle est tolérée.

Remarques :

L'analyse en intention de traiter consiste à analyser *tous* les patients tels qu'ils ont assignés dans un groupe au moment de la randomisation.

L'intérêt de cette analyse est de conserver tous les patients randomisés, de tenir compte des déviations de protocole et d'estimer les différences entre les groupes selon une attitude pragmatique d'intention de traiter.

Les conclusions apportées sont à comparer aux conclusions de l'analyse en population «évaluable» qui reflète l'activité pharmacologique du produit (40).

L'effet indésirable majeur de la tacrine (mais pas le plus fréquent) est son hépatotoxicité dont le mécanisme reste à déterminer. Elle se traduit par l'élévation réversible des transaminases hépatiques, en particulier, l'alanine aminotransférase ou ALAT. L'élévation de l'ALAT est prise en considération lorsqu'elle atteint 3 fois la valeur de la limite supérieure normale. Une relation entre la dose administrée et l'importance des élévations des transaminases n'a jusqu'à présent pas pu être établie.

Les autres effets indésirables observés avec la tacrine sont les plus fréquents, essentiellement liés aux propriétés pharmacologiques de type cholinergique de la tacrine (troubles gastro-intestinaux, troubles neurologiques...).

EFFETS INDÉSIRABLES

Nombre des effets indésirables observés avec la tacrine sont

~~liés aux propriétés~~ pharmacologiques de ~~type cholinergique~~ de la tacrine.

1. Effets cliniques

1.1. Troubles gastro-intestinaux

Des troubles gastro-intestinaux dose-dépendants de type cholinergique - nausées et/ou vomissements, diarrhée, dyspepsie, anorexie, amaigrissement, douleur abdominale ont été rapportés. Ils disparaissent après traitement symptomatique transitoire, ou adaptation de la posologie ou arrêt du traitement (8, 12).

1.2. Autres effets cliniques

Des cas de sensations vertigineuses, de céphalées, d'agitation, de myalgies et de rash cutané ont rarement été rapportés (8, 12, 25). Des ictères peuvent survenir.

2. Effets biologiques (Tableau V)

L'effet indésirable majeur de la tacrine (mais pas le plus fréquent), est son hépatotoxicité dont le mécanisme reste à déterminer (41). Il est observé une élévation réversible des transaminases hépatiques, en particulier de l'alanine aminotransférase ou ALAT.

Une relation entre la dose administrée et l'importance des élévations des transaminases n'a jusqu'à présent pas pu être établie. Elle est temps dépendante.

Du fait de l'existence d'une variabilité interindividuelle, il serait préférable de relier l'augmentation de l'ALAT à la concentration sanguine de tacrine plutôt qu'à la dose administrée.

Toutes les études ont révélé chez 10 à 50 % des patients, une élévation des concentrations sériques de l'ALAT (8, 12, 25, 41). C'est la cause de presque la moitié des arrêts de traitement, mais son caractère réversible permet un retour aux valeurs normales dans 95 % des cas en 1 à 3 mois.

L'élévation de l'ALAT est prise en considération en vue d'une adaptation posologique lorsqu'elle atteint 3 fois la valeur de la limite supérieure normale (LSN).

Elle est toujours asymptomatique et réversible après diminution de la posologie ou l'arrêt du traitement.

Cependant deux cas (sur plus de 8000 patients traités) de nécrose hépatocellulaire ont été décrits chez des patients ayant présenté une élévation du taux sérique d'ALAT supérieure à 7 fois la LSN (21,41).

L'analyse des principales études contrôlées (Tableau III) a permis de mettre en évidence une élévation de l'ALAT

allant de 3 fois la LSN dans 25 % des cas, à 20 fois la LSN dans 2 % des cas.

Lorsqu'elle apparaît, l'élévation de l'ALAT se situe entre la 6ème et la 12ème semaine dans 90 % des cas.

Des réintroductions de la tacrine ont été faites après un arrêt justifié par un taux d'ALAT > 3 LSN.

Elles ont permis d'observer, dans la majorité des cas, pour une posologie égale, inférieure ou supérieure à celle ayant entraîné l'élévation, une absence d'élévation ou un pic d'ALAT plus faible que celui provoqué en début de traitement par la tacrine (41).

Remarque :

La LSN varie selon le réactif utilisé par le laboratoire d'analyse. Elle doit être connue et toujours utilisée en référence pour réaliser le suivi biologique des résultats du patient. Les concentrations sériques biologiques sont comprises dans un intervalle de référence de 0 à 35 unités par litre.

La tacrine est indiquée dans le traitement symptomatique de la MA dans ses formes légères à modérées. Sont exclues des indications, les formes débutantes et les formes graves de la MA, les autres démences, les troubles bénins de la mémoire et les troubles neuropsychiatriques du SIDA.

La surveillance stricte du taux de l'ALAT est réalisée pendant toute la durée du traitement.

Elle est contre-indiquée notamment en cas de maladie hépatique évolutive, d'ulcère gastroduodéal évolutif non traité et d'hypersensibilité aux cholinergiques.

Des précautions d'emploi doivent être prises chez les patients avec des antécédents d'épilepsie, d'asthme, d'ulcère gastroduodéal, d'hépatite virale ou médicamenteuse.

Elle présente des interactions médicamenteuses avec un certain nombre de substances : théophylline, cimétidine, substances cholinergiques, anticholinergiques, médicaments bradycardisants, hépatotoxiques ou responsables d'ulcère digestif.

Sa dispensation est régie par la circulaire DGS/DDH/DSS N°68 du 9 septembre 1994 qui fixe les modalités de prescription, de dispensation, de prise en charge et de surveillance du bon usage et des effets indésirables dans les hôpitaux.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

■ Indications AMM

La tacrine est indiquée dans le traitement symptomatique de la MA dans ses formes légères à modérées (43).

Sont exclues des indications, les formes débutantes et les formes graves de la MA, les autres démences, les troubles

Tableau V : Étude des effets hépatiques du traitement par la tacrine chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer

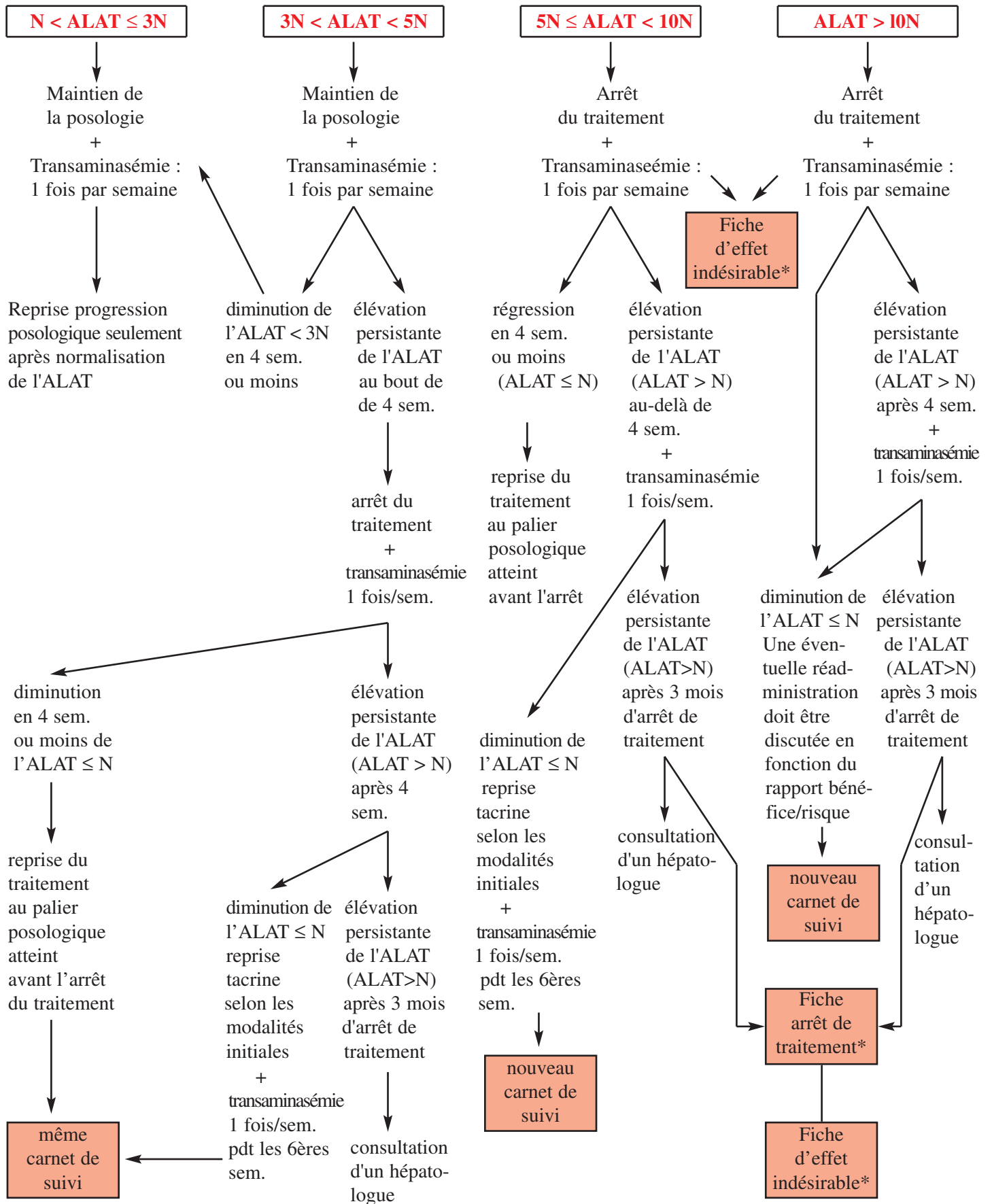
Réf.	Protocole	Nombre de patients	Critères d'inclusion	Examens biologiques	Résultats
39	Données des études multicentriques : - 2 essais en double aveugle, sur des groupes parallèles. - 3 essais avec phase de titration et leurs extensions en ouvert.	2446 Homme : 44 % Femme : 56 % Âge ≥ 50 ans	Atteints d'une probable MA légère à modérée Ancienneté de la maladie ≥ 1 an Indemnes de pathologie significative: - hépatique, - cardiovasculaire, - rénale Exclusion : alcooliques	Dosage hebdomadaire des enzymes hépatiques sériques Surveillance de l'ALAT	n = 2446 Élévation de l'ALAT : - Femmes > Hommes - ALAT = LSN n = 1243 (51 %) - ALAT > LSN n = 1203 (49 %) - ALAT > 2 x LSN n = 786 (32 %) - ALAT > 3 x LSN n = 621 (25%) - ALAT > 10 x LSN n = 172 (6 %) - ALAT > 20 x LSN n = 40 (2 %) - ALAT > 3 x LSN 90 % des cas dans les 12èmes sem de traitement - Arrêt de traitement pour ALAT > 3 x LSN n = 145 127 (88 %) reprises de traitement à long terme - Normalisation de l'ALAT : 95 % dans 69 jours après arrêt du traitement - Élévation de l'ALAT asymptomatique 2 biopsies : ALAT > 7 x LSN Pas de tableau histologique uniforme

ALAT : Alanine-aminotransférase

LSN : Limite supérieure de la normale

MA : Maladie d'Alzheimer

Tableau VI : Conduite à tenir en cas d'élévation des concentrations sériques d'ALAT



N : concentration sérique normale

* Cf Annexes

bénins de la mémoire et les troubles neuropsychiatriques du SIDA.

■ Posologie - Mode d'emploi

La tacrine doit être administrée à intervalles réguliers 4 fois par jour entre les repas. En cas de troubles digestifs, elle peut être administrée pendant les repas.

La posologie doit être progressive et adaptée en fonction des critères de surveillance du taux de l'ALAT (Tableau VI) et des effets cholinergiques.

La dose initiale de tacrine est de 40 mg/j (en 4 administrations quotidiennes) pendant 6 semaines, puis elle est augmentée de 40 mg toutes les 6 semaines jusqu'à 80 mg/j puis 120 mg/j, dose thérapeutique moyenne recommandée. La posologie maximale de 160 mg/j peut être autorisée si la tolérance le permet.

La surveillance de la concentration d'ALAT est effectuée :

- toutes les 2 semaines jusqu'à la 12^{ème} semaine après le début du traitement,
- puis une fois par mois pendant 3 mois, ensuite tous les trimestres pendant la période d'entretien.

Cette surveillance stricte est réalisée pendant toute la durée du traitement. Avec l'évolution clinique, les effets cholinergiques, la compliance... elle conditionne le renouvellement ou non de la prescription de la tacrine.

En cas d'élévation du taux de l'ALAT, la conduite à tenir est celle mentionnée au Tableau V (43).

■ Contre-indications

La tacrine est contre-indiquée :

- en cas de maladie hépatique évolutive et de séquelles chez les patients ayant présenté une élévation de l'ALAT supérieure à 3 fois la LSN, persistante après une réduction posologique ou après arrêt et tentative de réintroduction de la tacrine ;
- chez les patients ayant développé un ictère avec une bilirubinémie $\geq 51 \mu\text{mol/l}$ lors d'un précédent traitement par la tacrine ;
- chez les patients présentant un ulcère gastroduodéal évolutif non traité ou une hypersensibilité connue aux substances cholinergiques.

Elle ne doit pas être administrée aux femmes en période d'activité génitale (43).

■ Précautions d'emploi

En cas d'intervention chirurgicale, le traitement par la tacrine doit être suspendu ; si le traitement ne peut être arrêté, les

interactions avec les anesthésiques, les curarisants et les médicaments anticholinergiques doivent être prises en compte.

Des précautions d'emploi doivent être prises chez les patients avec des antécédents d'épilepsie, d'asthme, d'ulcère gastroduodéal, d'hépatite virale ou médicamenteuse.

Les effets cholinergiques de la tacrine limitent son utilisation en cas de pathologie du péristaltisme intestinal ou de dysfonctionnement sphinctérien, et en cas de bradycardie.

L'insuffisance rénale ne nécessite pas de prendre des précautions particulières (43).

■ Interactions médicamenteuses

1. Théophylline

La tacrine peut diminuer la clairance plasmatique de la théophylline ce qui se traduit par un risque de surdosage en théophylline par inhibition du métabolisme de la théophylline au niveau du cytochrome P450 1A2.

2. Cimétidine

La cimétidine peut augmenter les concentrations plasmatiques de tacrine par inhibition du métabolisme hépatique de la tacrine.

3. Substances cholinergiques

Les cholinomimétiques et les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent théoriquement exercer un effet cholinergique synergique avec la tacrine.

4. Substances anticholinergiques

Les substances anticholinergiques peuvent exercer un effet antagoniste associées à la tacrine. Cet effet de la tacrine sur ce type de médicaments peut être bénéfique si l'effet anticholinergique est un effet indésirable.

5. Médicaments bradycardisants

L'effet vagotonique de la tacrine doit être pris en compte lors de son association aux médicaments bradycardisants (les bêtabloquants par exemple).

6. Médicaments hépatotoxiques

L'effet hépatotoxique de la tacrine doit être pris en compte lors de son association aux médicaments hépatotoxiques (macrolides, certains antituberculeux, hypolipémiants par exemple). Ce type d'interaction est purement théorique pour l'instant.

7. Médicaments responsables d'ulcère digestif

Les médicaments responsables d'ulcères digestifs tels les AINS ne doivent pas être associés à la tacrine, compte-tenu des effets indésirables de celle-ci (42).

■ Grossesse - allaitement

La tacrine ne doit pas être administrée chez la femme en période d'activité génitale.

■ Surdosage

La tacrine peut entraîner une faiblesse musculaire et une paralysie des muscles respiratoires.

Antidote : anticholinergiques atropiniques (42).

DISPENSATION DE LA TACRINE

La circulaire DGS/DH/DSS N°68 du 9 septembre 1994, fixe les modalités de prescription, de dispensation, de prise en charge et de surveillance du bon usage et des effets indésirables de la tacrine (COGNEX) dans les hôpitaux (cf Annexes).

La dispensation est subordonnée à la prescription d'un neurologue, psychiatre, médecin polyvalent, gériatre (ou médecin exerçant en gériatrie, dans un département, service, unité fonctionnelle ou structure spécialisée dans l'une de ces 3 disciplines). Elle est limitée aux indications retenues dans l'autorisation de mise sur le marché.

La tacrine est soumise à un circuit particulier de dispensation par les pharmacies hospitalières avec un suivi du bon usage et des effets indésirables au moyen de fiches de prescriptions et de suivi biologique, des effets indésirables et d'arrêt du traitement.(cf Annexes).

Le suivi du bon usage et l'enquête de pharmacovigilance à court et long termes réalisé dans le cadre de l'étude PACO (Pharmacosurveillance Active COGNEX), a porté sur les 5000 premiers patients auxquels la tacrine aura été prescrite, sur un suivi minimal de 3 mois. L'objectif est de s'assurer du bon usage du produit et de valider en France les connaissances sur la tolérance hépatique de la tacrine.

Remarque

Dans le cadre théorique de la circulaire relative à l'étude

PACO, les fiches de suivi doivent être envoyées jusqu'au

Compte tenu de l'évolution lente (sur plusieurs années) de la MA des études cliniques à long terme seraient nécessaires pour confirmer les résultats significatifs obtenus lors des études dont la durée maximale est de 30 semaines.

Les autorités de santé ont recommandé la dose moyenne de 120 mg/j. De façon pragmatique, sur une population de patients traités, c'est cette dose de 120 mg/j qui sera la plus proche de la dose optimale puisqu'elle intègre à la fois l'efficacité clinique et la prise en compte des effets indésirables. Cela dit, sur le plan individuel, une dose de 160 mg/j peut être préconisée si elle est tolérée.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les effets cholinergiques. L'hépatotoxicité, qui lorsqu'elle existe, survient dans les 12èmes semaines, pourrait être un facteur limitant.

9ème mois, mais elles ne sont pas exploitées par le Centre de Bordeaux.

CONCLUSION

La difficulté d'évaluation de l'efficacité de la tacrine dans la MA est liée à des problèmes méthodologiques.

En effet, aujourd'hui il ne peut être établi qu'un diagnostic probable de la maladie ; les échelles d'évaluation des fonctions cognitives, d'impression globale de changement du clinicien et de l'entourage, et les échelles d'activités de vie quotidienne sont très hétérogènes.

Compte tenu de l'évolution lente (sur plusieurs années) de la MA des études cliniques à long terme seraient nécessaires pour confirmer les résultats significatifs obtenus lors des études dont la durée maximale est de 30 semaines.

Les autorités de santé ont recommandé la dose moyenne de 120 mg/j. De façon pragmatique, sur une population de patients traités, c'est cette dose de 120 mg/j qui sera la plus proche de la dose optimale puisqu'elle intègre à la fois l'efficacité clinique et la prise en compte des effets secondaires. Cela dit, sur le plan individuel, une dose de 160 mg/j peut être préconisée si elle est tolérée.

De nombreuses sorties d'études sont dues à des problèmes majeurs de tolérance.

Si les effets cholinergiques de la tacrine peuvent être maîtrisés en diminuant la posologie ou s'ils peuvent aussi disparaître spontanément, l'hépatotoxicité pourrait jouer un rôle limitant dans sa prescription. Le résultat du suivi actuel des 5000 patients sous tacrine devrait le dire.

L'élévation du taux de l'ALAT est essentiellement dépendante du temps et des variations interindividuelles de la pharmacocinétique. Sa surveillance est impérative.

Plusieurs molécules appartenant à la classe des inhibiteurs

de l'acétylcholinestérase ont fait l'objet d'études préliminaires.

La velnacrine ou 1-Hydroxytacrine (métabolite de la tacrine), la galanthamine (alcaloïde de *Galanthus nivalis*) et l'heptylphysostigmine peuvent laisser espérer d'autres développements pharmacologiques dans la traitement de la maladie d'Alzheimer (24, 37).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - Adem A. Putative mechanisms of action of tacrine in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1992 ; **139** : 69-74.
- 2 - Bartus RT, Dean III RL., Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982 ; **217** (30) : 408-16
- 3 - Boller P; Forette F. Alzheimer's disease and THA: a review of the cholinergic theory and of preliminary results. *Biomed Pharmacother* 1989; 43 (7): 487-491.
- 4 - Chatellier G, Lacomblez L. Tacrine (tétrahydroaminoacridine ;T.H.A.)and lecithin in senile dementia of the Alzheimer type: a multicentric trial. *Br Med J* 1990 ; **300** : 495-9.
- 5 - CIM-10/ICD-10. Classification Internationale des Troubles mentaux et des troubles du comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Traduction CB Pull. OMS Masson, Paris 1993.
- 6 - Clinical Global assessment scale (CGI, CIBI) in: ECDEU Assessment Manuel for Psychopharmacology. Guy W (Ed). Rockville, Maryland. US Department of Health, Education and Welfare, 1976 ; Dhew Publication: 217-222.
- 7 - Davies P., Maloney AJF. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976 ; **2** : 1403.
- 8 - Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson R F, Gracon SI et al. A double-blind, placebo-controlled multicenter Study of tacrine for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1992 ; **327** (18) : 1253-9.
- 9 - Dejong R., Osterlund O., Roy G. Measurement of quality of life change in patients with Alzheimer's disease. *Clinical therapeutics* 1989 ; **11** : 545-54.
- 10 - DSM III-R Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Traduction française coordonnée par J. D. Guelfi. MASSON, Paris 1989.
- 11 - Eagger SA, Levy R, Sahakain B J. Tacrine in Alzheimer's disease. *Lancet* 1991 ; **337** (8748) : 989-92.
- 12 - Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, Lewis KW, Sadowsky CH, Dolan-Ureno J et al. A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. *JAMA* 1992 ; **268** (18): 2523-9.
- 13 - Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patient for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 ; **12** : 189-98.
- 14 - Forsyth DR, Wilcock GK, Morgan RA, Truman CA, Ford JM, Roberts CJC. Pharmacokinetics of tacrine hydrochloride in Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther* 1989 ; **46** : 634-41.
- 15 - Fredj G, Dietlin F, Barbier G, Jasmin C, Bonhomme L, Esstein S et al. Comparaison de l'hépatotoxicité de la tacrine chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou du SIDA. *Thérapie* 1992 ; **47** : 245-7.
- 16 - Fredj G, Dietlin F, Jasmin C, Maurisson G, Barbier M, Bayce P. Open trial of tacrine therapy in 70 HIV infected patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992 ; **30** (9) : 313-6.
- 17 - Gauthier S, Bouchard M, Lamontague A, Bailey P, Bergman H, Ratner J et al. Tetrahydroaminoacridine - lecithin combination treatment in patients with intermediate-stage Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1990 ; **332** : 1272-6.
- 18 - Gustafson L. Physostigmine and tetrahydroaminoacridine treatment of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1993 ; **88** (suppl 149) : 39-41.
- 19 - Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, Mc Allister VL, Marshall J et al. Cerebral Blood Flow in Dementia. *Arch Neurol* 1975 ; **32** : 632-7.
- 20 - Hakansson L. Mechanism of action of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1993 ; **88** (suppl 149) : 7-9.
- 21 - Hammel P, Laerrey MD, Bernuau J, Kalafat M, Freneaux E, Babany G et al. Acute hepatitis after tetrahydroaminoacridine administration for Alzheimer's disease. *J Clin Gastroenterol* 1990 ; **12** (3) : 329-31.
- 22 - Hartvig P, Askmark H, Aquilonius SM, Viklund L, Lindstrom B. Clinical pharmacokinetics of intravenous and oral 9-amino 1-2-34- tetrahydroacridine, tacrine. *Eur J Clin Pharmacol* 1990 ; **38** : 259-63.
- 23 - Henderson AS. Alzheimer's disease in its epidemiological context. *Acta Neurol Scand* 1993; 88 (suppl 149): 1-3
- 24 - Johansson IM, Nordberg A. Pharmacokinetic studies of cholinesterase inhibitors. *Acta Neurol Scand* 1993 ; **88** (suppl 149) : 22-5.
- 25 - Knapp MT, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury W W, Davis CS, Gracon SI et al. A 30 weeks randomized

controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994 ; **271** (13) : 985-91.

26 - Lawton M, Brody E. Assessment of older people: Self maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-86.

27 - Leber PD. Letter addressing issues affecting the implementation of the clinicians Global Assessment. Department of health and Human Services. FDA 1991.

28 - Maltby N, Broe GA, Ceasey H, Jorm AF, Cristensen H, Brooks WS. Efficacy of tacrine and lecithin in mild to moderate Alzheimer's disease: double blind trial. *Br Med J* 1994 ; **308** : 879-83.

29 - Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984 ; **34** : 939-44.

30 - Nordberg A. Effect of long-term treatment with tacrine (THA) in Alzheimer's disease as visualized by PET. *Acta Neurol Scand* 1993 ; **88** (suppl 149) : 62-5.

31 - Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* 1978 ; **2** : 1457-9.

32 - Petit H, Pasquier F. Étude critique des essais de la tacrine. *Lett Pharmacol* 1994 ; **8** (suppl au n°6) : 21-5.

33 - Reisberg B, Ferris SH, Mony D, Deleon J, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982 ; **139** : 1136-9.

34 - Rosen W.G, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984 ; **141** : 1356-64.

35 - Selen A, Balogh L, Siedlik P, Posvar E, Kinkel A, Welling P. Pharmacokinetics of tacrine in healthy subjects. *Pharm Res* 1988 ; **5** : 218.

36 - Shigeta M, Persson A, Viitanen M, Winblad B, Nordberg A. EEG regional change during long-term treatment with tetrahydroaminoacridine (THA) in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1993 ; **88** (suppl 149) : 58-61.

37 - Sigfried KR. Pharmacodynamic and early clinical studies with velnacrine. *Acta Neurol Scand* 1993 ; **88** (suppl 149) : 26-8.

38 - Signoret JL, Hauw JJ. (eds). *Maladie d'Alzheimer et autres démences*. Edition Médecine Sciences. Flammarion Paris 1991.

39 - Summers WK, Majovski LU, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986 ; **315** (20) : 1241-5.

40 - Vetel JM. Douze questions sur l'efficacité de la tacrine. *Lett Pharmacol* 1994 ; **8** (suppl au n°6) : 15-20.

41 - Watkins PB, Zimmerman HY, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994 ; **271** (13) : 992-8.

42 - Winblad B, Messamore E, O'Neill C, Cowburn R. Biochemical pathology and treatment strategies in Alzheimer's disease: emphasis on the cholinergic system. *Acta Neurol Scand* 1993 ; **88** (suppl 149) : 4-6

43 - Documents des Laboratoires Parke-Davis.

Abstract

The Alzheimer's Disease (AD) is a primary degenerative dementia characterized by a neurodegenerative disorder. Its origin is still unknown.

It consists in troubles of the memory and of the other cognitive functions. The daily life of the patients is disturbed. It should exist an alteration of the serotonergic and dopaminergic neurotransmission and an important and specific deficit in choline acetyltransferase. The diagnosis is only based on clinical parameters.

With the tacrine, a symptomatic treatment of dementia Alzheimer type can be envisaged. This drug inhibits the enzymatic activity of acetyl cholinesterase and slows down the acetylcholine degradation in the space synaptic. It is getting through hemato-encephalic barrier and diffuses in the cortex, hippocampus, thalamus and striatum. It is metabolized in the liver (cytochrome P4501A2). Some controlled clinical trials have shown a significative efficacy of the tacrine in patients with mild to moderate AD.

The initial dose is 40 mg/per day (divided in four administrations /day) during six weeks. Then the dose is increased by 40 mg every six weeks up to 80 mg/day and then 120 mg/day which is the therapeutical dose recommended. 160 mg/day may be authorized as the highest dose if the tolerance is satisfactory. The main side effect of the tacrine is the hepatotoxicity. It induces a reversible increase of the blood hepatic transaminases almost of the alanine aminotransferase. The concentration of this enzyme in the blood has to be controlled during the treatment. Other side effects are connected with the cholinergic properties of the tacrine. Some strict procedures have to be respected for the dispensation, the prescription, and the supervision medicale of the treatment.

Considering the long and slow evolution of this pathology, it is now important for a best evaluation of efficacy and tolerance to realize clinical trials during a longer period than 30 weeks.

ANNEXES

ÉCHELLE D'ÉVALUATION DES FONCTIONS COGNITIVES MMSE OU MINI MENTAL STATE EXAMINATION

Le score maximum est de 30. Chaque réponse correcte est représentée par un score de 1 point.

1. ORIENTATION

Le score maximal est de 10.

Quel est la date aujourd'hui ?	Date	1	<input type="radio"/>
En quelle année sommes-nous ?	Année	1	<input type="radio"/>
En quel mois sommes-nous ?	Mois	1	<input type="radio"/>
Quel jour de la semaine sommes-nous ?	Jour	1	<input type="radio"/>
En quelle saison sommes-nous ?	Saison	1	<input type="radio"/>
Où sommes-nous ici ?	Hôpital	1	<input type="radio"/>
A quel étage sommes-nous ?	Étage	1	<input type="radio"/>
Dans quelle ville sommes-nous ?	Ville	1	<input type="radio"/>
Dans quel département (province) sommes-nous ?	Département	1	<input type="radio"/>
Dans quel pays sommes-nous ?	Pays	1	<input type="radio"/>

2. MÉMOIRE IMMÉDIATE

Le score maximal est de 3.

Demander au sujet s'il accepte que vous testiez sa mémoire.	Citron	1	<input type="radio"/>
Puis dites: « citron, clé, ballon » clairement et lentement.	Clé	1	<input type="radio"/>
Après avoir prononcé les trois mots, demander au patient de les répéter.	Ballon	1	<input type="radio"/>

La première répétition détermine le score du patient (0-3), continuer à lui demander de répéter jusqu'à ce qu'il ait

3. ATTENTION ET CALCUL

Le score maximal est de 5.

Demander au patient de commencer à 100
et de compter à rebours en soustrayant 7
à chaque étape.

Arrêter le test après 5 soustractions
(93, 86, 79, 72, 65).

Indiquer le nombre total de réponses correctes.

Réponse

93 1 86 1 79 1 72 1 65 1

Si le sujet ne peut ou ne veut effectuer le test
du compte à rebours, demandez-lui d'épeler
le mot « monde » en partant de la fin.

Le score correspond au nombre de lettres
en bonne position.

E 1 D 1 N 1 O 1 M 1

Par exemple, ednom = 5, edonm = 3, dnome = 3.

4. MÉMOIRE

Le score maximal est de 3.

Demandez au sujet s'il se souvient
des trois mots qu'il a répétés précédemment.
Score 0-3.

Citron 1 Clé 1 Ballon 1 **5. LANGAGE**

Le score maximal est de 9.

Nommer les objets

Présenter une montre au sujet
et lui demander de nommer l'objet.
Faire de même avec un crayon.

Montre 1 Crayon 1 *Répétition*

Demander au sujet de répéter
« Pas de mais, de si, ni de et ».

Répétition 1

5. LANGAGE (suite)

Ordre en trois étapes

Donner au sujet une feuille de papier et lui dire :
« Prenez cette feuille de papier, pliez-la par le milieu et posez-la par terre ».

Prend le papier		
dans la main droite	1	<input type="radio"/>
Plie le papier par le milieu	1	<input type="radio"/>
Pose le papier sur le sol	1	<input type="radio"/>

Lecture

Dire au patient : Lisez et faites ce qu'il y a sur cette feuille de papier (« Fermez vos yeux »). Indiquer que la réponse est correcte, uniquement dans le cas où le sujet a réellement fermé les yeux.

Ferme les yeux	1	<input type="radio"/>
----------------	---	-----------------------

Écriture

Donner au sujet la feuille de papier vierge et lui demander d'écrire spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe et posséder un sens. L'exactitude de la grammaire et de la ponctuation n'est pas nécessaire.

Écrit une phrase	1	<input type="radio"/>
------------------	---	-----------------------

6. PRAXIES CONSTRUCTIVES

Copier

Sur la page fournie, demander au sujet de recopier le dessin des pentagones donnés en exemple.

Les dix angles doivent être présents et deux doivent se recouper afin que le score soit de 1 point.

Le tremblement et la rotation n'interviennent pas dans le score.

Dessine les pentagones	1	<input type="radio"/>
------------------------	---	-----------------------

Circulaire DGS/DH/DSS n°68 du 9 septembre 1994

Numéro du carnet attribué

Le Pharmacien, après délivrance, retournera cette fiche au centre coordonnateur sous 48 heures
 Si ce patient a déjà eu un carnet, quel n° lui avait été attribué

Initiales Nom Prénom Sexe M F Age ans
 Ancienneté de la maladie ans

MEDECIN TRAITANT : Nom Téléphone

Le patient présente les critères suivants

- 1. Critères de démence selon le DSMIII-R oui non
- 2. Critères de démence de type Alzheimer selon NINCDS - ADRDA oui non

Score MMS Date Scanner Résultat :

Bilan hépatique avant traitement Date

	Résultats	N	multiple de N		Résultats	N	multiple de N
ALAT (SGPT)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	ASAT (SGOT)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Bilirubine totale	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Bilirubine conjuguée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Phosphatases alcalines	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Gamma GT	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Taux de prothrombine	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%				

Antécédents hépatiques (y-a-t-il à l'interrogatoire la notion d'antécédents de)

- Ictère oui non
 - Lithiase oui non
 - Hépatite médicamenteuse oui non
 - Hépatite alcoolique oui non
 - Cirrhose alcoolique oui non
 - Hépatite virale oui non
- Autre, préciser :

PATHOLOGIES CONCOMITANTES

TRAITEMENTS EN COURS (noter tous les médicaments)

nom de spécialité	voie	posologie	date début	
			< 3 mois	≥ 3 mois
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DOSE COGNEX® PRESCRITE mg/24 h

Nom ou cachet du Médecin prescripteur

Date

Signature :

Nom ou cachet du Pharmacien

Date de la première délivrance

Signature :

Exemplaire à retourner au Centre Coordonnateur sous 48 heures par le Pharmacien

FICHE D'INITIATION DU TRAITEMENT PAR COGNEX®

Date du dosage		Cocher dosage de l'ALAT			TRAITEMENT			Précisez si modification du traitement pour un autre motif que l'élévation des ALAT
Résultats (UI)		Soit en nombre de fois la normale			Date	Posologie prescrite (en mg/24h)	Arrêt	
		N	N<ALAT≤3N	3<ALAT≤5N	ALAT≥10N			
	Limite sup. du Labo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
	Limite sup. du Labo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
	Limite sup. du Labo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
	Limite sup. du Labo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
	Limite sup. du Labo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

SECRET

Cachet du Prescripteur

Cachet du Pharmacien

Fiche à retourner par le Pharmacien
au Centre Coordonnateur

**A 6, 12 SEMAINES et 6, 9 MOIS DE TRAITEMENT
OU
IMMEDIATEMENT DES QUE ALAT ≥ 5 N
(colonnes grisées)**

Exemplaire à retourner au Centre Coordonnateur par le Pharmacien

FICHE DE SUIVI COGNEX®

Age du malade

Sexe M F

EFFET INDESIRABLE : description

date de début

Intensité de l'effet faible moyenne forte

Résultats examens complémentaires : *(s'il s'agit d'une atteinte hépatique, noter les valeurs des transaminases, de la bilirubine, et exprimées en multiple de la limite supérieure de la normale du laboratoire).

Nature de l'examen	date						

Autres examens pratiqués, dates et résultats (ex. échotomographie, biopsie, etc)*

AUTRE ETIOLOGIE POSSIBLE* (examens pratiqués, dates et résultats : préciser tout contexte jugé pertinent)

COGNEX® date de début du traitement posologie au moment de l'effet mg/24 h

MEDICAMENTS ASSOCIES non oui noter tous les médicaments :
 nom de spécialité voie posologie date début date arrêt motif de prescription

CONDUITE TENUE* arrêt Cognex® date
 poursuite Cognex® l'effet a nécessité un traitement, préciser :
 diminution posologie Cognex® préciser : autre, préciser :

EVOLUTION DE L'EFFET* régression complète, date
 séquelles préciser : malade non encore guéri, préciser :
 autre, préciser : décès, préciser la cause et la date :

READMINISTRATION EVENTUELLE date posologie mg/24 h
 que s'est-il passé ? _____

Cachet du Médecin

Date Signature : _____

*Merci de joindre tout commentaire ou photocopie que vous jugez utile

Exemplaire à retourner au Centre Coordonnateur par le Prescripteur

FICHE D'EFFET INDESIRABLE - COGNEX®

