

Alzheimer : fallait-il dérembourser les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ?

On pensait le débat clos depuis maintenant plus de sept ans, le voilà qui vient d'être relancé par des neurologues du CHU de Lille et de l'Institut du Cerveau de Paris. Ces chercheurs ont [publié le 12 février dernier dans la revue The Lancet une étude](#) qui met en évidence l'efficacité à long terme des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ainsi que leur innocuité. « *Notre étude pourrait conduire à une réévaluation de la décision de déremboursement* » estiment les auteurs.

En 2018, la Haute Autorité de Santé (HAS) avait en effet pris la décision de dérembourser les quatre principaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, mémantine, rivastigmine et galantamine). Ces médicaments étaient pourtant indiqués depuis une vingtaine d'années dans le traitement symptomatique de la phase précoce de la maladie d'Alzheimer, sur la base de travaux suggérant qu'ils pouvaient permettre de ralentir le déclin cognitif des patients.

La HAS avait à l'époque fondé sa décision sur deux évaluations qu'elle avait menées en 2011 et en 2016, qui signalaient que ces médicaments présentaient à la fois une efficacité faible et non prouvée sur le long terme ainsi qu'une certaine dangerosité, provoquant potentiellement divers effets indésirables (troubles digestifs, cardiovasculaires et neuropsychiatriques notamment). Le risque d'interactions médicamenteuses dommageables compte tenu de la polymédication habituelle chez les patients âgés était également mis en avant.

Une décision controversée

Une étude britannique de 2012, intitulée DOMINO et publiée dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM), avait pourtant affirmé l'efficacité et la non-dangerosité du donépézil et de la mémantine. Mais la HAS avait jugé que cette étude contre placebo ne pouvait pas être retranscrite en vie réelle, notamment parce que les sujets sélectionnés étaient plus jeunes et en meilleure santé que les patients habituellement atteints de la maladie d'Alzheimer.

La décision de la HAS avait été à l'époque très controversée, plusieurs associations de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ainsi que d'éminents neurologues accusant les experts de la HAS de manquer d'impartialité. Un recours en justice contre la décision de déremboursement avait même été intenté, sans résultat.

L'arrêt du remboursement des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase a conduit un grand nombre de patients à cesser de prendre ces médicaments. Une situation idéale pour mener une étude observationnelle, ont considéré les neurologues du CHU de Lille et de l'Institut du Cerveau. En s'appuyant sur les données en vie réelle issues de la Banque Nationale Alzheimer et du réseau de consultations mémoire Méotis, ils ont pu recréer a posteriori les conditions d'une étude clinique (ce qu'on appelle un essai émulé) et inclure plus de 7 000 patients dans leur étude. « *L'idée ici est d'exploiter la variabilité naturelle des données observationnelles pour reproduire les conditions d'un essai clinique randomisé, sans en subir les contraintes logistiques* », explique Thomas Nedelec, [chercheur à l'Institut du Cerveau](#).

Un ralentissement du déclin cognitif sans augmentation de la mortalité

Les résultats sont sans appel : les patients qui ont continué leur traitement par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase présentent un score supérieur au MMSE (Mini Mental State Examination, test qui évalue le déclin cognitif) de 0,97 points à un an par rapport à ceux qui ont arrêté leur traitement et de 1,81 points à quatre ans. Cela correspond à un temps gagné sur la maladie de 6,5 mois à un an et de 11,3 mois à quatre ans. « *L'évolution cognitive montre l'effet typique des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur les symptômes* » commente le Dr Simon Lecerf, neurologue au CHU de Lille. « *En termes de performances cognitives, l'écart entre poursuivants et arrêteurs se creuse très rapidement, puis les courbes restent globalement parallèles* » poursuit Octave Guinebrethiere, qui a également participé aux travaux.

S'agissant de la dangerosité supposée de ces traitements, les chercheurs n'ont pas observé de différence de mortalité entre ceux qui ont continué et ceux qui ont stoppé leur traitement par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. « *Grâce à cet essai émulé, notre analyse couvre une population bien plus large que DOMINO, plus représentative de la pratique clinique quotidienne, incluant des patients à un stade précoce*

de la maladie et suivis à plus long terme » déclare le Pr Thibaud Lebouvier (CHU de Lille). « Ces données contribuent à répondre aux questions posées par la commission de transparence de la HAS, en montrant le maintien de l'efficacité à long terme et une apparente sécurité d'emploi des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase utilisés en conditions réelles ».

Cette étude fera-t-elle changer d'avis la HAS sur la nécessité de prendre en charge les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, sept ans après sa décision controversée ? Alors qu'elle a récemment refusé la prise en charge du lecanemab, traitement très coûteux et dont le rapport bénéfice/risque est controversé, le retour de ces traitements dans l'arsenal thérapeutique pourrait en tout cas représenter une alternative bienvenue pour les patients et leurs familles aujourd'hui privés de toute option

Quentin Haroche | 03 Mars 2026