

# **PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**

---

**Les jeudis de l'Europe**

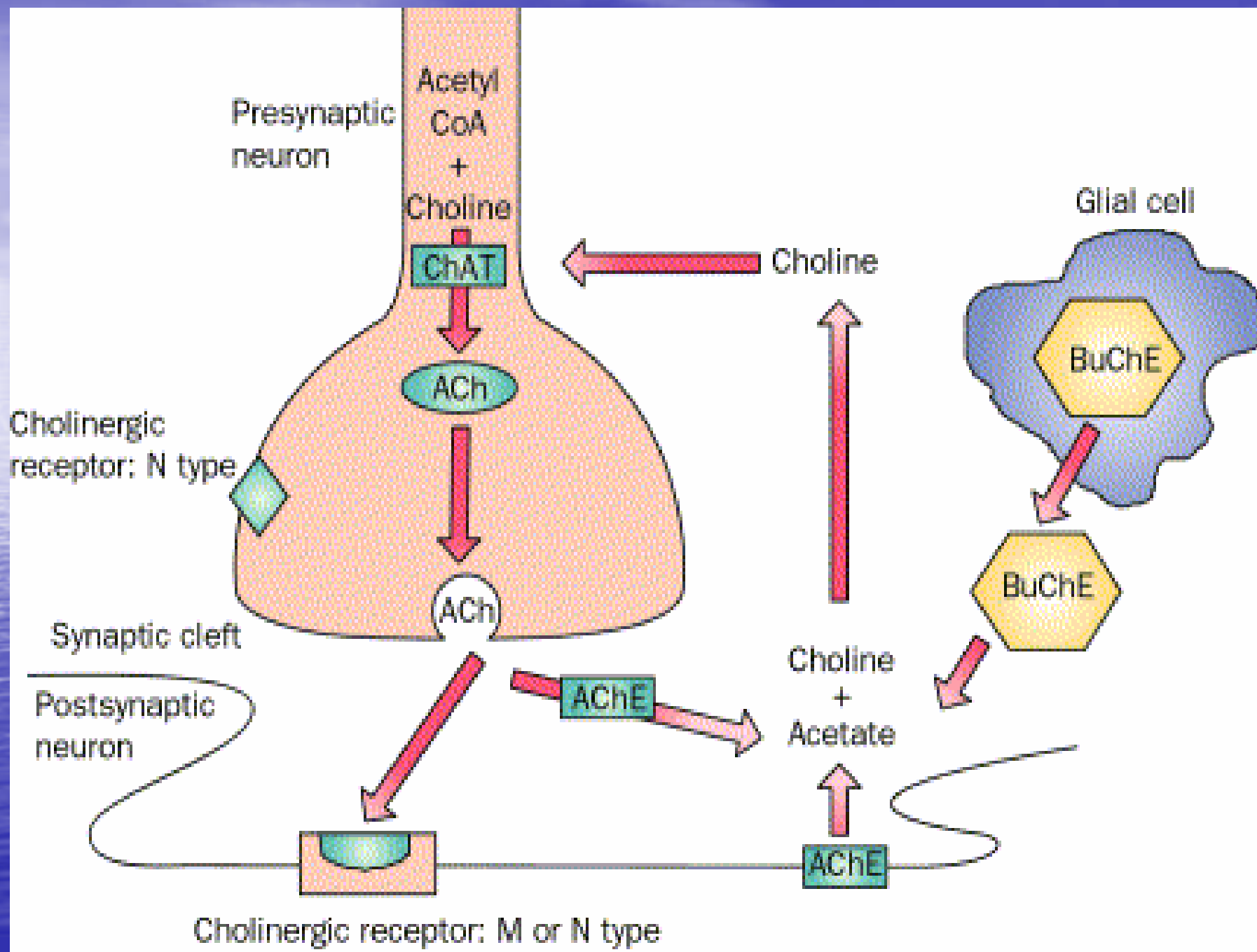
**15 janvier 2005**

## POURQUOI SI PEU DE MEDECINS UTILISENT LES TRAITEMENTS DISPONIBLES POUR LA MALADIE D'ALZEIMER

- C'est une situation sans espoir
- J'ai suivi 6 patients et je n'ai constaté aucune différence
- Pourquoi s'investir puisque le patient va se dégrader de toute façon
- Le traitement est trop cher

## CES CONSIDERATIONS SONT FAUSSES

- La **Maladie d'Alzheimer** est une maladie chronique progressive comme beaucoup d'autres
- Si l'on n'envisage pas le diagnostic, toute démarche préventive ne peut être entreprise
- Cela empêche toute possibilité pour l'aidant de bénéficier de toute aide : éducation, soutien, association....
- Les attentes vis-à-vis des traitements doivent être réalistes : l'absence d'aggravation ou un déclin modéré sur 1 an sont des succès
- Il faut suivre les données factuelles (et non pas son expérience)



## BENEFICES DES INHIBITEURS DE L'ACETYL CHOLINESTERASE (IACHE)

- Traitement des symptômes (FDA 2003, KAWAS NEJM 2003)
- Délais de quelques mois dans la progression de la maladie
- Populations étudiées : DTA légère à modérée (MMS : 10-26)
- Effets bénéfiques : cognition, fonction et comportement

- **Molécules**

- Donepezil (Aricept)
- Rivastigmine (Exelon)
- Galantamine (Reminyl)

- **Différences de pharmacologie et pharmacocinétique**

Donepezil : fixation aux protéines à 96%  
métabolisation hépatique (cytochrome py 450)

$\frac{1}{2}$  vie d'élimination 70 h  $\Rightarrow$  1 prise par jour

Rivastigmine : fixation aux protéines à 40%

$\frac{1}{2}$  vie d'élimination brève  $\Rightarrow$  2 prises par jour

inhibition de la butyryl cholinestérase

Galantamine : fixation faible aux protéines plasmatiques  
action sur les récepteurs nicotiques  
métabolisme hépatique (cytochrome py 450)  
 $\frac{1}{2}$  vie 5 h  $\rightarrow$  2 prises

	Dose Initiale	Dose recommandée	Effets secondaires
DONEPEZIL (ARICEPT)	5 mg / jour	10 mg / jour	Nausées Vomissement
RIVASTIGMINE (EXELON)	1,5 mg x 2	3 à 6 mg x 2	Nausées Perte de poids
GALANTAMINE (REMINYL)	4 mg x 2	8 à 12 mg x 2	Nausées Perte de poids

## DONEPEZIL et DTA

(Revue systématique Cochrane 2003)

- Critères de sélection : études contrôlées randomisées
- DTA légère, modérée, sévère
- 16 études, 4365 participants
- Durée de 12 à 52 semaines
- Cognition :
  - Amélioration significative dès 5 mg à 24 S ;  
p < 0.00001 (ADAS-COG)
  - Amélioration significative à 10 mg à 52 S ;  
p : 0.006 (MMSE)
- Effets secondaires : 10 mg > 5 mg (nausées, vomissements, diarrhée)

## RIVASTIGMINE et DTA (Méta analyse Cochrane 2000)

- Sélection : études contrôlées randomisées en double aveugle
- Démences légères à modérées
- 7 études, 3370 patients
- 6 à 12 mg de Rivastigmine : écart significatif de l'Adas-Cog à 26 S
- ADL : +2,2 (Rivastigmine), ADAS-COG -2,09 (PCB) à 26 S
- Diminution de l'évolution vers des stades sévères, (26 semaines) 55 % vs 59 %, or = 0.78
- Proportionnalité dose / effets secondaires

## GALANTAMINE et DTA (Méta analyse Cochrane 2002)

- Sélection : études contrôlées randomisées double aveugle
- Outcomes : Adas-Cog, Clinical Global Impression Cibic, ADCS-ADL, NPI, Disability Assessment Scale
- 7 études, durée : 12 S (2), 13 S (1), 22 S (1), 29 S (1), 26 S (2)
- Démences légères à modérées
- Cognition : étude de 6 mois, efficacité  $\geq 16$  mg/j, ADAS-COG -3,3 à 16 mg, -3,5 à 24 mg
- Scores globaux : amélioration
- ADL et comportements : amélioration
- Meilleure tolérance à 16 mg/j
- Efficacité comparable aux autres IACHE
- Effets secondaires  $\leq 5\%$

## STADES MODERES A SEVERES (Feldman & Coll Neurology 2002)

- MMSE 5 – 17
- n = 290
- 24 S, étude contrôlée randomisée en double aveugle
- 5 mg/j J0-J28      10 mg/j J>28
- Objectif principal Cibic (impression de changement – care giver)
- Age 73.6
- Bénéfice :  $p < 0.0001$  (Cibic)
- Amélioration des autres scores MMSE, NPI, disability, fonction à 24 semaines

## ETUDE SUR « LONGUE DUREE » (Winblad & Coll. Neurology 2001)

- Durée 12 mois
- n = 286
- Age 72,5
- Stades légers à modérés
- Le traitement a été suivi par :
  - 66,9 % de patients traités (DONEPEZIL)
  - 67,4 % de patients sous placebo
- Bénéfices cognition (MMSE), ADL, évaluation globale à S 24, 36, 52
- Tolérance : arrêt de l'étude :
  - 7 % DONEPEZIL
  - 6,3 % PCB

## IACHE et SWITCH

- Les raisons : Différences pharmacologiques
- Les indications : Intolérance et inefficacité
- DONEPEZIL → RIVASTIGMINE : 50 % de bonne réponse et d'amélioration (Auriacombe Cure Med Res Opin 2002) mais critères de manque d'efficacité mal définis
- Réponses variables à la prise d'un 2ème IACHE (SCARPINI Lancet Neurology 2003)
- Données insuffisantes pour établir des recommandations

- Données pratiques :
  - Effets indésirables → digestifs : nausées, vomissements, diarrhée  
→ cholinergiques, bradycardie, hypotension
  - Interactions médicamenteuses ( $\beta$  bloqueurs)
  - Contre-indications relatives :
    - troubles de la conduction
    - pathologies digestives :
      - insuffisance hépatique
      - obstruction intestinale aiguë
    - titration : augmenter la posologie au-delà de la 4<sup>ème</sup> semaine

# MEMANTINE

## 1/ Bases physiopathologiques

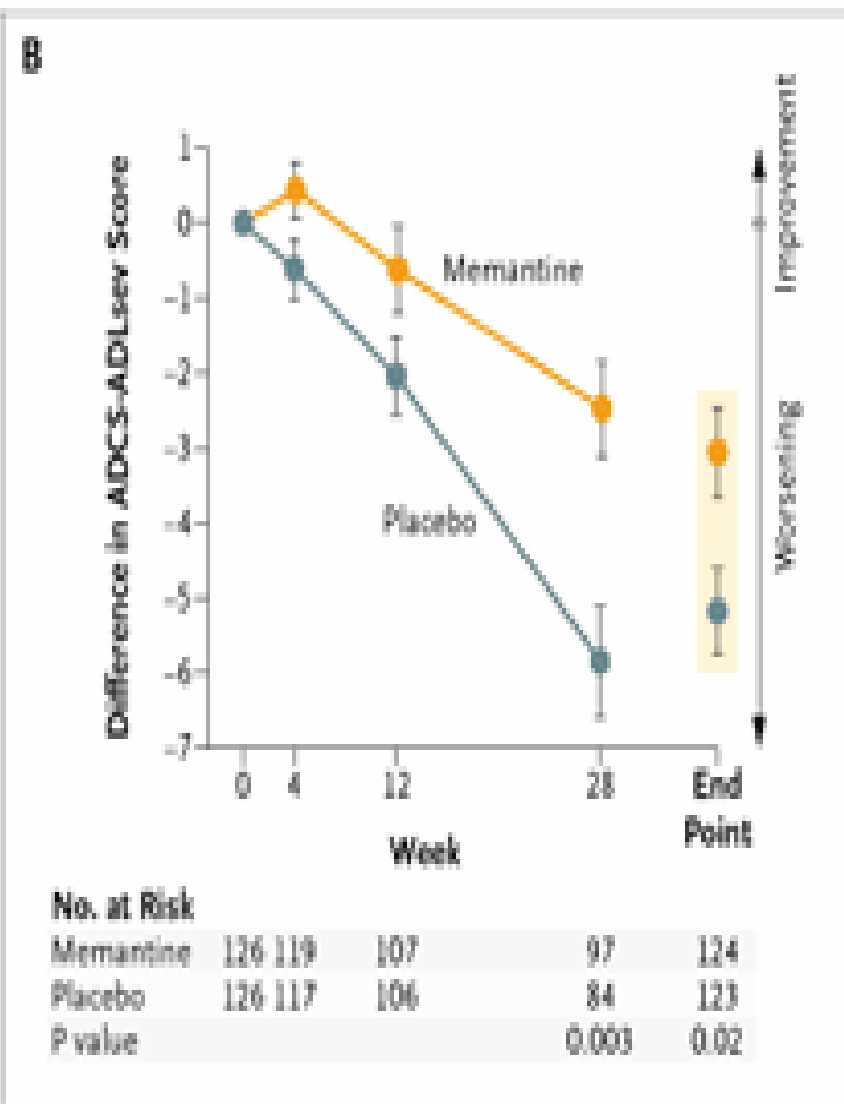
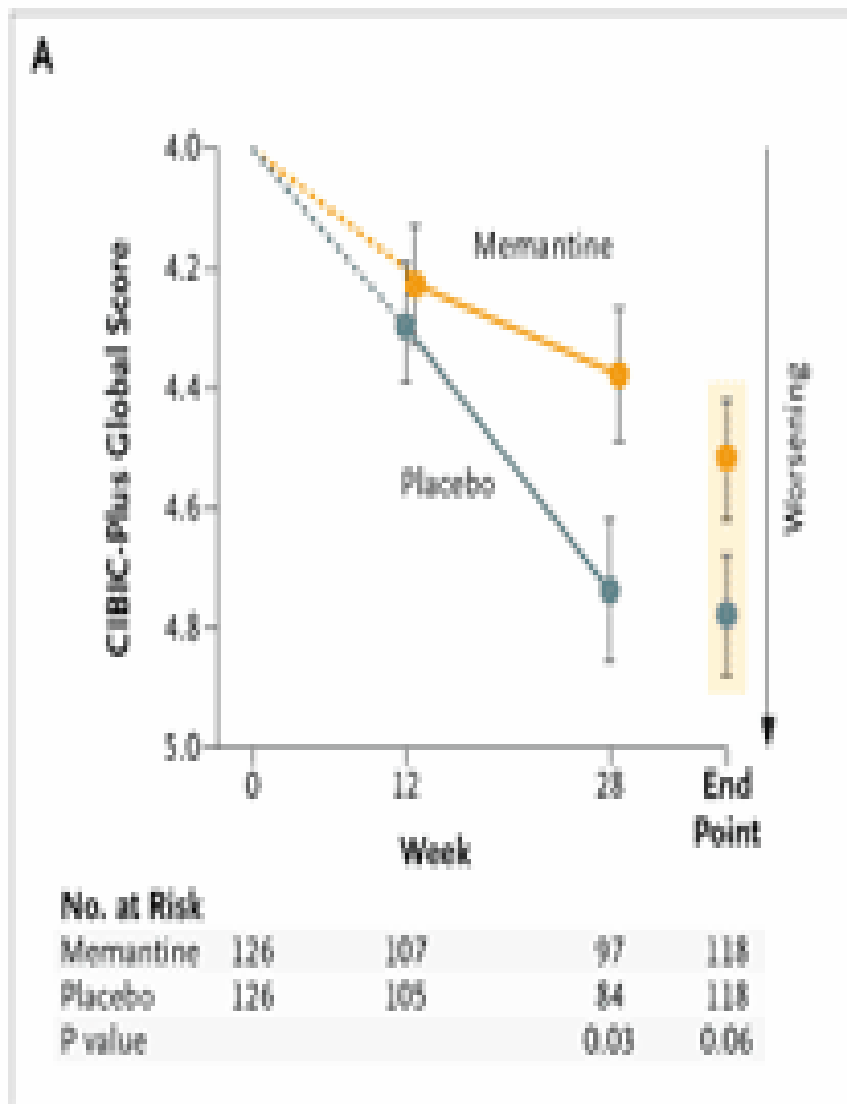
- Antagoniste partiel du récepteur à la NMDA
- NMDA : récepteur au glutamate
- Glutamate : neuro-transmetteur principal du SNC
- M.A. ⇒ ↗ glutamate extra-cellulaire
  - ⇒ activation excessive des récepteurs NMDA
  - ⇒ ↗ accumulation de calcium intra-cellulaire
  - ⇒ mort neuronale
- Mémantine ⇒ protection des neurones contre la toxicité liée à l'excès de glutamate

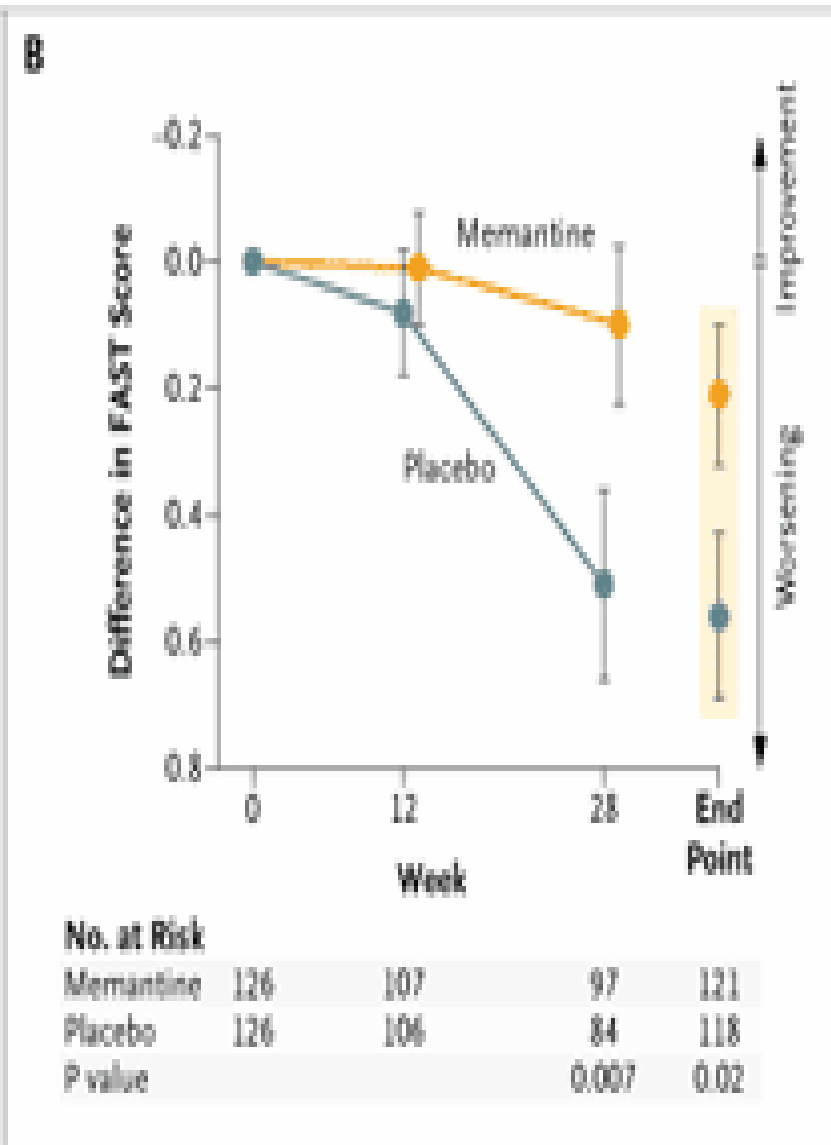
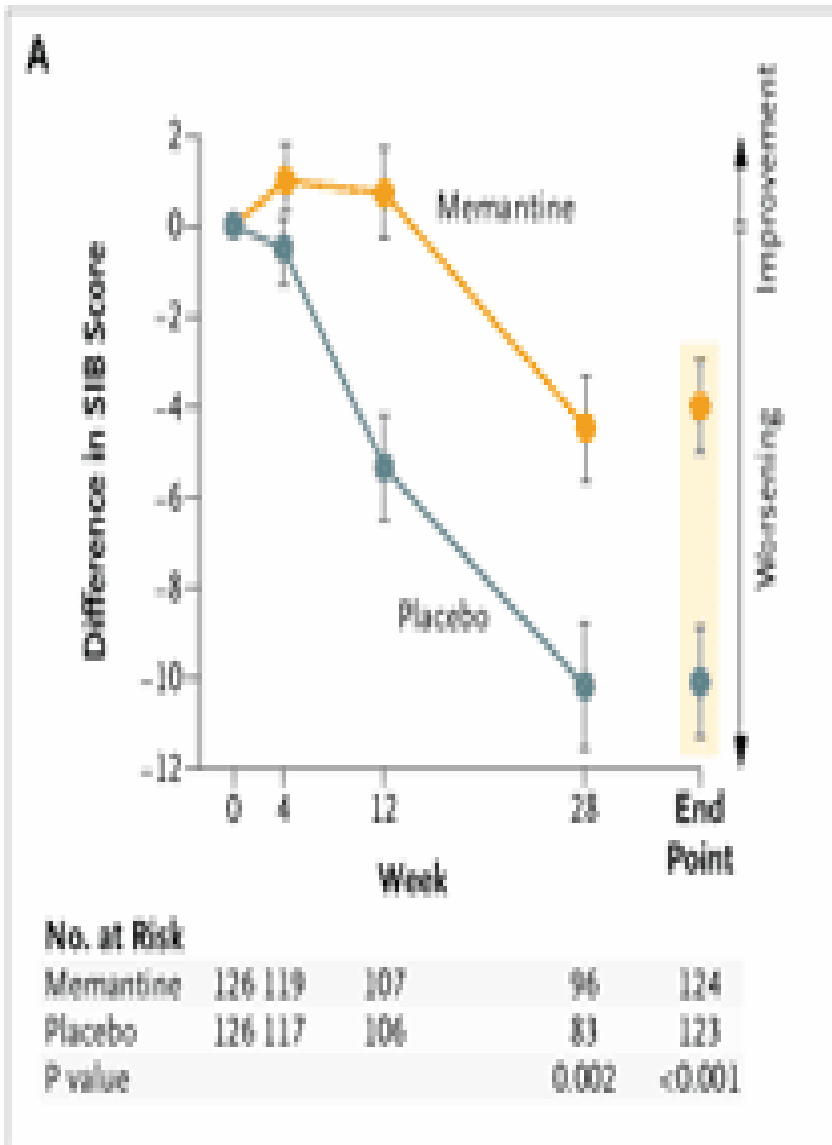
## MEMANTINE

- Winblad & Coll (Int Geriatr Psychiatry 1999) :  
166 patients MMSE 6.3 (DTA, démences vasculaires)  $\Rightarrow$  amélioration des échelles (comportement, échelle clinique globale) quelque soit le type de démence

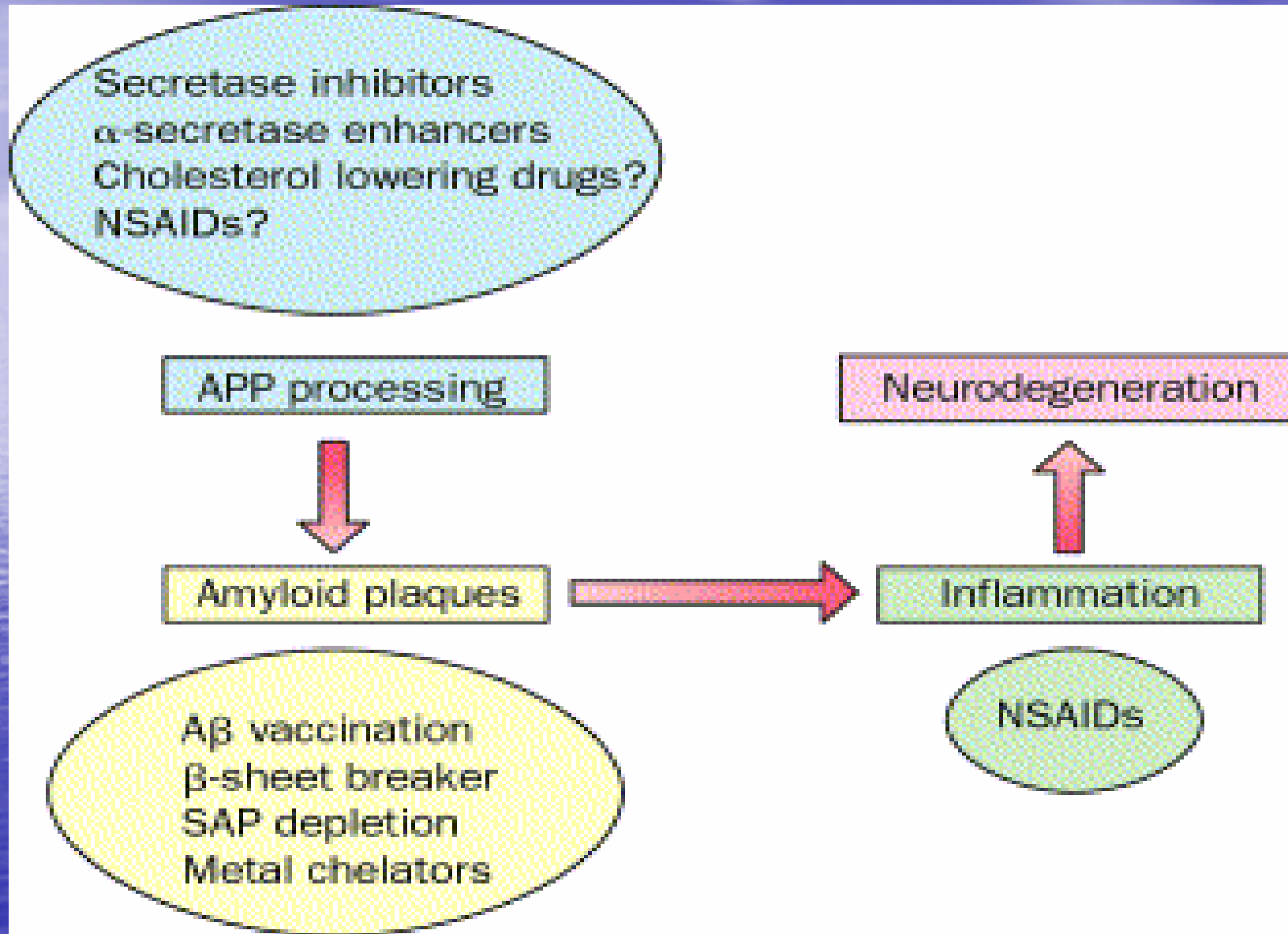
## MEMANTINE

- Reisberg & Coll (New Engl J Med 2003) : Etude contrôlée randomisée : 20 mg/j, n = 252 démence modérée à sévère (MMS 3-14), DTA + démences vasculaires
- Evaluation :
  - Cibic + (Interview based impression of change care giver)
  - Objectifs principaux : ADCS-ADL (ADL for severe dementia)
  - Autres objectifs : mesure concernant la cognition, la fonction et le comportement
  - 181/252 ont terminé l'étude  
durée limitée à 28 S





- **Indications et bénéfices**
  - formes modérées à sévères (MMS 3 - 14)
  - démence vasculaire
  - résultats d'études contrôlées :
    - bénéfices sur le comportement  
sur le statut fonctionnel  
↳ déclin cognitif
- **Durée des études reste insuffisante**
- **Association** : antagoniste NMDA et IACHE = données insuffisantes



## DEMENCE et ANTI-INFLAMMATOIRES

- Etudes rétrospectives  $\Rightarrow \searrow$  risque DTA si usage AINS ;  
(Stewart Neurology 1997 :  $rr = 0.46$ )
- Etudes prospectives =  $\searrow$  risque DTA (Intveld N Engl J Med 2001)  $n = 6989$  suivi de 6.8 ans, 293 Alzheimer (usage  $> 2$  ans)
- Méta Analyse de M.Etminan (BJM 2003)
  - 9 études: 6 cohortes  $n=13211$   $rr=0.95$  1 an (N)
  - 3 études cas témoin  $rr=0.8$  1an < <2ans
  - (N)  $rr=0.27$   $> 2$  ans
- Essais NAPROXEN, ROFECOXIB = 0
- Essais INDOMETHACINE (Cochrane Review 2003)  $\Rightarrow$  effets initiaux intéressants mais intolérance  $\Rightarrow$  arrêt prématuré
- PREDNISONNE, HYDROXYCHLOROQUINE = 0

## HYPOCHOLESTEROLEMIANTS

- Données des études rétrospectives  $\Rightarrow$   $\nabla$  risque DTA (Jick Lancet 2000) (3 groupes: traités, hypercholestérolémie non traitée, groupe témoin  $rr=0.63$   $p=0.002$  dans le groupe statine).
- Données Cochrane (Scott 2001)  
pas d'étude randomisée ; pas de recommandations possibles
- Mais  $\Rightarrow$  étude prospective (PRAVASTATINE, PROSPER) de 3 ans  
 $\Rightarrow$  pas de modification du statut cognitif chez des sujets âgés présentant des facteurs de risque vasculaire (Shepherd J Lancet 2002)
- Etudes en cours
- $\nearrow$  CT ? +/- HDL ?

## AUTRES TRAITEMENTS...

- GINKO – BILOBA +/-
- OESTROGENES -
- SELEGILINE -
- VIT. E (fonction)

## EN CONCLUSION

- INTERVENTION PRECOCE
- IACHE ⇒ DIFFERENTS STADES DE LA DEMENCE
- ANTAGONISTES RECEPTEURS NMDA ⇒ DEMENCES MODEREES à SEVERES
- ASSOCIATION ?

## PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE

- Evaluer la situation de l'aidant
  - L'aidant assume
  - Tenir compte de l'état de santé de l'aidant: pathologies, état psychique
  - Objectif : repérer les facteurs d'épuisement, prévenir les dysfonctionnements (hospitalisations répétées, institution en urgence)
  - Informer, former et soutenir l'aidant

## AIDES THEORIQUEMENT MOBILISABLES

### ACTEURS RELAIS

- Demande du médecin (dossier médical) -  
Faire une demande de 100 %, exonération du ticket modérateur
  - Carte d'invalidité : dossier COTOREP (disponible CCAS, services sociaux hospitaliers, COTOREP)  
avantages : 1/2 part supplémentaire, macaron, taxe TV...  
conditions : 80% d'invalidité minimum
  - Prescription de soins infirmiers

## AIDES THEORIQUEMENT MOBILISABLES ACTEURS RELAIS

- **Conseils à donner**

- Informations, assistante sociale, CLIC
- Aides humaines : aides ménagères, garde à domicile
- Aides matérielles : repas à domicile, télé-  
alarme, prestations en matériel médical, accueil de  
jour
- Amélioration du logement
- Réseaux associatifs
- Aides financières : exonérations charges  
sociales
- APA > 60 ans (Antenne Conseil  
Général) dossier rempli par médecin traitant  
pour le domicile
- Tutelle / curatelle

## MODALITE DE SUIVI SUIVI SEMESTRIEL

- Etat général
- Etat nutritionnel
- Médicaments (pertinence)
- Cognition
- Troubles du comportement
- Capacités fonctionnelles
- Pathologies intercurrentes
- Evaluation de l'aidant

## EVALUATION ET PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS PSYCHO-COMPORTEMENTALES

- Rechercher une cause (douleurs, transit,..)
- Circonstances de survenue : facteurs déclenchants
- Evaluer avant de traiter (risque de masquer la séméiologie)
- Définir les symptômes :
  - Dépression, apathie, indifférence
  - Anxiété, déambulation
  - Troubles du sommeil
  - Idée délirantes, fausses reconnaissances
  - Hallucinations et agressivité

## EVALUATION ET PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS PSYCHO-COMPORTEMENTALES

- Prise en charge
  - Action sur l'environnement : calme, éviter lumière, bruits
  - Action sur une cause médicale éventuelle
  - En cas d'échec : médicaments  
dose adaptée / durée limitée

## TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DES TROUBLES PSYCHO-COMPORTEMENTAUX (1)

### DELIRE – AGITATION / AGRESSIVITE

- Traitement aigu : TIAPRIDAL (Tiapride)  
si crise grave : LOXAPAC (Loxapine)
- Traitement prolongé  $\Rightarrow$  aggravation du déficit cognitif
- Au long cours : les neuroleptiques atypiques seront employés  
RISPERDAL (Risperidone) : 0.5 – 4.5 mg/j  
ZYPREXA (Olanzapine): 5 mg/j
- EQUANIL (Meprobamate) efficacité mais emploi sur courte période
- Les IRS :  $\searrow$  impulsivité, et agressivité, délire  
utilité potentielle : cris, agitation, déambulation, troubles de conduites alimentaires

## TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DES TROUBLES PSYCHO-COMPORTEMENTAUX (2)

- Les anti-comitiaux :

TEGRETOL (Carbamazépine): 100 mg/j jusqu'à obtention d'un taux sanguin de 8/12 ng/ml (F.Lebert)

DEPAMIDE (Valproate de sodium)

→ Actifs en complément des neuroleptiques si agressivité + délire

→ Actifs dans les comportements agressifs

MAIS TOLERANCE MEDIOCRE (59% d'effets indésirables)

## LIMITES DES NEUROLEPTIQUES CONVENTIONNELS CHEZ LES SUJETS PRESENTANT UNE M.A.

- Modeste efficacité en cas d'agitation, voire d'états psychotiques
- Problèmes de tolérance :
  - Parkinsonisme, dyskinésie tardive
  - Sédation
  - Confusion
  - Hypotension orthostatique
  - Chutes

## NEUROLEPTIQUES DE 2ème GENERATION et M.A. : ETUDES CONTROLEES

Neuroleptiques	Etude	N	Durée (s)	Efficacité
RISPERIDONE	KATZ	625	12	+
	DE DEYN	344	13	+
	BRODATY	337	12	+
	3 études non publiées	1700	10	?
OLANZAPINE	SATTERLEE	238		0
	STREET	206		+
	DE DEYN	650		+

## TOLERANCE DES NEUROLEPTIQUES DE SECONDE GENERATION AU COURS DE LA DEMENCE

- Problèmes au long cours
  - Sédation
  - Effets extra-pyramidaux
- Problèmes émergents
  - Risque cérébro-vasculaire (+2% Risperidone ; +1% Olanzapine ; + 2% décès)
  - Intolérance au glucose
  - Surpoids

## TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DES TROUBLES PSYCHO-COMPORTEMENTAUX : TROUBLES AFFECTIFS

- Anxiété : Benzod. Efficaces mais effets secondaires

1/2 vie brève ou intermédiaire sur une courte durée

SERESTA XANAX

BUSPAR (BUSPIRONE) peu d'action  
anxiolytique ; peu d'effets secondaires

IRS (SERTRALINE 20 à 50 mg/j)

- Dépression : IRS
- Troubles du sommeil : IMOVANE ; STILNOX ; voir BZD à 1/2 vie courte

## LES DICO : 10 ARGUMENTS CONTRE L'EMPLOI DES NEUROLEPTIQUES *(Fl. Lebert)*

1. CHOlinergie : l'action anticholinergique des neuroleptiques est contraire à une maladie ayant un déficit expliquant en partie les troubles mnésiques
2. AntiCHOlinestérasique : associer des neuroleptiques aux thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer est prescrire dote et antidote
3. COrps de Lewy : souvent associés à certaines lésions Alzheimer, ils contre-indiquent formellement les neuroleptiques
4. COgnitif : les neuroleptiques sont responsables d'une accélération du déclin cognitif lors de maladie d'Alzheimer
5. COnfusion : les neuroleptiques sont connus pour leurs effets confusiogènes

6. Sous-COrtical : les effets extrapyramidaux sont particulièrement marqués lors de démences
7. COnvulsions : les neuroleptiques peuvent favoriser la survenue de crises convulsives
8. COeur et syndrome dysautonomique, les malades déments présentent souvent un syndrome dysautonomique pouvant contribuer aux chutes, et qui peut être aggravé par les neuroleptiques
9. COnstipation : inutile de l'accentuer !
10. COrmorbidité : l'âge des patients rend fréquente la polypathologie et les autres raisons de ne pas utiliser des traitements aux nombreux effets secondaires

## AUTRES MEDICAMENTS A EVITER

- Anticholinergiques
  - antidépresseurs tricycliques
  - médicaments à visée urinaire
  - anti-parkinsoniens

## PRISES EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSES

- Orthophonie
- Exercice
- Enseignement et soutien des aidants en terme de troubles psycho-comportementaux  $\Rightarrow$   $\searrow$  dépression
- Nutrition
- Devant une baisse rapide du MMSE :  
Écarter une pathologie intercurrente / iatrogénie /  
dépression / compliance

## ENTREE EN INSTITUTION

- Anticiper ( ↑↓ situations de crise )
- Éléments de décision :
  - facteurs liés au patient
  - facteurs liés à l'environnement (aidant)
- Nécessité de placement :
  - PA vivant seuls (démence forme modérée)
    - maisons de retraite
  - troubles sévères du comportement
    - établissements adaptés