

Traitement médicamenteux

# Démence du type Alzheimer

La prise en charge efficace d'une maladie d'Alzheimer est multifactorielle. Un rôle important est joué par le diagnostic précoce, un assessment adéquat, un classement selon le stade de la maladie ainsi que l'orientation et l'adaptation individuelles et continues de toutes les mesures thérapeutiques concernant le patient, leurs conditions de vie et leurs soignants! La thérapie multifactorielle comprend des interventions médicamenteuses tout comme certaines non médicamenteuses. L'évolution de la maladie dépend de façon déterminante des personnes soignantes et des proches. C'est la raison pour laquelle des mesures correspondantes font partie d'une gestion des maladies réussite (fig. 1). Le résumé qui suit se concentre sur le traitement médicamenteux de la démence d'Alzheimer.

## Thérapie symptomatique médicamenteuse pour le traitement de la maladie d'Alzheimer

Les molécules autorisées et spécifiques à la maladie d'Alzheimer sont (depuis des années) les inhibiteurs de cholinestérase donépézil, galantamine et rivastigmine ainsi que l'antagoniste de NMDA mémantine.

Les deux groupes ont montré des effets d'une manière significative sur les critères d'évaluation principaux (ADASCog) ce qui était demandé par les autorités régulatrices.

L'utilisation des inhibiteurs de cholinestérase est autorisée en Suisse pour autant que le MMS soit entre 10 et 30 points. Il est autorisé de prescrire de la mémantine si le stade de MMS se situe entre 3 et 19 points.

Des médicaments qui ne sont pas spécifiques à la maladie d'Alzheimer mais qui sont souvent utilisés suite aux symptômes associés à la démence sont divers antidépresseurs et les antipsychotiques. La préférence est clairement donnée aux ISRS et antipsychotiques atypiques.



Prof. Dr méd.  
Reto W. Kressig  
Bâle

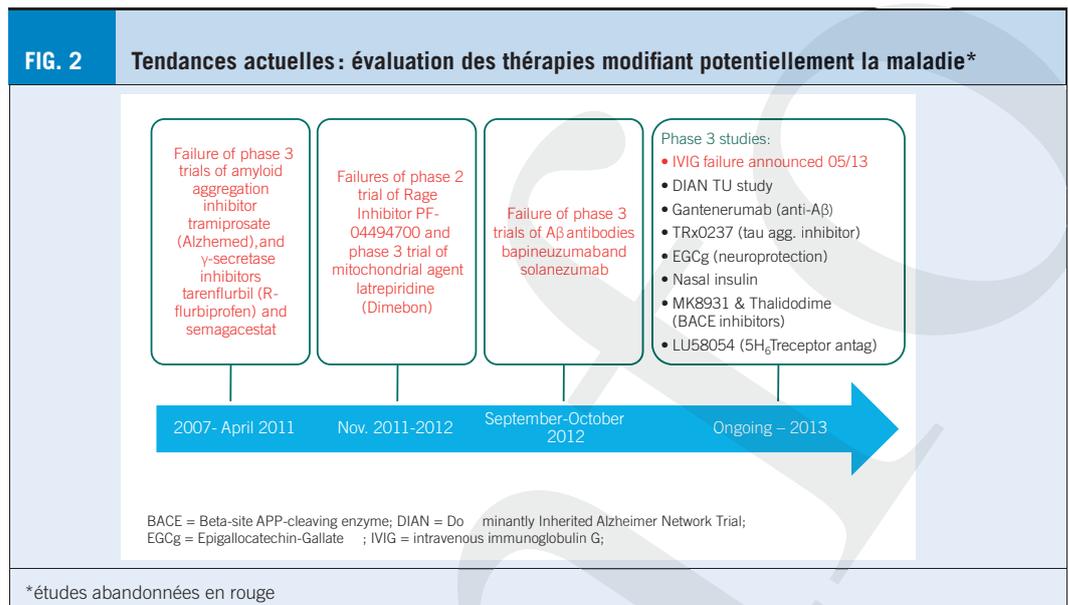
D'autres molécules avec un effet pharmacologique souvent administrées en cas de démence sont le Ginkgo biloba, des agents cérébrovasculaires, des antioxydants, des statines, des anti-inflammatoires, des vitamines (B/C/E), des antiépileptiques, des acides gras oméga-3, des hormones, des «nootropiques». Aucune de ces molécules n'a pu prouver un effet thérapeutique dans de grands essais prospectifs randomisés contrôlés sur la maladie d'Alzheimer.

## Des thérapies pharmacologiques modifiant la maladie d'Alzheimer

La recherche pharmacologique intensive ce concernant a dû subir plusieurs «pitfalls» avec plusieurs études cliniques de phase III qui ont dû être annulées à cause de plusieurs molécules inefficaces. Ainsi en 2011, les suivis cliniques de l'inhibiteur de l'agrégat d'amyloïde tramiprosate (Alzhemed), ainsi que de l'inhibiteur de gamma secretase tarenflurbil (R-flurbiprofen) et du semagacesat ont été arrêtés. En 2012, l'étude clinique de phase II de l'inhibiteur de RAGE PF-04494700 et l'étude clinique de phase III d'iatrepiridine (Dimebon) avec des effets sur les mitochondries ont dû être annulées à cause d'inefficacité. Egalement en 2012, les études cliniques de phase III des anticorps au bêta-amyloïde Bapineuzumab et Solanezumab ont pris fin prématurément.

FIG. 1 Gestion multifactorielle de la maladie d'Alzheimer

nécessaire	Interventions non pharmacologiques	Interventions pharmacologiques	Les proches et les soignants sont primordiaux!
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Le diagnostic précoce, Assessment &amp; Staging</li> <li>▶ adaptation continue de toutes les mesures au patient, au soignant et à l'environnement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Education psychologique</li> <li>▶ Interventions comportementales</li> <li>▶ Conseil, réseaux de soutien</li> <li>▶ Surveillance de la santé, de la sécurité et de l'environnement</li> <li>▶ Prendre en charge les soignants!</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Elimination des médicaments impropres</li> <li>▶ Thérapie de la démence(en association)adaptée au stade.</li> <li>▶ (inhibiteurs de cholinestérase /mémantine)</li> <li>▶ Usage prudent et minutieusement étudié d'autres médicaments associés à la démence (antidépresseurs, neuroleptiques atypiques, Ginkgo etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Maintien de l'alliance thérapeutique</li> <li>▶ Interventions sur mesure pour le patient &amp; le soutien de son environnement</li> <li>▶ La sécurité est la chose la plus importante!</li> <li>▶ Pragmatisme: simplifier le programme de soins (où c'est possible), respecter les préférences établies</li> </ul>



Dans quelle mesure l'impact, intentionné jusqu'à présent, des molécules sur la cascade bêta-amyloïde était responsable de l'échec du traitement (et avec cela une réflexion fondamentale sur la compréhension actuelle de la pathophysiologie de la maladie d'Alzheimer) ou si les patients n'étaient traités que trop tardivement sont en ce moment au cœur des débats scientifiques. De récentes études visent des stades très précoces (asymptomatiques) de la maladie et intègrent de nouveau des molécules avec des approches thérapeutiques pathophysiologiques beaucoup plus diversifiées (fig. 2).

### Utilisation des médicaments classiques et symptomatiques pour le traitement des démences : Update et conseils pratiques

Contrairement à certains pays, tels que la Finlande, l'Espagne ou la Grèce avec des quotas de traitement entre 80 et 100 %, en Suisse seul un tiers des personnes atteintes de démence sont traitées avec des médicaments anti-démence. Les raisons exactes de cela sont difficilement ou partiellement compréhensibles. En Suisse, le diagnostic de démence n'est posé que pour la moitié des patients atteints de démence. Dans beaucoup de cas, des symptômes typiques de démence sont attribués au processus normal de vieillissement ou ils ne sont pas poursuivis à cause de l'inefficacité prétendue suite au manque des traitements curatifs. Peut-être la stratégie nationale de démence commandée actuellement par le Conseil fédéral et le Parlement avec délai de fin d'année lancera une nouvelle sensibilisation en matière de la démence.

Les coûts initiaux élevés de la thérapie ont entre-temps énormément baissé suite aux réductions de prix ainsi que le brevet échu de donépézil l'année passée. Ces coûts ne sont donc guère un argument contre un traitement.

Des améliorations faibles, cliniquement peu visibles montrées suite au traitement anti-démence dans des études de courte durée (souvent des études d'une durée de 24 semaines) ont été entre-temps complétées par des grandes études rétrospectives plus probantes. Ces études ont démontré les avantages d'un traitement médicamenteux de démence sur plusieurs années: Des personnes atteintes de la démence et qui sont traitées avec des médicaments anti-démence sont admises en EMS nettement plus rarement ou

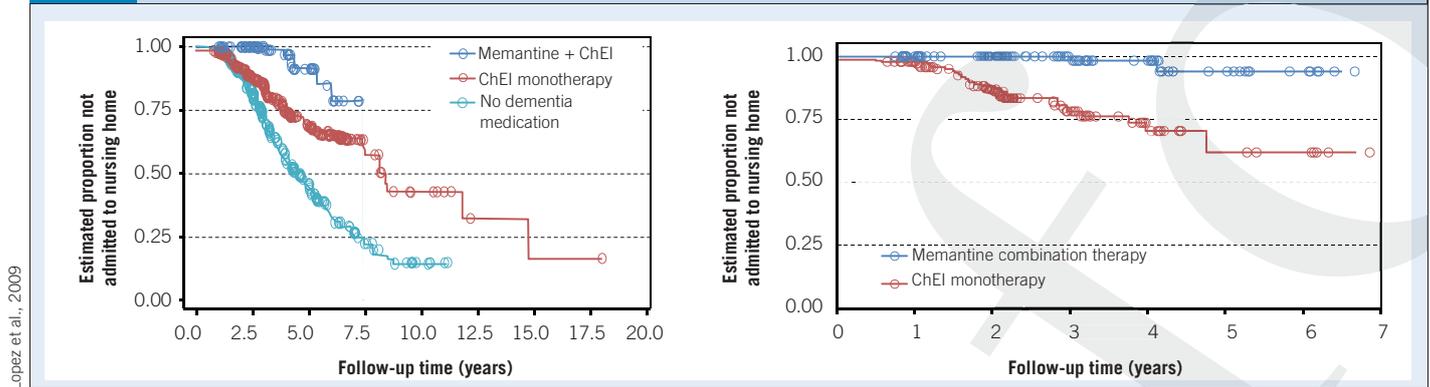
significativement plus tard et montrent moins de troubles de comportement de manière significative (cf. également « Traitement combiné »). Les analyses rétrospectives ont également démontré qu'il n'existe aucune association entre la thérapie et la durée de vie; c'est-à-dire que la thérapie anti-démence ne prolonge pas la vie. Les médicaments classiques pour le traitement de la démence (les inhibiteurs de cholinestérase et la mémantine) modifient l'évolution symptomatique de la maladie. Ils contrastent ou complètent les thérapies curatives en modifiant la maladie qui n'existent pas encore.

### Inhibiteurs de cholinestérase

L'utilisation des inhibiteurs de cholinestérase sont autorisés en Suisse pour autant que le MMS soit entre 10 et 30 points et elle représente le traitement classique des stades précoces de la démence d'Alzheimer. Hormis, des améliorations neuropsychologiques mesurables, les inhibiteurs ont surtout un impact positif sur les symptômes psychiatriques Minus (comme l'apathie).

Les inhibiteurs de cholinestérase possèdent une relation dose-effet stricte, et il est nécessaire de les administrer sur une longue phase en augmentant progressivement la dose afin de garantir une action plus efficace. En Suisse, la dose journalière maximale autorisée s'élève à 10 mg. En Amérique du Nord, il existe en effet, outre les 10 mg de donépézil, également une dose maximale de 23 mg par jour. Cette dose se base sur des données qui ont relevé des améliorations des fonctions mentales supplémentaires par rapport à la dose de 10 mg. Cependant les effets gastroentériques secondaires (surtout en début de l'augmentation de la dose) ont nettement augmenté. Une introduction resp. autorisation en Europe et en Suisse n'est pas projetée par l'entreprise Pfizer.

S'appuyant sur des résultats analogiquement positifs avec les doses augmentées de Rivastigmin (étude clinique OPTIMA), la dose d'entretien actuelle en Suisse des patchs Rivastigmin (10 mg) (NOVARTIS) sera complétée par une plus forte dose de 15 mg supplémentaire à partir de l'automne 2013. Mais là aussi, les effets secondaires éventuels et spécialement les effets gastro-intestinaux sont à surveiller étroitement. Ils apparaissent principalement au début de l'augmentation de la dose et disparaissent souvent avec

**FIG. 3** Analyse Kaplan-Meier pour des entrées en EMS et divers traitements contre la démence


Lopez et al., 2009

le temps. Par contre, il est généralement nécessaire d'établir des mesures nutritionnelles avec une alimentation à valeur nutritive élevée (souvent gérable avec des suppléments) afin d'éviter la malnutrition chez la personne démente avec toutes ses conséquences qui en découlent.

Lors de la prescription des inhibiteurs de cholinestérase, on doit non seulement avoir en tête les effets secondaires gastro-intestinaux mais également penser à l'effet rare éventuel de bradycardie (environ une réduction de 10% de la fréquence cardiaque de repos). Un examen clinique ainsi qu'un examen de contrôle ECG sont recommandés après deux semaines de thérapie avec un inhi-

biteur de cholinestérase et des antécédents médicaux de bradycardie. En cas de problèmes cardiaques pendant le traitement avec un inhibiteur de cholinestérase, on peut considérer le mémantine (applicable pour un MMS > 19) comme alternative. Un autre éventuel effet secondaire rare d'une nouvelle thérapie avec des inhibiteurs de cholinestérase est l'aggravation d'une incontinence urinaire existante. Pour résoudre ce problème, un monitoring soigneux de l'incontinence urinaire ainsi que l'évaluation des arguments pour et contre les inhibiteurs de cholinestérase ou l'introduction d'un traitement à la mémantine peuvent apporter des solutions au problème.

## Mémantine

Il est autorisé de prescrire de la mémantine en Suisse, pour autant que le MMS soit entre 3 et 19. elle est donc utilisée lors des stades modérément sévères. A part des améliorations neuropsychologiques classiques, elle possède un effet positif bien documenté en cas de symptômes psychiatriques Plus (comme l'agitation ou l'agression). Ces symptômes s'améliorent avec un traitement de longue durée avec mémantine et se reproduisent moins fréquemment de façon significative. La mémantine est soumise à (comme les inhibiteurs de cholinestérase) une relation dose-effet stricte. C'est ainsi qu'un effet bénéficiaire peut être constaté avec la dose maximale de 20 mg par jour (en augmentant progressivement sur une plus longue durée les doses administrées)

En général, la mémantine est très bien tolérée. Lors de l'étude en vue de la constitution du dossier d'enregistrement, plus de patients du groupe contrôle ont montré des effets secondaires que les patients du groupe de traitement. Tout de même, en cas de symptômes émergents et en association avec le début du traitement par mémantine, il est nécessaire de vérifier si un effet indésirable est à l'origine du symptôme.

CAVE: L'interruption (même temporaire) de la prise des médicaments lors du traitement des démences conduit à une régression cognitive définitive. Laquelle n'est pas réversible même après reprise du traitement.

Les patients et leurs soignants doivent impérativement en être informés pour éviter tout type d'interruptions, même de courte durée, du traitement (p.ex. médicaments oubliés pendant les vacances).

## Traitement combiné: inhibiteurs de cholinestérase en association avec la mémantine

Face aux différents modes d'action des inhibiteurs de cholinestérase et de la mémantine leur combinaison est déjà appliquée dans de nombreux pays (Europe et Amérique) afin de renforcer l'efficacité. De plus, elle est ainsi autorisée par les services de régulation et elle est remboursable. En 2012, l'office fédéral de la santé publique helvétique (OFSP) a refusé une telle demande à cause du manque d'évidence scientifique nécessaire. Cela signifie que la prescription de la combinaison pour un stade de MMS qui se situe entre 10 et 20 est uniquement réalisable en tant que prescription off-label et ne devrait ainsi pas être remboursée par l'assurance maladie de base. Les assurances maladie complémentaires prennent généralement en charge les coûts du traitement combiné. Si cela n'est pas le cas, les coûts (environ 1000.- CHF par année) sont à la charge du patient.

Entre-temps, il existe 4 études prospectives contrôlées-randomisées relatives au traitement combiné (Tariot et al., 2004; Pors-teinsson et al., 2008; Howard et al., 2012; Grossberg et al., 2013), trois d'entre elles étaient positives (l'efficacité est supérieure lors du traitement d'un inhibiteur de cholinestérase associé à la mémantine par rapport à la monothérapie d'un inhibiteur de cholinestérase), une étude a apporté des résultats négatifs. L'étude anglaise négative subventionnée par l'Etat (bien que publié dans N Engl J Med 2012) est très controversée parmi les experts. Après un nombre initial prévu de 800 participants, suite à des critères d'inclusion difficiles, le nombre a été baissé à 430. Finalement inclus dans l'étude étaient seulement 295. D'entre eux 76% ont quitté l'étude d'une manière précoce. Le nombre de patients qui ont quit-

té l'étude d'une manière précoce était significativement plus élevé dans le groupe de patients qui ont reçu un placebo au lieu de la mémantine. Au cours des premiers 30 jours de l'étude, les patients qui ont été traités avec le traitement combiné ont montré des résultats significativement supérieurs en tous points. L'effet additionnel à ce regard du traitement combiné versus la monothérapie a été lentement corrigé vers zéro (avec tous les drop-outs) au cours de l'année. Ainsi les auteurs n'ont pas pu conclure un bénéfice supplémentaire suite au traitement combiné.

Des analyses rétrospectives des cohortes de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et traités avec de thérapies différentes anti-démence (aucune/monothérapie avec un inhibiteur de cholinestérase/thérapie combinée (inhibiteur de cholinestérase +/- mémantine)) ont montré que des patients traités avec la thérapie combinée ont dû être placés dans un EMS d'une manière 3-7 fois moins souvent que ceux recevant la monothérapie (fig. 3). Dans ce contexte, aucune association entre la médication et la durée de vie n'a pu être constatée. Cependant, il est prouvé que la thérapie anti-démence ne prolonge pas la durée de vie.

### Prof. Dr. med. Reto W. Kressig

Universität und Universitäres Zentrum für Altersmedizin Basel  
Felix Platter-Spital, Burgfelderstrasse 101, 4012 Basel  
RetoW.Kressig@fps-basel.ch

### Références peuvent être demandées auprès de l'auteur

#### Message à retenir

- ◆ La thérapie pharmacologique symptomatique de la démence d'Alzheimer n'est qu'une partie de la gestion multifactorielle de la maladie d'Alzheimer
- ◆ Actuellement, il n'y a pas d'objection à l'utilisation des médicaments pour le traitement symptomatique des démences (inhibiteurs de cholinestérase et mémantine)
- ◆ Des effets immédiats cliniquement faibles en début de thérapie passent à l'arrière-plan par rapport aux bénéfices du traitement de longue durée (retard de placement en EMS de plusieurs années, significativement moins de troubles du comportement)
- ◆ Au niveau international, la thérapie combinée (association des inhibiteurs de cholinestérase et mémantine) est le State of the Art de la thérapie contre la démence d'Alzheimer (Alzheimer Association International Conference 2013, Boston). En espérant que dans quelques années, cette thérapie sera remplacée par une thérapie curative modifiant la maladie
- ◆ En Suisse, la thérapie combinée est disponible comme traitement off-label mais n'est toujours pas remboursée par l'assurance maladie de base suite à des limitations