

# Traitement de la maladie d'Alzheimer : de nouvelles données à intégrer

Fadi Massoud, MD, CSPQ, FRCPC



Présenté dans le cadre de la conférence : Les journées de pharmacologie, Université de Montréal, mai 2008

La démence touche actuellement plus de 24 millions de personnes à travers le monde. L'incidence annuelle est de 4,6 millions de cas, ce qui équivaut à un nouveau cas de démence toutes les sept secondes dans le monde! On estime que le nombre d'individus affectés doublera tous les 20 ans. Les coûts associés à cette maladie ont été évalués, en 2005, à 315 milliards de dollars américains dans le monde. La majorité des cas de démence est due à la maladie d'Alzheimer (MA) avec ou sans contribution vasculaire.

Cet article a pour objectif de faire une mise à jour du traitement de la MA en intégrant les données du dernier Consensus canadien sur le diagnostic et le traitement de la démence.

## L'approche non pharmacologique

L'approche non pharmacologique de la MA, qui est tout aussi importante que l'approche pharmacologique, est résumée au tableau 1.

## L'approche pharmacologique

### La prévention vasculaire

La majorité des facteurs de risque vasculaires sont aussi des facteurs de risque de MA. Cela suggère que la prévention des facteurs de risque vasculaires pourrait avoir un rôle dans la prévention des déficits cognitifs.

En effet, en prévention primaire, deux études démontrent que le traitement de l'hypertension réduit l'incidence de démence. Les données sont plus décevantes pour les autres facteurs de risque vasculaires. Une étude récente suggère que le contrôle des facteurs de risque vasculaires chez les

Tableau 1

### Approches non pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer (Consensus canadien sur le diagnostic et le traitement de la démence 2006)

- Annonce du diagnostic
- Référence aux ressources communautaires appropriées
- Évaluation et assurance de la sécurité à domicile
- Évaluation de la conduite automobile
- Dispositions médico-légales (testament, procuration, mandat en cas d'incapacité)
- Optimisation de la prise en charge des comorbidités
- Rationalisation des médicaments (attention aux psychotropes et anticholinergiques)
- Adaptation des objectifs de traitement des comorbidités aux stades de la maladie

**Dr Massoud** est interniste-gériatre, professeur adjoint de clinique au Département de médecine de l'Université de Montréal et directeur scientifique de la Clinique de mémoire du CHUM, Hôpital Notre-Dame, service de gériatrie.

**Tableau 2**

**Résumé des bénéfices avec les inhibiteurs de la cholinestérase dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée**

**Fonctions cognitives (ex. : mémoire, planification, organisation)**

- Amélioration maximale à trois mois
- Croisement de la ligne de base entre 9 et 12 mois

**Impression globale de réponse (selon l'aidant naturel et le médecin)**

- Amélioration maximale à trois mois
- Croisement de la ligne de base autour de six mois

**Autonomie fonctionnelle**

- Stabilisation pour 6 à 12 mois
- Pas de réversibilité (ou rarement) pour les activités de la vie domestique perdues

**Comportement (ex. : apathie, anxiété, agitation, hallucinations)**

- Retard dans l'apparition des symptômes dans le stade léger
- Amélioration de certains symptômes dans les stades modérés à sévères

patients avec MA (prévention « tertiaire ») est associé à un ralentissement de la progression des déficits.

**Les traitements symptomatiques**

*Les ChEI*

Il n'y a actuellement aucun médicament disponible pour modifier l'évolution de la MA. Les traitements symptomatiques incluent les inhibiteurs de la cholinestérase (ChEI) et la mémantine et représentent, selon le dernier consensus canadien, le traitement standard de la MA.

Les ChEI agissent en inhibant l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine dont le déficit est responsable des symptômes dans la MA. Il y a trois représentants de cette classe médicamenteuse sur le marché canadien, le donépézil, la rivastigmine et la galantamine. En terme d'efficacité, plus d'une trentaine d'études à répartition aléatoire et contrôlées concordantes démontrent un bénéfice avec ces traitements dans la MA légère à modérée (tableau 2). Les données pharmacoéconomiques sont nettement moins abondantes et demeurent controversées mais suggèrent possiblement une diminution de la charge des aidants, un retard de l'institutionnalisation ainsi qu'une réduction des coûts associés à la maladie. Des études dans la MA sévère démontrent aussi un certain bénéfice des ChEI, quoique le donépézil soit le seul approuvé officiellement dans ce contexte par Santé Canada.

Dans la MA avec contribution vasculaire (communément appelée « démence mixte »), la cause probablement la plus fréquente de démence, le consensus canadien propose la galantamine comme traitement de première ligne à la lumière de la littérature existante. Il en est de même pour le donépézil dans la démence vasculaire. Finalement, dans la démence à corps de Lewy et la démence associée à la maladie de Parkinson, les données les plus probantes sont avec la rivastigmine, ce qui en fait le traitement de choix pour ces maladies. La forme transdermique de la rivastigmine est actuellement disponible au Québec.

De façon générale, les ChEI sont bien tolérés quand ils sont débutés à petite dose et graduellement titrés à la hausse, par la suite. Les recommandations du dernier consensus canadien clarifient l'utilisation de ces agents dans la MA (tableaux 3 et 4).

*La mémantine*

La mémantine est un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) à glutamate. La littérature récente démontre des bénéfices de la mémantine seule ou en association à un ChEI dans la MA modérée à sévère

Tableau 3

### Quelques recommandations pharmacologiques sur le traitement de la démence (Consensus canadien sur le diagnostic et le traitement de la démence)

- Les trois inhibiteurs de la cholinestérase (ChEI) disponibles au Canada sont efficaces dans la MA légère à modérée et sont tous des options thérapeutiques viables.
- Les patients présentant une MA modérée à sévère peuvent être traités à l'aide d'un inhibiteur de la cholinestérase, de la mémantine ou des deux. Les bienfaits escomptés incluent une modeste amélioration de la cognition, des capacités fonctionnelles et du comportement et/ou un ralentissement du déclin.
- En cas de nausées/vomissements avec les ChEI, il est recommandé de réévaluer la conformité au traitement, de modifier l'administration (ex. : horaire), de réduire la dose et d'utiliser prudemment des anti-nauséux.
- La substitution entre ChEI est sécuritaire. L'indication et la synchronisation sont basées sur le jugement du médecin après une discussion avec le patient et son aidant.
- La substitution d'un ChEI à la mémantine est sécuritaire dans la MA modérée à sévère. L'indication, la synchronisation et les modalités de substitution sont basées sur le jugement du médecin après une discussion avec le patient et son aidant.

Tableau 4

### Indications de suspendre le traitement pharmacologique de la démence (Consensus canadien sur le diagnostic et le traitement de la démence)

- Le patient ou son aidant décident d'arrêter le traitement.
- Le patient refuse de prendre les médicaments.
- Le patient ne se conforme pas au traitement pharmacologique.
- L'absence de réponse thérapeutique après une tentative de durée raisonnable.
- Des effets secondaires intolérables.
- Des comorbidités rendant la poursuite du traitement risquée (arythmie cardiaque non traitée) ou futile (maladie terminale).
- Une démence à un stade où il n'y a plus de bénéfice au traitement.

NB : Après l'arrêt du traitement, les patients devraient être suivis de près, et s'il y a évidence de détérioration cognitive, fonctionnelle ou comportementale, la reprise du traitement devrait être considérée.

(Mini Mental de Folstein entre 3 et 14). Elle est habituellement bien tolérée, et les effets secondaires les plus communément rapportés sont la confusion, l'insomnie et la céphalée.

## Les objectifs de traitement

La MA est une maladie neurodégénérative progressive. Les objectifs de traitement doivent donc être réalistes et adaptés à cette réalité, surtout en l'absence de traitements modifiant l'évolution de la maladie. Sur le plan « quantitatif », les objectifs visés sont une stabilisation, un ralentissement de la progression, une amélioration modeste et, plus rarement, une amélioration significative des symptômes cliniques (figure 1). Sur le plan « qualitatif », le suivi des patients nécessite une évaluation

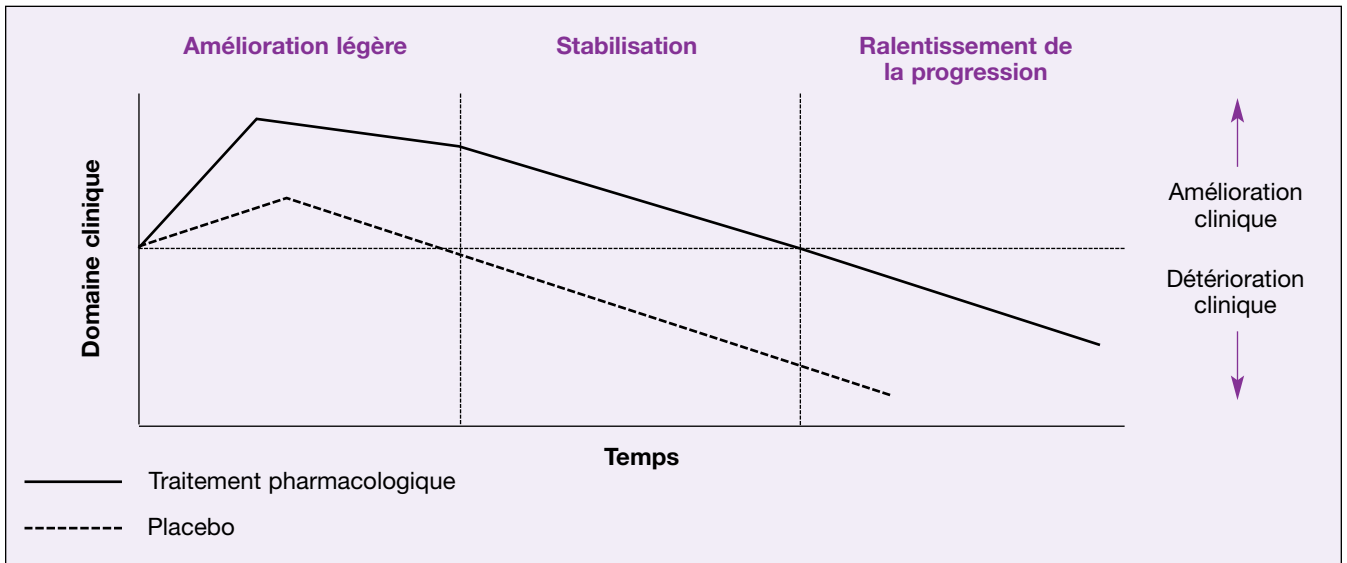


Figure 1. Traitement pharmacologique de la démence – Objectifs de traitement

**Bibliographie**

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et coll: Global Prevalence of Dementia: A Delphi Consensus Study. *Lancet* 2005; 366:2112-7.
2. Wimo A, Winblad B, Jönsson L: An Estimate of the Total Worldwide Societal Cost of Dementia in 2005. *Alzheimer's & Dementia* 2007; 3:81-91.
3. Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia, 2006. *Alzheimer's & Dementia* 2007; 3:262-440.
4. Patterson C, Feightner J, Garcia A, et coll: General Risk Factors for Dementia: A Systematic Evidence Review. *Alzheimer's & Dementia* 2007; 3:341-47.
5. Patterson C, Feightner J, Garcia A, et coll: Primary Prevention of Dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2007; 3:348-54.
6. Deschaintre Y, Capele C, Richard F, et coll: Vascular Risk Factors Treatment May Slow Dementia Progression. *Alzheimer's & Dementia* 2007; 3(suppl 2):S193-4.
7. Hogan DB, Bailey P, Carswell A, et col: Management of Mild to Moderate Alzheimer's Disease and Dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2007; 3:355-84.
8. Herrmann N, Gauthier S: Clinical Practice Guidelines for Severe Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia* 2007; 3:385-97.
9. Gauthier S: Advances in the Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease. *Can Med Assoc J* 2002; 166:616-23.
10. Massoud F: Maladie d'Alzheimer – Mise à jour en 2007. *Can Fam Physician* 2007; 53:50-4.

de la réponse clinique dans les domaines cliniques affectés par la maladie, soit les fonctions cognitives, l'autonomie fonctionnelle et le comportement. Ce suivi est facilité par l'utilisation d'échelles de mesures objectives et standardisées et surtout par le questionnaire d'un aidant fiable.

**Bref...**

La MA est une maladie importante par sa fréquence et ses répercussions cliniques, humaines et socio-économiques. Les ChEI et la mémantine représentent actuellement le traitement standard de la MA. Leurs bénéfices sont modestes mais constants, identifiables, quantifiables et reproductibles. Leurs bénéfices s'étendent des stades légers à sévères de la maladie. Les médecins devraient donc demeurer vigilants quant au diagnostic précoce et au suivi des patients atteints de cette maladie. **C**

**À retenir**

- La maladie d'Alzheimer est une maladie de plus en plus fréquente.
- Les inhibiteurs de la cholinestérase et la mémantine représentent actuellement les traitements pharmacologiques standards de cette maladie.
- Les bénéfices escomptés du traitement pharmacologique sont la stabilisation, le ralentissement de la progression, l'amélioration modeste et, plus rarement, l'amélioration significative des symptômes cliniques.
- Les données du dernier Consensus canadien sur le diagnostic et le traitement de la démence clarifient et facilitent l'utilisation des agents pharmacologiques dans la maladie d'Alzheimer.