

## Le point sur l'utilisation actuelle des traitements dans la maladie d'Alzheimer

---

JM Michel Colmar  
Ch Girtanner Saint-Étienne
APHJPA Janvier 2010

### Alzheimer's Disease: Natural History

Source Medscape

**Gérer concomitamment plusieurs aspects :**

- comportemental et affectif
- dépendance AVQ
- cognitif et communication
- environnement

**Hétérogénéité des troubles et de leur évolutivité**

Braak. Acta neuropathologica, 1991, 82: 239

### Plusieurs volets dans la prise en charge médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer:

**Médicaments agissant sur**

- les déficits cognitifs et fonctionnels
- les troubles du comportement et de l'humeur
- les pathologies associées

**Attention à la iatrogénie (atropiniques, sédatifs...)**

### Les médicaments agissant sur les déficits cognitifs et fonctionnels

Année de commercialisation	1994	1997	1998	2001	2003
Molécule	Tacrine (Cognex*)	Donépézil (Aricept*)	Rivastigmine (Exelon*)	Galantamine (Rémintyl*)	Mémantine (Ebixa*)
Indication	MA légère à modérée	MA légère à modérée	MA légère à modérée	MA légère à modérée	MA modérée à sévère

La prescription initiale et renouvellement doit être faite par un neurologue, gériatre ou psychiatre .

### Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

**Restaurer ou améliorer la transmission cholinergique cérébrale**

**Traitements symptomatiques**

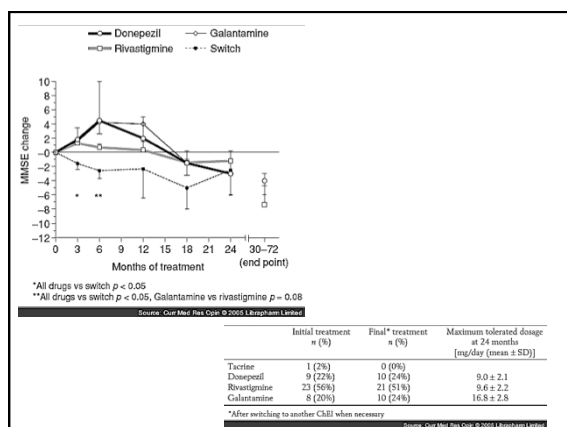
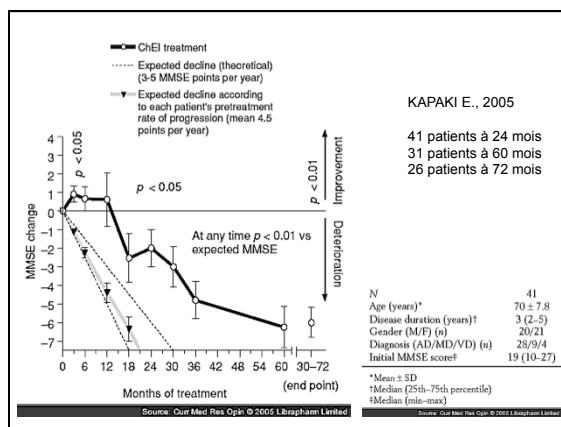
**Action sur la progression de la maladie ?**

**Réduction de la toxicité de la progression de la protéine AB par des dérivés cholinergiques dans des cultures neuronales (Nitsch 1996)**

**Ralentissement de la vitesse d'atrophie hippocampique par le donépézil ? (Mayo Clin Health Lett. 2006)**

Molécules	Tacrine	Donépézil	Rivastigmine	Galantamine
Caractéristiques				
Mécanisme de l'inhibition	réversible allostérique	réversible mixte compétitif/non-compétitif	pseudo-irréversible non-compétitif	réversible compétitif
Durée de l'inhibition enz.	courte	courte	intermédiaire	courte
Nb administration par jour	4	1	2 (gélules) 1 (patch)	2 1 (forme LP)
½ vie plasmatique	5-7 h	70-80 h	0,6-2 h (gel)	6 h (non LP)
Biodisponibilité	17-37	100	40 (gél)	85 (non LP)
Ajustement poso.	oui	non ?	oui	oui
% patients arrêtant le TTT (effets indésirables)	17	5-13	25 (gél)	6-21
Interactions cytochromes P450	oui	oui	non	oui
Surveillance enz hépatiques	oui	non	non	non

Bentué-Ferrer D Revue Gériatrie 2007; 5



### Impact des IACH sur les troubles du comportement

Impact du donépézil (Gauthier S, 2002)

390 patients (groupe donépézil: 144, groupe placebo: 146) durée 24 semaines

Scores NPI 12 item à T0 similaires dans les 2 groupes  
Apathie: 67% Cpt moteur aberrant: 53% Symptômes dépressifs: 52%  
Anxiété: 49% Agressivité: 45%

Bénéfices significatifs du donépézil à la 24<sup>ème</sup> semaine sur l'anxiété, les symptômes dépressifs et l'irritabilité (p < 0,05)

Sous groupe patients ne recevant pas de psychotropes à T0: amélioration significative du score global NPI (p < 0,05)

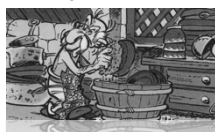
### Effets des IACH sur les actes de la vie quotidienne

Efficacité du donépézil sur le maintien des AVQ chez les patients au stade modéré à sévère et l'impact sur l'épuisement des aidants (Feldman H & Gauthier S, 2003)

Étude sur 24 semaines donépézil (n = 144) vs placebo (n = 146)

Déclin plus lent de l'autonomie dans le groupe donépézil IADL (p < 0,0001), Physical Self Maintenance Scale (p < 0,0015)

Amélioration du score Caregiver Stress Scale (p < 0,005) dans le groupe donépézil sauf pour les items compétence et gestion du stress



### Profil des effets secondaires

Drug	Nausea	Diarrhea	Vomiting	Abdominal pain	Weight loss	Fatigue	Insomnia/anxiety
Donepezil	11-24%	13-18%	6-16%	10%	19%	8%	9-18%
Rivastigmine	20-50%	17%	16-34%	12%	21-24%	10%	NR
Galantamine	16-37%	5-12%	9-20%	6-11%	6-12%	NR	NR

\*NR, not reported.

†Adapted from Davis et al.68 Farlow et al.69 Knapp et al.70 Koopman et al.71 Winbold et al.3 Mohs et al.76 Gelmanocher et al.78 Cummings et al.79 Corey-Bloom et al.80

Source: South Med J © 2005 Lippincott Williams & Wilkins

Méta-analyse essais randomisés vs placebo

Effets indésirables les plus fréquents concernent l'appareil digestif (diarrhées, nausées, vomissements), cardiovasculaire (syncopes, bradycardies, blocs sino-auriculaires et auriculoventriculaires: rares), neuropsychiatrique (agitation, crises convulsives généralisées, apparition de symptômes extrapyramidaux induits ou exacerbés par le médicament, fatigue, crampes musculaires, insomnies avec cauchemars, céphalées, vertiges).

Attention à l'utilisation concomitante de médicaments (anticholinergiques, Bbloquants...) et aux interactions médicamenteuses

**« Un traitement spécifique de la démence est associé à une prise en charge à domicile supérieure de 20 mois par rapport aux malades non traités »**  
 Étude PIXEL: qualité de vie des malades (569) et des aidants, Poitiers-Limoges-Bobigny 2003

Résultats non retrouvés dans l'étude AD2000 donépézil vs placebo  
 Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer disease: randomised double-blind trial.  
 The Lancet. 2004; 363: 2105-15

Number at risk	Donepezil	Placebo
0	282	283
1	212	209
2	134	135
3	57	60
4	1	0
5	0	0

Figure 2: Entry to Institutional care

**Influence des IACHé sur le taux d'institutionnalisation**

Time Point	Treatment (%)	No Treatment (%)
After 2 yrs	1%	11%
After 3 yrs	11%	50%

Lopez et al, 2005

**La place des IACH au stade avancé de la maladie d'Alzheimer**

Des études versus placebo:

- réduction du déclin des fonctions cognitives et des troubles du comportement (apathie et humeur), amélioration de la communication, meilleure adaptation à l'environnement
- entrée en institution plus tardive

Dans notre expérience: poursuite des Iach au stade avancé sous réserve:

- d'une bonne observance (environnement favorable)
- de l'absence d'effet indésirable
- que nous nous trouvons pas dans une situation où un tel traitement n'aurait aucun sens (démarche de soins palliatif, comorbidités sévères, oppositionisme...)

**Traitement modulateur des récepteurs glutamatergiques N-méthyl-D-aspartate**

Limite la suractivité des neurones glutamatergiques qui intervient dans les mécanismes d'excitotoxicité et de mort neuronale

Précautions d'emploi: insuffisance rénale

Effets indésirables peu fréquents: hallucinations +/-, sensations vertigineuses, céphalées

Adapted from Parsons CG et al. Neuropharmacology. 1999; 38:735

**Impact de la mémantine dans la maladie d'Alzheimer**

Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo, durée 6 mois  
 252 patients aux stades modérément sévère et sévère (MMSE entre 14 et 3)

Évaluation: AD Cooperative Study-ADLsev, SIB, CIBIC-Plus

Bénéfices significatifs dans les domaines cognitif, comportemental et fonctionnel parmi les 126 patients sous mémantine

	Placebo	Mémantine
Agitation	32%	18%
Sorties d'étude	33%	23%

SIB: P<0,001  
 ADCS-ADL: P=0,003  
 CIBIC-Plus: P=0,02

Reisberg B, Doody R, Stoffler A et Col  
 Memantine in moderate to severe AD  
 N Engl J Med, 2003; 348: 1333-1341

**L'efficacité dans le domaine cognitif (score SIB)**

Étude Reisberg: multicentrique, randomisée en double aveugle mémantine vs placebo

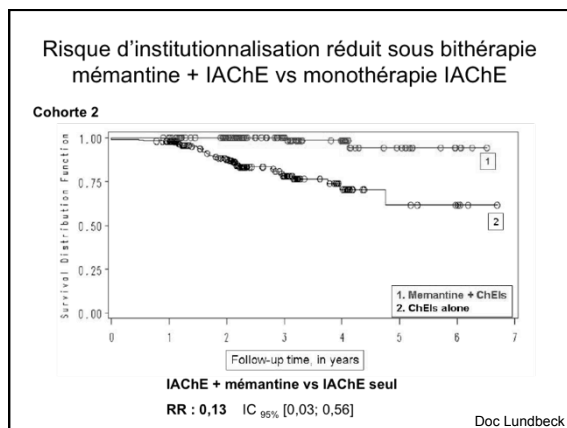
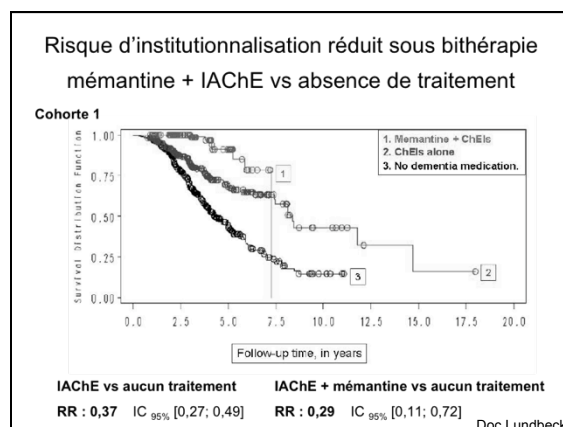
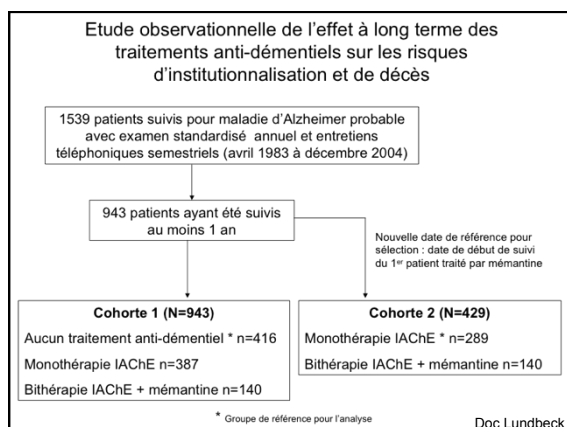
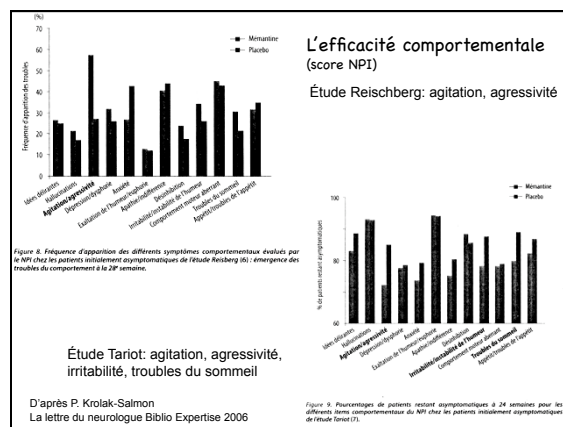
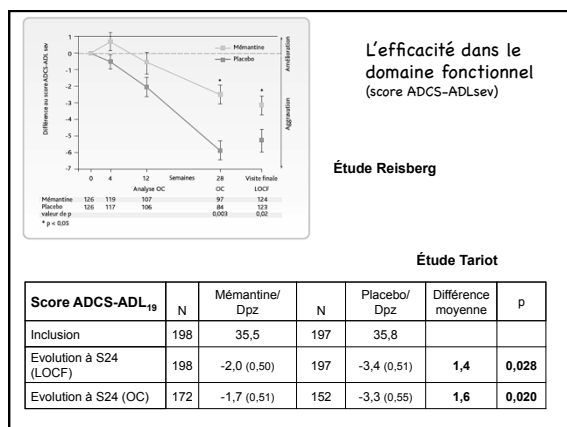
n = 252, âge moyen: 76 ans (+/- 8)  
 Score MMSE moyen: 7,9 (+/- 3,64)

Figure 1. Étude Reisberg: variation du score SIB à 24 semaines par rapport à l'état initial(3).

Étude Tariot: multicentrique, randomisée en double aveugle mémantine vs placebo chez des patients traités par donépézil depuis plus de 6 mois

n = 404, âge moyen: 75,5 ans  
 Score MMSE moyen: 10,2 (+/- 2,98)

Figure 2. Étude Tariot: variation du score SIB à 24 semaines par rapport à l'état initial(3).



### Traitements: les critiques

**Rapport de la Cour des comptes (2003):**  
« médicaments onéreux et d'intérêt limité »

**National Institute for Health and Clinical Excellence (Nice, 2006):** « efficacité très modeste, coût élevé, remboursement en question »

**Revue Prescrire (2008):**  
« efficacité modeste, effets indésirables parfois graves voire mortels (cardio-vasculaires), nombreuses interactions médicamenteuses »  
« il faut se demander si leur prescription est réellement utile au patient », « réévaluation à la baisse de l'ASMR »

**AD2000 Collaborative Group (Birmingham):**  
Étude randomisée en double aveugle donépézil contre placebo (cohorte de 565 patients) sur une période allant jusqu'à 3 ans  
Critère principal d'évaluation: entrée en institution et progression du handicap (AVQ)

**Résultats:**

- Amélioration tests de cognition (MMSE) pendant 2 ans
- Pas de différence significative sur les symptômes comportementaux et psychologiques, les coûts de prise en charge, le temps passé pour les soins et le délai d'entrée en institution.

« Quel est le bien fondé de ce type de traitement ? » Pr R. Gray (AD2000)

« Incompatibilité des résultats avec ceux des études observationnelles sponsorisées par les laboratoires » Dr L. Schneider (Université Californie du Sud)

Long-term donépézil treatment in 565 patients with Alzheimer disease: randomised double-blind trial.  
The Lancet. 2004; 363: 2105-15

### La réévaluation des médicaments anti-Alzheimer Synthèse de la commission de transparence de l'HAS (juin 2007)

**Recherche bibliographique**

**Méta-analyses Cochrane**

Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25; (1): CD005593

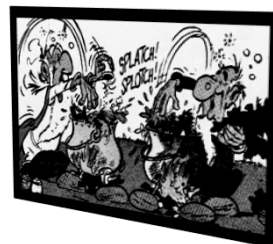
**Groupe de 14 experts: généralistes, neurologues, gériatres, psychiatres, pharmacologues, épidémiologistes, médecin biostatisticien**

#### Conclusions

- L'utilisation des ces traitements reste empirique
- L'appréciation du SMR (intérêt clinique en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique) reste importante
- L'appréciation de l'amélioration du SMR (ASMR) (progrès thérapeutique apporté) est mineure dans le cadre de la PEC de la maladie

### Synthèse des recommandations professionnelles HAS, mars 2008

**Volet sur les traitements médicamenteux spécifiques**



#### Instauration d'un traitement spécifique:

« Quels que soient l'âge et le stade de la maladie (hormis le stade très sévère, MMSE < 2), un traitement spécifique doit être envisagé lorsque le diagnostic a été annoncé, en prenant en compte le rapport bénéfice risque »

« Discuter avec le patient et l'accompagnant de l'attente de l'effet raisonnable des effets du traitement et d'éventuels effets indésirables »

« L'instauration ne peut se faire que par les neurologues, gériatres et psychiatres »

« Peu d'arguments pour instaurer une bithérapie (résultats contradictoires dans la littérature) »

« Un ECG est recommandé avant la prescription d'un IACh chez des patients ayant des antécédents cardiaques, bradycardes ou sous traitement bradycardisant (Bbloquants, amiodarone...) »

« Surveillance et observance doivent être assurées. Recours à un professionnel de santé chez les personnes isolées »

« Augmentation progressive des doses. Réévaluation de la tolérance à un mois »

« Si intolérance ou impossibilité d'atteindre les doses maximales recommandées: possibilité de switch IACh par un autre IACh dans les formes légères à modérément sévères ou IACh par la mémantine dans les formes modérées à sévères »

« Si déclin cognitif rapide (perte > 3 pts/an au MMSE): rechercher une comorbidité, une douleur, une cause iatrogène, un changement d'environnement ou un syndrome dépressif »

« Ne pas arrêter les traitements sur les seuls critères de score MMSE, d'âge ou d'entrée en institution. Arrêt si intolérance malgré l'adaptation thérapeutique, absence d'interaction avec le patient. Réflexion au cas par cas en tenant compte du contexte »

### Autres états démentiels:

#### Indications:

- Coexistence d'une maladie d'Alzheimer et de lésions vasculaires (IACH et mémantine)
- Démence avec corps de Lewy et démence associée à la maladie de Parkinson (rivastigmine)
- Atrophie corticale postérieure

#### Non indications:

- Démence vasculaire pure
- Dégénérescences lobaires fronto-temporales
- Maladie de Creutzfeld-Jakob

### Les médicaments « anti-Alzheimer » en 2010

#### Traitements symptomatiques

Caractère structurant des médicaments qui ont facilité la mise en place des réseaux autour des malades

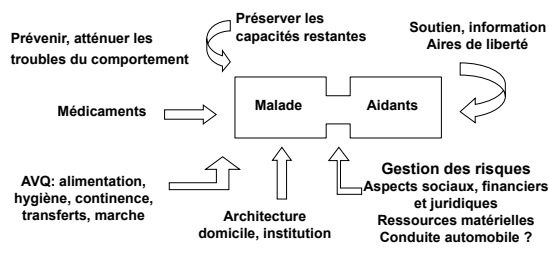
Pas d'indicateurs fiables pour quantifier l'action sur les troubles cognitifs, d'où les polémiques et les malentendus. Ne faudrait-il pas aussi prendre en compte d'autres fonctions cognitives (exécutives...), tenir compte de critères liés à l'aidant ?

Utiliser un indicateur unique (MMSE) est une aberration

Intérêt dans les troubles du comportement

### Nécessité d'un projet de soins et d'une prise en charge globale en tenant compte du caractère évolutif de la maladie

(malade, professionnels de santé, acteurs sociaux, associations, famille...)



### Autre traitement symptomatique ?

**Dimebon:** stabilisateur de la dépolarisation des mitochondries, supposé améliorer la fonction neuronale et sa survie, à court et long terme.

Essayé dans un essai en double aveugle contre placebo d'un an, comme traitement symptomatique de la MA (Ferris *et al*, New York ; Doody *et al*, Houston, AAN 2008).

Bénéfice sur: cognition, activités instrumentales et charge de l'aidant dans une étude de phase II.

### Effet du Dimebon à 1 an

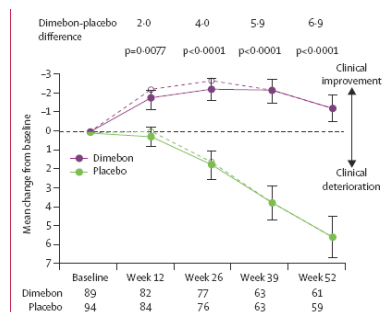


Figure 5: The mean change in the ADAS-cog from baseline to week 52, with use of an observed case analysis

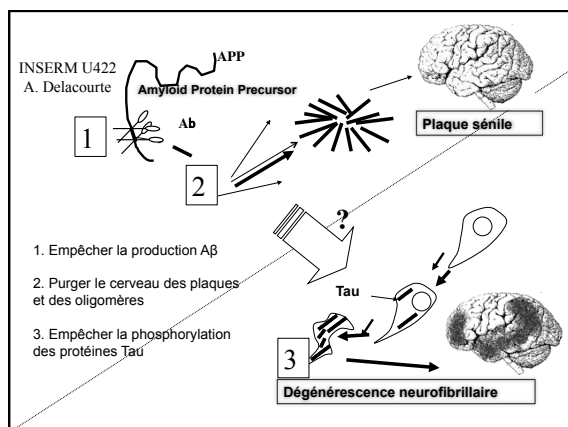
### Avenir : les traitements étiologiques?

#### Nombreux essais en phases 2 et 3

- Empêcher la synthèse d'Aβ
- Inhibiteurs des γ secrétases
- Modulateurs des γ secrétases



- Interférer avec la cascade amyloïde
- Vaccins et immunoglobulines ?
- Empêcher la phosphorylation de tau



**Vaccination anti-Ab dans la MA (Elan 201)**

Etude sur 2 ans Six injections IM d'Ab synthétique  
372 patients de 50 à 85 ans (4 traités pour 1 placebo)

Arrêt après 2 injections en moyenne car survenue de 18 méningo-encéphalites, environ 40 jours après le début du traitement → 6% des sujets traités.

**Effets de la vaccination contre Ab:**

- Elimine la protéine Ab du cerveau
- Pas d'effets délétères (encéphalite...) à long terme
- Maintien des Ac quand ils existent
- Réduction du déclin fonctionnel et de la dépendance
- Tendance à une moindre détérioration de la mémoire

**Immunothérapie passive**

Administration directe d'anticorps

L'utilisation d'anticorps A  $\beta$  monoclonaux (AAB-001 ou bapineuzumab) débute une phase 3.

Mais risque potentiel d'oedèmes vasogéniques .

**Empêcher la phosphorylation de tau**

Le méthylthionium (Rember\*), ciblant pour la première fois la protéine Tau, a donné lieu à une étude de phase II

Au total, 321 patients atteints d'une forme légère ou modérée de MA ont été divisés en quatre groupes (10 mg, 30 mg, 60 mg de Rember\* ou placebo).

**Prise de 60 mg/j vs placebo:**

à 19 mois: état neurologique et fonctions cognitives stables contrairement à ceux qui étaient sous placebo

Méthylthionium = bleu de méthylène

Lithium ?

**Les espoirs**

Arrêter l'évolution de la maladie ? (CF SIDA)

Essais en phase préclinique: 16

Essais en phase 1: 15

Essais en phase 2: 24

Essais en phase 3: 4

**Les souris retrouvent la mémoire grâce au portable**

Après avoir été soupçonnées de provoquer des tumeurs au cerveau, les téléphones portables ont révélé des vertus thérapeutiques miraculeuses pour prévenir le malade d'Alzheimer ou la faire régresser chez les souris, selon des travaux récents aux Etats-Unis.

Des découvertes étonnantes !  
DNA janvier 2010

**Les espoirs « déçus »**

Les hypocholestérolémiants (statines)

Les oestrogènes

Les anti-inflammatoires: effet protecteur avant l'installation de la maladie ?

Hypothèse non vérifiée par les études de prévention primaire

Anti-oxydants, vitamine E, chélateurs...