



Traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer et de la démence mixte

Marie-Claude Breton

- Aucun

Dr Claude Patry

- Conférencier, comités aviseurs : Pfizer, Novartis, Lundbeck, Janssen
- Essais cliniques phase II-III : Pfizer, Roche, Lundbeck

TRAITEMENT ?

CURATIF ?

Psychosocial

Dé-prescription > prescription

Symptomatique

Antidépresseurs/neuroleptiques/bz/iache/IR nmda

TRAITEMENT ?

Prévention

TRAITEMENT ?

PRÉVENTION DE LA DÉMENCE

12 FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES ET LEURS MOYENS DE PRÉVENTION

DEMENTIA PREVENTION,
INTERVENTION, AND CARE: 2020
REPORT OF THE LANCET
COMMISSION

Document synthèse préparé par :
Robert Jr Laforce, M.D., Ph.D.
Manica Lavoie, Ph.D., M.Sc., Orthophoniste
Nancy Cyr, Inf., B.Sc.
Alexis Brien Racicot, Etudiant en médecine
Marie-Frédérique Paré, Etudiante en médecine

1. CONSOMMATION EXCESSIVE D'ALCOOL

Boire plus de 21 consommations par semaine augmente le risque de développer une démence. Il est donc conseillé de limiter sa consommation d'alcool au minimum.

2. TABAC

Parmi les multiples conséquences néfastes de la cigarette sur la santé, les troubles neurocognitifs ne sont pas à négliger. En effet, le tabagisme augmente considérablement le risque de développer une démence. Il n'est jamais trop tard pour cesser la cigarette. Votre pharmacien ou médecin de famille saura vous guider dans ce processus. Des sites Internet comme « J'arrête, j'y gagne » sont également d'excellents outils.

3. OBÉSITÉ

La progression de l'obésité, notamment chez les personnes âgées, est préoccupante, car elle entraîne un risque plus élevé de développer une démence. De saines habitudes de vie comme l'activité physique et l'alimentation équilibrée sont donc à préconiser.

4. HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'hypertension artérielle soutenue et non traitée, notamment chez les plus de 40 ans, augmente le risque de démence. Dès l'âge de 40 ans, il devient donc important de surveiller sa pression artérielle à l'aide d'un tensiomètre homologué par Hypertension Canada et d'aviser son médecin de famille si la pression artérielle systolique est constamment supérieure ou égale à 130mmHg. Votre médecin saura vous faire les recommandations appropriées.

5. POLLUTION

De récentes études démontrent l'existence d'un lien direct entre la pollution de l'air ambiant et le développement d'une démence. L'amélioration de la qualité de l'air dépend grandement des politiques de développement durable ainsi que des gestes écologiques posés au quotidien par les citoyens. Il est possible, par ailleurs, de diminuer les risques liés aux polluants de l'air en évitant toute exposition à la fumée secondaire du tabac.

6. BLESSURE À LA TÊTE

Les traumatismes crâniens répétés (tels que les commotions cérébrales) augmentent de façon considérable le risque de démence. La prévention des blessures à la tête passe notamment par le port du casque dans les activités à risque telles que le ski alpin, le cyclisme, le hockey, le VTT, la motocyclette, etc.

7. INACTIVITÉ PHYSIQUE

Les études sont claires quant aux bienfaits de l'activité physique sur le développement neurocognitif. Un mode de vie actif est donc à privilégier afin de réduire les risques de démence.

PRÉVENTION DE LA DÉMENCE

12 FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES ET
LEURS MOYENS DE PRÉVENTION

**DEMENTIA PREVENTION,
INTERVENTION, AND CARE: 2020
REPORT OF THE LANCET
COMMISSION**

Document synthèse préparé par :

Robert Jr Laforce, M.D., Ph.D.

Monica Lavoie, Ph.D., M.Sc., Orthophoniste

Nancy Cyr, Inf., B.Sc.

Alexis Brien Racicot, Étudiant en médecine

Marie-Frédérique Paré, Étudiante en médecine

1. CONSOMMATION EXCESSIVE D'ALCOOL

Boire plus de 21 consommations par semaine augmente le risque de développer une démence. Il est donc conseillé de limiter sa consommation d'alcool au minimum.

2. TABAC

Parmi les multiples conséquences néfastes de la cigarette sur la santé, les troubles neurocognitifs ne sont pas à négliger. En effet, le tabagisme augmente considérablement le risque de développer une démence. Il n'est jamais trop tard pour cesser la cigarette. Votre pharmacien ou médecin de famille saura vous guider dans ce processus. Des sites Internet comme « J'arrête, j'y gagne » sont également d'excellents outils.

1. CONSOMMATION EXCESSIVE D'ALCOOL

Boire plus de 21 consommations par semaine augmente le risque de développer une démence. Il est donc conseillé de limiter sa consommation d'alcool au minimum.

2. TABAC

Parmi les multiples conséquences néfastes de la cigarette sur la santé, les troubles neurocognitifs ne sont pas à négliger. En effet, le tabagisme augmente considérablement le risque de développer une démence. Il n'est jamais trop tard pour cesser la cigarette. Votre pharmacien ou médecin de famille saura vous guider dans ce processus. Des sites Internet comme « J'arrête, j'y gagne » sont également d'excellents outils.

3 . O B É S I T É

La progression de l'obésité, notamment chez les personnes âgées, est préoccupante, car elle entraîne un risque plus élevé de développer une démence. De saines habitudes de vie comme l'activité physique et l'alimentation équilibrée sont donc à préconiser.

4. HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'hypertension artérielle soutenue et non traitée, notamment chez les plus de 40 ans, augmente le risque de démence. Dès l'âge de 40 ans, il devient donc important de surveiller sa pression artérielle à l'aide d'un tensiomètre homologué par Hypertension Canada et d'aviser son médecin de famille si la pression artérielle systolique est constamment supérieure ou égale à 130mmHg. Votre médecin saura vous faire les recommandations appropriées.

5. POLLUTION

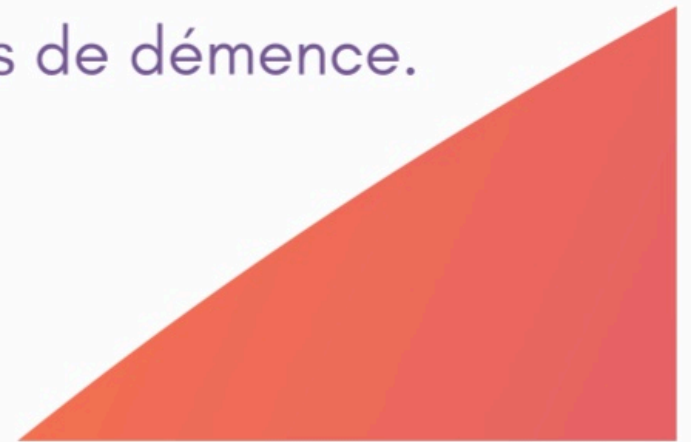
De récentes études démontrent l'existence d'un lien direct entre la pollution de l'air ambiant et le développement d'une démence. L'amélioration de la qualité de l'air dépend grandement des politiques de développement durable ainsi que des gestes écologiques posés au quotidien par les citoyens. Il est possible, par ailleurs, de diminuer les risques liés aux polluants de l'air en évitant toute exposition à la fumée secondaire du tabac.

6. BLESSURE À LA TÊTE

Les traumatismes crâniens répétés (tels que les commotions cérébrales) augmentent de façon considérable le risque de démence. La prévention

7. INACTIVITÉ PHYSIQUE

Les études sont claires quant aux bienfaits de l'activité physique sur le développement neurocognitif. Un mode de vie actif est donc à privilégier afin de réduire les risques de démence.



8. PROBLÈME AUDITIF

Seules les pertes auditives qui ne sont pas corrigées par un appareil augmentent les risques de démence. Il est donc important de consulter votre médecin de famille si vous suspectez une diminution de votre audition afin que celui-ci puisse vous prescrire des appareils auditifs selon vos besoins. S'exposer le moins possible aux bruits excessifs est également un bon moyen de prévention.

9. DÉPRESSION

La dépression et la démence sont intimement liées. En effet, un épisode dépressif peut augmenter le risque de démence. Comme personne n'est complètement à l'abri d'une dépression, il est important d'aller chercher l'aide nécessaire auprès d'un professionnel de la santé le plus tôt possible. Adopter ou maintenir de saines habitudes de vie, avoir un bon réseau social et savoir reconnaître les premiers symptômes de dépression sont des facteurs de protection importants.

10. FAIBLE NIVEAU D'ÉDUCATION ET DE STIMULATION

11. RARETÉ DES CONTACTS SOCIAUX

En favorisant le développement cognitif, les contacts sociaux réduisent les risques de développer une démence. Ainsi, plus les contacts sociaux sont fréquents, plus les risques de développer un trouble neurocognitif diminuent. Il est donc avantageux d'investir dans les relations interpersonnelles en plus d'accepter d'élargir son réseau social.

12. DIABÈTE

Le diabète est associé à une augmentation du risque de développer une démence. Ce facteur de risque augmente avec la durée et la sévérité du diabète. Il est donc recommandé d'opter pour une alimentation variée et équilibrée, d'être physiquement actif et de surveiller les symptômes du diabète tels qu'un plus grand appétit, une soif constante et une envie d'uriner plus fréquente.

STATISTIQUES ET FAITS

- La modification de ces 12 facteurs de risque pourrait prévenir ou retarder jusqu'à 40 % des

STATISTIQUES ET FAITS

- La modification de ces 12 facteurs de risque pourrait prévenir ou retarder jusqu'à 40 % des démences.
- Les études sont claires; il n'est jamais trop tard ni trop tôt pour modifier les facteurs de risque de la démence.
- La qualité du sommeil pourrait avoir une influence sur le développement de troubles neurocognitifs. D'autres études sur le sujet sont actuellement en cours.
- Malgré le manque d'évidences, l'OMS recommande le régime méditerranéen afin de réduire le risque de démence

Plan

TSMA

Recherche



Juliette 84 ans
Pas ATCD, aucun Rx
Propos répétitifs, cherche, perd ses choses
Manque du mot

Autonome AVQ, aide AVD
Examen physique normale
MMSE 24/30



Georgette 88 ans
A la maison , fille s'en occupe

MPOC/ DM
Atteintes cognitives dans toutes les
sphères

Dépendant AVQ, AVD

MMSE 3/30

MA stade sévère



Rita 85 ans
FA / Coumadin

MMSE 22/30

MA stade léger

INR

25-09: 6

19-09: 1,1

12-09: 3,2

TSH

25-09: 7,5

23-07: 2,1

2-04: 6,0



Roger 94 ans
Résidence PA
FA / MPOC / MCAS / IC / IRC/ Zona

Rx: Bisoprolol / Diltiazem/Lipitor/
Diovan / Advair / Élavil / Dilaudid /
Ativan hs/ Seroquel

MMSE 15/30

Démence mixte

- L'usage de médicaments pour traiter la maladie d'Alzheimer et la démence mixte requiert beaucoup de précautions, compte tenu de l'efficacité modeste, du profil d'innocuité et du coût du traitement.
- La décision de recourir ou non à un traitement pharmacologique repose sur **l'appréciation des bénéfices et des risques** pour le patient et sur **les valeurs et préférences du patient** et de ses aidants. Cette décision partagée fait suite à une **discussion éclairée** entre le médecin, le patient et ses aidants.

Bénéfices et risques associés à l'usage des IACHE dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

DONNÉES SCIENTIFIQUES DISPONIBLES

Résultats

- ▶ Efficacité modeste sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et l'impression globale clinique de changement
- ▶ Amélioration maximale à 3 mois à dose thérapeutique
- ▶ Aucune donnée ne permet de tirer de conclusion formelle quant à l'efficacité des IACHE et de la mémantine sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence.

Limites

- ▶ Très peu de données à long terme (≥ 6 mois)
- ▶ Taux élevés d'abandon de traitement dans les essais cliniques
- ▶ Impossibilité de cibler a priori les patients qui répondent bien au traitement

Conclusion

- ▶ Le bénéfice clinique apporté aux patients par ces médicaments dans le temps est très difficile à préciser.

NOMBRE DE SUJETS À TRAITER POUR OBSERVER UNE AMÉLIORATION DE L'ÉTAT GLOBAL CLINIQUE¹

Environ 25 % des patients qui ont utilisé un IACHE ont vu leur état clinique global s'améliorer, comparativement à 17 % des sujets qui ont reçu un placebo.

Parmi environ 12 sujets atteints de la MA traités pendant 6 mois avec un IACHE au lieu d'un placebo, une amélioration de l'état global clinique sera observée chez un seul sujet.

NOMBRE DE SUJETS À TRAITER POUR VOIR APPARAÎTRE DES EFFETS INDÉSIRABLES MENANT À L'ABANDON DU TRAITEMENT

Environ 13 % des patients qui ont utilisé un IACHE ont eu des effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement, comparativement à 6 % des sujets qui ont reçu un placebo.

Parmi environ 15 sujets atteints de la MA traités pendant 6 mois avec un IACHE au lieu d'un placebo, des effets indésirables menant à l'abandon du traitement seront observés chez un seul sujet.

1- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE)

- Donépézil
- Rivastigmine
- Galantamine

2- Antagoniste des récepteurs glutaminergiques NMDA

- Mémantine

Données scientifiques disponibles	
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité modeste sur la fonction cognitive, les AVQ et l'impression globale de changement - Amélioration maximale à 3 mois - Aucune donnée ne permet de tirer de conclusion formelle quant à l'efficacité des IACHE et de la mémantine sur les SCPD.
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Très peu de données à long terme (≥ 6mois) - Taux élevé d'abandon de traitement dans les essais cliniques - Impossibilité de cibler à priori les patients qui répondent bien au traitement
Conclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Le bénéfice clinique apporté aux patients par ces médicaments dans le temps est très difficile à préciser.

Bénéfices et risques associés à l'usage des IACHE dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Données scientifiques disponibles

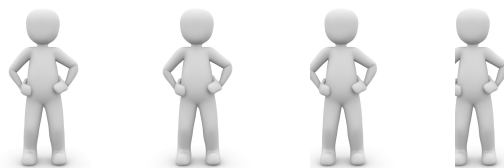
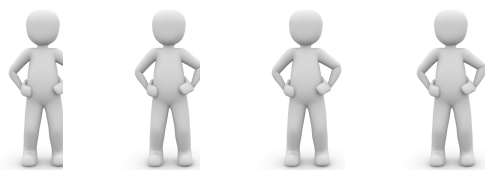
NNT: 12

Amélioration clinique globale

IACHÉ : 25 %

Placebo: 17 %

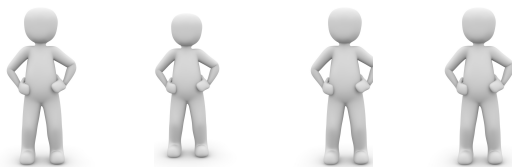
Bénéfices et risques associés à l'usage des IACHE dans le traitement de la maladie d'Alzheimer



6 mois



Amélioration



Bénéfices et risques associés à l'usage des IACHE dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Données scientifiques disponibles

NNT: 12

Amélioration clinique globale

IACHÉ : 25 %

Placebo: 17 %

Fixer des objectifs thérapeutiques clairs avec le patient et ses aidants dès l'amorce du traitement

- Considérer les critères de remboursement dans le cadre du régime général d'assurance médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)

Établir des attentes réalistes

- Le traitement pharmacologique n'empêchera pas la progression de la maladie et le déclin cognitif. Au mieux, ce dernier pourrait s'améliorer ou se stabiliser, pour ensuite continuer malgré la médication

Options de traitement pharmacologique selon le stade de la maladie

	IACHE (MONOTHÉRAPIE)	MÉMANTINE (MONOTHÉRAPIE)	IACHE + MÉMANTINE (TRAITEMENT DE COMBINAISON)
MA légère	Indiqué ²	Option de traitement ³	Les données probantes disponibles quant à l'efficacité du traitement de combinaison ne permettent pas d'en conseiller ou non l'usage. ^{4,5}
MA modérée	Indiqué ²	Indiqué ²	
MA sévère	Option de traitement ³	Indiqué ²	
Démence mixte	Option de traitement ²	Option de traitement ²	

1. Recommandation de l'INESSS suivant la réalisation d'une revue systématique sur l'efficacité et l'innocuité des IACHE et de la mémantine ainsi que la consultation d'un comité d'experts.
2. Remboursé dans le cadre du régime général d'assurance médicaments de la RAMQ.
3. Non remboursé dans le cadre du régime général d'assurance médicaments de la RAMQ.
4. Dans le cas où l'IACHE fait suite à un traitement avec la mémantine ou dans le cas où la mémantine fait suite à un traitement avec un IACHE, l'usage concomitant de ces deux médicaments est remboursé pour une période d'un mois.
5. Sachant que les mécanismes d'action sont différents, il est possible d'avoir recours à un traitement associant un IACHE à la mémantine. Les données actuelles démontrent que cette combinaison est généralement bien tolérée chez le patient.

- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE)
 - Indiqués en monothérapie dans le traitement symptomatique de la MA d'intensité légère à modéré
 - Option de traitement de la MA sévère
 - Option de traitement de la MA accompagnée d'une maladie vasculaire cérébrale (démence mixte)

2. Antagoniste des récepteurs glutaminergiques NMDA

-
- Indiqué en monothérapie dans le traitement symptomatique de la MA d'intensité modérée à sévère
-
- Option de traitement de la MA d'intensité légère en cas d'intolérance ou de contre-indication aux IAChE
-
- Option de traitement de la MA accompagnée d'une maladie vasculaire cérébrale (démence mixte)

Combinaison ?

- Données probantes ne permettent pas d'en conseiller ou non l'usage

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE)

- Donépézil
- Rivastigmine
- Galantamine

Lequel choisir ?

➔ Aucune donnée clinique fiable n'indique de différence d'efficacité entre les trois.

- Effets indésirables
- Facilité d'administration
- Pharmacocinétique
- Facteurs propres aux patients

Facteurs propres aux patients

MA sévère

- Donépézil et mémantine : indication officielle de santé canada

Dysphagie / manque de collaboration

- Aricept RDT
- Exelon timbre (rivastigmine)

- Donépézil : comprimé peut être écrasé
- Galantamine : capsule peut être ouverte
- Rivastigmine PO : gélule peut être ouverte

Facteurs propres aux patients

Intolérance GI:

- PO :
 - Donépézil moins d'effets indésirables GI
 - Rivastigmine en donne le plus
- Forme transdermique de la rivastigmine : associée à la plus faible incidence

Polypharmacie

- Rivastigmine et mémantine: non métabolisées par le cytochrome P450

Choix de la pharmacothérapie initiale

FACTEURS PROPRES AUX PATIENTS	MÉDICAMENTS À PRIVILÉGIER
MA sévère	Donépézil et mémantine (monothérapie): indication officielle de Santé Canada pour traiter la MA sévère
Dysphagie ou manque de collaboration du patient	<p>Donépézil: disponible sous forme de comprimé à dissolution rapide (Aricept RDT^{MC})</p> <p>Rivastigmine: disponible en timbre transdermique (Exelon^{MD} Patch). S'assurer qu'un aidant fiable assiste le patient dans la gestion de l'administration du timbre et y inscrit la date.</p> <p>Les IACHe pourraient être administrés selon les modalités suivantes¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Donépézil: le comprimé pourrait être écrasé et mélangé à de la nourriture (ex.: compote). ▶ Galantamine: la capsule pourrait être ouverte et son contenu mélangé à de la nourriture (ex.: compote), mais les granules qu'elle contient ne devraient pas être croquées ni écrasées. ▶ Rivastigmine orale: les gélules pourraient être ouvertes et leur contenu pourrait être mélangé à de la nourriture (ex.: compote). ▶ Rivastigmine solution orale: peut être mélangée dans un breuvage froid (eau, jus, boisson gazeuse).
Intolérance gastro-intestinale	<p>Parmi les IACHe administrés oralement, le donépézil présenterait le moins d'effets indésirables gastro-intestinaux, tandis que la rivastigmine en présenterait le plus.</p> <p>Parmi tous les IACHe, la formulation transdermique de la rivastigmine est associée à la plus faible incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux.</p>
Adhésion au traitement	<p>Administration unquotidienne: donépézil, galantamine et la formulation transdermique de la rivastigmine</p> <p>Administration unquotidienne ou biquotidienne: mémantine</p>
Polypharmacie	La rivastigmine et la mémantine ne sont pas métabolisées par les isoenzymes du cytochrome P450, ce qui diminue considérablement le risque d'interactions médicamenteuses.
Insuffisance rénale ou hépatique	Donépézil, rivastigmine: aucun ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ²
Coût mensuel³ du médicament	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Donépézil: 35,42 \$/mois ▶ Galantamine: 37,40 \$/mois ▶ Rivastigmine capsule: 39,08 \$/mois ▶ Rivastigmine solution orale: 114,77 \$/mois ▶ Formulation transdermique de la rivastigmine (timbre Exelon^{MD} Patch 10): 131,63 \$/mois ▶ Mémantine: 37,85 \$/mois

	DONÉPÉZIL	GALANTAMINE	RIVASTIGMINE ORALE	RIVASTIGMINE TRANSDERMIQUE	MÉMANTINE
Nom commercial	Aricept ^{MD} Aricept RDT ^{MD}	Reminyl ^{MD} ER	Exelon ^{MD}	Exelon ^{MD} Patch 5 Exelon ^{MD} Patch 10 Exelon ^{MD} Patch 15 ¹	Ebixa ^{MD}
Mécanisme d'action	Inhibiteur réversible de l'AChE	Inhibiteur réversible de l'AChE et modulateur allostérique des récepteurs nicotiniques	Inhibiteur pseudo-irréversible de l'AChE et de la BuChE		Antagoniste non compétitif, d'affinité faible à modérée, des récepteurs NMDA
Demi-vie d'élimination	70 heures	7 à 8 heures	1 à 2 heures		60 à 80 heures
Modalités de titration posologique	5 mg DIE pendant 4 semaines, puis 10 mg DIE si toléré	8 mg DIE pendant 4 semaines, 16 mg DIE pendant 4 semaines, puis 24 mg DIE si tolérée	1,5 mg BID pendant 2 à 4 semaines, 3 mg BID pendant 2 à 4 semaines, 4,5 mg BID pendant 2 à 4 semaines, puis 6 mg BID si tolérée La prise TID pourrait diminuer les effets indésirables.	5 cm ² DIE pendant 4 semaines, puis 10 cm ² DIE si tolérée 15 cm ² : en cas d'aggravation clinique sous traitement de 10 cm ² DIE stable depuis plusieurs mois	5 mg DIE AM pendant 1 semaine, 5 mg BID pendant 1 semaine, 10 mg DIE AM et 5 mg DIE en soirée pendant une semaine, puis 10 mg BID si tolérée
Modalités de titration posologique : patients hypersensibles aux effets indésirables ²	La dose initiale pourrait être de 2,5 mg DIE (et être augmentée après 2 semaines si bien tolérée). Posologie maximale : 5 mg DIE	s. o.	La dose initiale pourrait être de 1,5 mg DIE (et être augmentée après 2 semaines si bien tolérée). Posologie maximale : 3 mg BID	s. o.	s. o.
Posologie minimale	5 mg DIE	16 mg DIE	3 mg BID	10 cm ² DIE (libération de 9,5 mg/24 h)	5 mg BID
Particularités liées à l'administration	Prendre le matin. Prendre avec de la nourriture. Si dysphagie ou manque de collaboration du patient, Aricept RDT ^{MD} pourrait être utile.	Prendre le matin. Prendre avec de la nourriture.	Prendre le matin et le soir. Prendre avec de la nourriture. Une solution orale est disponible.	Appliquer le timbre sur : dos, poitrine ou partie supérieure des bras. Changer l'endroit d'application tous les jours. En cas d'intolérance à la colle, envisager l'administration d'une vaporisation de fluticasone sous le timbre.	Prendre avec de la nourriture. Peut être administrée DIE ou BID. Si BID : prendre le matin et au souper (ou le matin et au coucher si somnolence).
Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale	Non	CICr 9-60 ml/min : maximum 16 mg/jr CICr < 9 ml/min : contre-indiqué	Non (voir Modalités de titration posologique : patients hypersensibles aux effets indésirables)		CICr 30-49 ml/min : 5 mg BID ³ CICr 15-29 ml/min : 5 mg BID CICr < 15 ml/min : contre-indiqué
Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique	Non	IH modérée : maximum 16 mg/jr IH sévère : contre-indiqué	IH légère à modérée : voir Modalités de titration posologique : patients hypersensibles aux effets indésirables IH sévère : contre-indiqué		IH sévère : contre-indiqué

Caractéristiques et posologie

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux

Québec



Effets indésirables les plus fréquents

INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE		MÉMANTINE
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Effets gastro-intestinaux¹ : dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, perte de poids ▶ Céphalée ▶ Étourdissements ▶ Insomnie ▶ Effets cardiovasculaires : bradycardie, bloc cardiaque, syncope ▶ Fatigue 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Rêves avec agitation motrice, cauchemars ▶ Crampes musculaires ▶ Confusion ▶ Agitation ▶ Rhinorrhée (donépézil) ▶ Pollakiurie ▶ Effets indésirables propres à la rivastigmine transdermique : érythème, prurit ▶ Réactions cutanées graves (galantamine) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Étourdissements ▶ Constipation ▶ Confusion ▶ Céphalée ▶ Hypertension artérielle ▶ Agitation ▶ Insomnie

1. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont liés à la dose et surviennent généralement au début du traitement. Ils sont généralement bénins et transitoires.

	DONÉPÉZIL	GALANTAMINE	RIVASTIGMINE ORALE	RIVASTIGMINE TRANSDERMIQUE	MÉMANTINE
Contre-indications absolues	Hypersensibilité à l'une des composantes du produit ou à d'autres dérivés de la pipéridine	Hypersensibilité à l'une des composantes du produit Insuffisance rénale ou hépatique sévère	Hypersensibilité à l'une des composantes du produit ou à d'autres carbamates Insuffisance hépatique sévère		Hypersensibilité à l'une des composantes du produit Insuffisance rénale ou hépatique sévère
Contre-indications relatives	<p>Avant de prescrire un IACHe, les éléments suivants devraient être considérés chez tous les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ l'administration d'un questionnaire cardiovasculaire afin de détecter toute arythmie, bradycardie, syncope ou pré-syncope ; ▶ la mesure du pouls au repos afin de détecter une bradycardie (pouls inférieur à 55 battements par minute) ; ▶ la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG), si cet examen est facile d'accès, représente une bonne pratique, mais n'est pas obligatoire. En présence d'indices de signes ou symptômes énumérés ci-dessus, l'ECG devrait être fait d'emblée. <p>Avant de prescrire un IACHe, il est également nécessaire d'effectuer une surveillance particulière s'il y a présence de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Bradycardie sinusale ▶ Maladie du sinus ▶ Bloc auriculoventriculaire du premier degré ou plus important ▶ Prise de bêtabloquants et (ou) d'inhibiteurs calciques ▶ Prise de médicaments qui augmentent l'intervalle QT <p>En présence de ces conditions, une référence en médecine spécialisée, une modification des médicaments concomitants et (ou) l'insertion d'un stimulateur cardiaque devraient être envisagés.</p> <p><i>Le bloc de branche droit et le bloc de branche gauche isolé ne sont pas des contre-indications.</i></p>				s. o.
Précautions	<p>Patients à risque d'ulcère peptique</p> <p>Patients ayant des antécédents d'asthme, de MPOC, d'ulcère peptique ou de convulsions</p>				<p>Problèmes génito-urinaires augmentant le pH urinaire (acidose tubulaire rénale, infections urinaires graves à Proteus)</p> <p>Antécédents¹ : convulsions, HTA non maîtrisée, infarctus récent ou IC non compensée</p>

Avant de prescrire un IACHÉ, les éléments suivants devraient être considérés chez tous les patients :

- ▶ l'administration d'un questionnaire cardiovasculaire afin de détecter toute arythmie, bradycardie, syncope ou pré-syncope ;
- ▶ la mesure du pouls au repos afin de détecter une bradycardie (pouls inférieur à 55 battements par minute) ;
- ▶ la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG), si cet examen est facile d'accès, représente une bonne pratique, mais n'est pas obligatoire. En présence d'indices de signes ou symptômes énumérés ci-dessus, l'ECG devrait être fait d'emblée.

Avant de prescrire un IACHÉ, il est également nécessaire d'effectuer une surveillance particulière s'il y a présence de :

- ▶ Bradycardie sinusale
- ▶ Maladie du sinus
- ▶ Bloc auriculoventriculaire du premier degré ou plus important
- ▶ Prise de bêtabloquants et (ou) d'inhibiteurs calciques
- ▶ Prise de médicaments qui augmentent l'intervalle QT

En présence de ces conditions, une référence en médecine spécialisée, une modification des médicaments concomitants et (ou) l'insertion d'un stimulateur cardiaque devraient être envisagés.

*Le bloc de branche droit et le bloc de branche gauche **isolé** ne sont pas des contre-indications.*

- ▶ Après l'amorce d'un traitement avec un IChE et (ou) la mémantine, il devrait y avoir :
 - un **suivi par téléphone ou en personne dans les trois mois** afin d'évaluer la tolérance et l'adhésion au traitement.
 - une **visite médicale et un suivi clinique, six mois après le début du traitement**, afin d'évaluer l'efficacité du médicament sur le fonctionnement intellectuel, l'humeur, le comportement, l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, les activités de la vie domestique et les interactions sociales, et de renouveler la prescription, si nécessaire.
- ▶ Le patient et son aidant devraient être **revus au moins une ou deux fois/année** par la suite (ou plus souvent, selon le jugement du clinicien).
- ▶ Lors de chacune des visites, les éléments suivants devraient être évalués :
 - Efficacité du traitement en fonction des objectifs thérapeutiques fixés
 - Présence d'effets indésirables
 - Adhésion au traitement
 - Gestion des interactions médicamenteuses (incluant les médicaments en vente libre et produits de santé naturels)
 - Poids
 - Signes vitaux
 - Bilan initial des fonctions hépatiques et rénales, puis suivi annuel ensuite
 - Surveillance de l'état des yeux pour les patients prenant de la mémantine

FACTEURS POUVANT JUSTIFIER UN ARRÊT DE TRAITEMENT

- ▶ Le patient éprouve des effets indésirables incommodants ou intolérables.
- ▶ L'état clinique du patient s'est aggravé suivant l'amorce du traitement.
- ▶ Les autres maladies dont souffre le patient rendent le risque associé au traitement inacceptable, ou alors sont si graves que le traitement est futile.
- ▶ Le patient et (ou) son mandataire décident d'arrêter le traitement après avoir été informés des risques et des avantages de le poursuivre ou de l'arrêter.
- ▶ La démence du patient a progressé pour arriver à un stade avancé (stade 7 sur l'échelle de détérioration globale, par exemple).
- ▶ Le patient ne respecte pas la posologie et il est impossible de mettre en place un système pour rectifier le problème: continuer le traitement serait par conséquent inutile.

Adapté de la Quatrième conférence canadienne de consensus sur le diagnostic et le traitement de la démence [Gauthier *et al.*, 2012].

- ▶ Arrêter les IACHE chez des patients aux prises avec une MA modérée à sévère peut aggraver les déficits cognitif et fonctionnel.
- ▶ Il est recommandé de réduire graduellement les doses avant l'arrêt définitif du médicament, sur deux à quatre semaines.
- ▶ Une surveillance étroite du patient durant le premier mois suivant l'arrêt du traitement est suggérée afin de déceler une détérioration importante, s'il y a lieu la reprise du traitement peut être considérée.

Passage d'un IACHE à un autre

Il n'est pas recommandé de changer d'IACHE en raison d'une perte de bénéfices, particulièrement si le patient prend son IACHE depuis plus d'un an car cette perte est habituellement liée à l'évolution naturelle de la maladie.

ÉLÉMENTS À CONSIDÉRER AVANT LE PASSAGE D'UN IACHE À UN AUTRE

- ▶ Problèmes d'adhésion au traitement
- ▶ Nouvelles comorbidités médicales (par exemple, dépression ou délirium)
- ▶ Interactions médicamenteuses avec des médicaments co-prescrits, en vente libre et des produits de santé naturels
- ▶ Les tentatives d'ajustements posologiques doivent avoir été adéquatement réalisées

ORCHESTRATION DU PASSAGE D'UN IACHE À UN AUTRE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER LÉGÈRE À SÉVÈRE

Intolérance au premier IACHÉ

- ▶ Arrêter le premier IACHÉ.
- ▶ Attendre la résolution complète des effets indésirables, soit de 5 à 7 jours.
- ▶ Commencer la prise du deuxième IACHÉ à la dose initiale usuelle et procéder à la titration posologique selon le schéma recommandé.

Absence de bénéfice clinique avec le premier IACHÉ dans les 6 mois suivant le début de traitement

- ▶ Le passage peut s'effectuer du jour au lendemain.
- ▶ Donner la dernière dose du premier IACHÉ.
- ▶ Le lendemain, commencer le deuxième IACHÉ à la dose initiale recommandée et procéder à la titration posologique au moins jusqu'à la dose minimale efficace (la titration peut être effectuée plus rapidement que selon le schéma recommandé).



Juliette 84 ans
Pas ATCD, aucun Rx
Propos répétitifs, cherche, perd ses choses
Manque du mot

Autonome AVQ, aide AVD
Examen physique normale
MMSE 24/30



Georgette 88 ans
A la maison , fille s'en occupe

MPOC/ DM
Atteintes cognitives dans toutes les
sphères

Dépendant AVQ, AVD

MMSE 3/30

MA stade sévère



Rita 85 ans
FA / Coumadin

MMSE 22/30

MA stade léger

INR

25-09: 6

19-09: 1,1

12-09: 3,2

TSH

25-09: 7,5

23-07: 2,1

2-04: 6,0



Roger 94 ans
Résidence PA
FA / MPOC / MCAS / IC / IRC/ Zona

Rx: Bisoprolol / Diltiazem/Lipitor/
Diovan / Advair / Élavil / Dilaudid /
Ativan hs/ Seroquel

MMSE 15/30

Démence mixte

Recherche

