



BULLETIN SUR LA DÉMENCE DESTINÉ AUX MÉDECINS

Vol. 3, n° 1

— OTTAWA —

Printemps 2003

Une publication du Réseau de la démence d'Ottawa

Dans ce numéro

Aricept: Tout le spectre de la démence

Démence vasculaire (DV)

Ont contribué

Dr. Bill Dalziel, M.D., FRCPC
Chef, Programme régional d'évaluation
gériatrique

Dr. D.A. Guzmán, M.D., FRCP
Directeur, Clinique des troubles de
mémoire

Also available in English

French translation courtesy of /
Traduction en français gracieuseté de:



JANSSEN-ORTHO Inc.

Makers of / Fabricants de:



Pour plus d'information:

Marg Eisner
Société Alzheimer d'Ottawa
1750 chemin Russell, Suite 1742
Ottawa, ON K1G 5Z6
Téléphone : (613) 523-4004
Courriel : meisner@alzheimerott.org

Aricept: Tout le spectre de la démence

Par le Dr Bill Dalziel

Chef, Programme régional d'évaluation gériatrique

Aricept a été le premier inhibiteur de la cholinestérase (IC) approuvé au Canada en août 1997. Il reste l'IC le plus étudié, tant par la profondeur que par l'étendue des essais qui lui ont été consacrés et qui couvrent tout le spectre de la démence, y compris les différences de gravité de la maladie et son étiologie.

Des études multiples randomisées contrôlées (ERC) d'une durée allant jusqu'à un an ont montré les avantages du traitement par Aricept dans la maladie d'Alzheimer de stade modéré à sévère (MMSE 10-26) pour des paramètres de traitement comme la cognition, les activités de la vie quotidienne (AVQ), l'impression clinique globale, le délai pour atteindre un niveau défini de déclin fonctionnel (72 % plus long avec Aricept – 357 jours par rapport à 208 jours pour le placebo), et le report de près de deux ans du placement en établissement de soins de longue durée.

Les avantages du traitement par Aricept ont également été observés dans la maladie d'Alzheimer de stade modéré à sévère (MMSE 5-17) pour des paramètres de traitement comme la cognition, la fonction générale, les problèmes comportementaux et surtout le temps passé par l'aidant naturel (environ une heure de moins par jour comparé à un placebo). Une autre étude a montré un avantage chez les patients après le placement dans un établissement de soins de longue durée pour la cognition, la fonction globale et les problèmes comportementaux, en particulier l'agression et l'agitation. Ceci met en évidence le fait qu'il ne faut pas arrêter les IC simplement parce que la personne est entrée en établissement de soins pour le contrôle des problèmes comportementaux.

Suite à la page 2

Aricept

Suite de la page 1

Des avantages ont aussi été observés chez les patients atteints de démence à corps de Lewy (série de cas et non ERC) une démence associée à la maladie de Parkinson (un petit essai unique randomisé et contrôlé) et plus récemment un grand essai randomisé et contrôlé dans la démence vasculaire. Les résultats positifs dans la démence vasculaire couplés à l'étude positive de Reminyl sur la maladie d'Alzheimer / démence vasculaire mixte prolongent la classe des IC au-delà du traitement de la maladie d'Alzheimer seule.

Aricept comporte des contre-indications et une toxicité G.-I. semblables à celles des autres IC (nausées, diarrhée, ballonnement, anorexie et vomissements) mais celles-ci sont en général légères et limitées à une durée d'une à deux semaines. L'avantage majeur d'Aricept est sa posologie unique quotidienne et sa dose initiale (5 mg par jour) cliniquement efficace (par opposition à la dose initiale de Reminyl et d'Exelon). La plupart des patients devraient prendre jusqu'à 10 mg par jour. La prise du médicament est recommandée le matin pour éviter les troubles du sommeil et/ou les cauchemars qui sont un effet secondaire observé parfois avec Aricept. Parmi les autres effets secondaires, citons les maux de tête, les étourdissements et les crampes.

Les études de pharmacoeconomie montrent qu'en général Aricept est neutre du point de vue coût, voire légèrement avantageux, surtout du fait qu'il retarde le placement en établissement de soins de longue durée. Peu de médicaments utilisés cliniquement sont neutres

du point de vue coût.

Etant donné que c'est l'IC le plus fréquemment utilisé, il y a eu plusieurs petites études portant sur les avantages du passage d'Aricept à Exelon ou à Reminyl. Si le patient change de médicament en raison de la non-tolérance initiale ou du manque de réponse lors du suivi de 3-6 mois, les études portant sur le changement de médicament ont en général montré un avantage positif chez une proportion de patients allant jusqu'à 50%. Ceci renforce certainement le fait que la norme actuelle en matière de soins de la démence consiste à essayer un IC et en cas de manque de réponse ou d'intolérance, à faire l'essai d'un deuxième IC. L'autre scénario relatif au changement de médicament concerne le patient qui a initialement répondu mais qui, aux yeux de la famille, se dégrade au bout de quelques années. Ceci tient en général au fait que la maladie du patient a progressé et que la vitesse de progression est plus

élevée dans la démence modérée que dans la démence légère.

J'essaie en général d'expliquer ceci aux familles pour éviter de faire changer le patient de médicament. Si ces patients changent de médicament, on doit faire très attention pour éviter la détérioration soudaine qu'on peut observer lors de l'abandon d'un IC qui était efficace auparavant. Utilisez une stratégie de passerelle qui consiste à instaurer le deuxième IC et à passer rapidement à la dose minimale cliniquement efficace tout en sevrant le premier IC.

En bref, Aricept reste l'IC le plus employé au Canada avec le plus grand éventail d'études sur tout le spectre de la démence.



Médecins, une formation innovatrice à votre intention!

Nous nous rendrons dans votre cabinet pour une séance en tête-à-tête avec vous (20-30 minutes) ou un petit déjeuner ou un déjeuner de 4-6 personnes et une séance d'apprentissage (40-60 minutes). Nous nous occuperons des repas! L'équipe de formation comprendra: Anna Byszewski, Bill Dalziel, Tony Guzmán, Barbara Power, Tilak Mendis et Inge Loy-English.

Ce programme innovateur de formation sur la démence à l'intention des omnipraticiens est conçu pour:

- améliorer votre reconnaissance, évaluation diagnostique et traitement de la démence
- améliorer votre prise en charge des problèmes ou questions connexes dans les soins de la démence
- améliorer votre connaissance sur la surveillance des avantages du traitement par l'acétylcholinestérase
- améliorer votre compréhension des programmes et services offerts par la Société Alzheimer aux patients/aidants naturels/membres de la famille

Pour obtenir davantage d'information, veuillez appeler le 523-4004

Démence vasculaire (DV)

Par le Dr. D.A. Guzmán, M.D.
FRCPC, Directeur
Clinique des troubles de mémoire



Le concept de démence vasculaire est vague et fluctuant à l'heure actuelle. Il

consiste en accidents vasculaires cérébraux associés à la démence. Il en existe plusieurs types.

- A. La démence associée à des infarctus corticaux (+ ou -) sous-corticaux multiples (démence à infarctus multiples)
- B. La démence à infarctus stratégiques (p. ex. au niveau du thalamus ou du gyrus angulaire pariétal)
- C. La démence vasculaire sous-corticale—avec lacunes multiples des noyaux gris centraux et de la substance blanche et/ou lésion extensive périventriculaire et de la substance blanche

Il est clair que l'imagerie est très importante pour poser le diagnostic.

INCIDENCE

L'incidence dépend de la définition. Dans «l'étude des nonnes» seulement 3 des 118 autopsies effectuées sur des personnes démentes ont révélé des changements permettant de diagnostiquer la démence vasculaire. D'autres études d'autopsies ont également montré une prévalence très faible des populations générales plus

«typiques» - c.-à-dire 2 à 7%. D'un autre côté, cliniquement, on accepte en général qu'environ 20% de tous les cas de démence sont vasculaires (DV). Il se pourrait bien que la plupart de ceux-ci aient aussi une certaine forme de maladie d'Alzheimer.

DIAGNOSTIC

La démence à infarctus multiples peut en général être diagnostiquée et/ou soupçonnée par des études d'imagerie et l'indice ischémique (Hachinski).

La démence vasculaire sous-corticale peut aussi être identifiée par l'utilisation de l'indice de Hachinski. D'un autre côté, elle est en général d'apparition progressive et ne comporte aucun antécédent d'infarctus. Il n'y a souvent aucun changement clinique soudain.

L'imagerie est extrêmement importante dans la démence sous-corticale. On trouve des lacunes dans les noyaux gris centraux et la substance grise profonde. Le diagnostic précis est difficile. Si on commence par regarder les critères de recherche utilisés pour l'identification des patients présentant une démence vasculaire probable, on obtient une meilleure idée. Les critères le plus souvent utilisés sont ceux du NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke et de l'Association internationale pour la recherche en neuroscience.) Ils requièrent la preuve de la démence (mémoire et deux autres domaines), la preuve d'AVC

d'après la neuro-imagerie et l'examen physique, et une relation probable ou possible entre la démence et les AVC. La démence vasculaire sous-corticale est difficile à cerner à l'aide de ces critères à moins qu'on accorde davantage de poids aux résultats de l'imagerie et moins à la relation entre les AVC et la démence. Son apparition est presque toujours progressive, il se peut qu'il n'y ait aucun signe neurologique en foyer et les observations les plus importantes sont des changements de la personnalité.

La démence à infarctus stratégiques est un problème différent qui, là encore, est essentiellement diagnostiqué par l'imagerie.

PRISE EN CHARGE

Prévention

La démence découlant d'AVC peut faire l'objet d'une prise en charge préventive de la composante vasculaire. Les facteurs de risque sont l'âge, l'hypertension, le diabète, l'athérosclérose, l'alcoolisme, l'ApoE4, l'hypertrophie du ventricule gauche, et, bien sûr, les infarctus. On a montré que la prise en charge des facteurs de risque et l'utilisation des «statines» réduisaient l'incidence de la démence.

Le traitement par inhibiteur de la cholinestérase dans la démence vasculaire

La raison de l'utilisation des inhibiteurs de la cholinestérase dans la DV tient au déclin des marqueurs cholinergiques (p.ex. ChAT,

Suite à la page 4

Démence vasculaire

Suite de la page 3

Ach) du liquide céphalo-rachidien dans la DV et dans la MA. Les changements intervenant dans la DV sont liés à l'effet des lésions vasculaires sur le système cholinergique et ses connexions. Les trois compagnies qui produisent les inhibiteurs de la cholinestérase actuellement commercialisés (Janssen-Ortho, Novartis et Pfizer) ont déjà une certaine expérience en matière d'essais cliniques chez des patients atteints de démence et d'AVC. Des essais plus vastes limités aux participants présentant une démence vasculaire probable sont menés actuellement avec le donépézil (Aricept®), la galantamine (Reminyl®) et la rivastigmine (Exelon®).

Le donépézil — Un essai de 24 semaines, regroupant 616 participants randomisés entre le donépézil et un placebo dans des cas probables de DV a montré une amélioration significative de la fonction cognitive. Les participants sous placebo n'ont pas décliné en dessous du niveau de départ dans les tests cognitifs.

Évaluation fonctionnelle de l'échelle de changement de la MA (ADFACTS), une échelle fonctionnelle, est restée au-dessus du niveau de départ chez les participants traités, mais a baissé en dessous du niveau de départ chez les participants sous placebo.

La galantamine — Un essai de 6 mois portant sur la galantamine a été mené auprès de 592 participants randomisés. Il

comprendait les cas probables de DV (40%) et de démence mixte (60%). Le groupe DV a montré une amélioration significative de la cognition à 6 mois par rapport au départ. L'amélioration par rapport au départ était plus importante chez les patients atteints de DV que chez ceux du groupe mixte. Le groupe DV sous placebo n'a pas dépassé la ligne de départ. Une nouvelle étude utilisant la galantamine dans la DV probable est en cours.



La rivastigmine — Un essai clinique a été mené auprès de 699 participants randomisés. Il comprenait des patients atteints de MA avec et sans facteurs de risque vasculaire. Les patients atteints de DV étaient exclus. Les résultats ont montré que ceux qui avaient des facteurs de risque vasculaire mais pas de DV (déterminé d'après l'indice de Hachinski) présentaient une meilleure cognition, un meilleur degré d'activités de la vie quotidienne (AVQ) et de meilleures réponses à la maladie que ceux sans facteurs de risque. Toutefois, les deux groupes ont répondu à la rivastigmine. Un essai plus vaste sur la DV probable utilisant la rivastigmine est actuellement en cours.

NOTA: Les études sur la DV probable sont difficiles à mener car la sélection des patients est très rigoureuse et les participants potentiels sont difficiles à trouver.

RÉCAPITULATIF

1. La démence vasculaire est probablement moins fréquente qu'indiquée en général (au moins sur la base des corrélations d'autopsies). La démence mixte (DV-MA) est probablement beaucoup plus fréquente qu'on ne le croit.

2. La prévention est importante—surtout **le contrôle rigoureux de tous les facteurs de risque vasculaire**.

L'utilisation des «statines» est probablement indiquée. Les lipides doivent être particulièrement ciblés.

3. Le cours de la démence vasculaire est probablement pire que celui de la MA. Dans les essais cliniques toutefois, la sélection des patients est telle que ceux qui sont choisis sont dans une condition stable et les témoins de la démence vasculaire dans ces études montrent donc moins de dégradation que ceux de la MA. Ceci n'est pas vraiment le reflet de la réalité.

4. Les inhibiteurs de la cholinestérase joueront un rôle important dans la démence vasculaire. Actuellement, ils devraient être utilisés dans les cas de démence vasculaire/MA mixte. Ils ne sont pas, à l'heure actuelle, approuvés pour la prise en charge de la démence vasculaire.

Merci

Le réseau de la démence d'Ottawa voudrait remercier Novartis, Janssen-Ortho et Pfizer d'avoir parrainé cette publication du Bulletin sur la démence destiné aux médecins.



RÉSEAU DE LA DÉMENCE D'OTTAWA

PROGRAMME D'ÉDUCATION SUR LA DÉMENCE destiné AUX MÉDECINS DE FAMILLE

Ce programme vous offre :

- *Une formation continue individualisée*, des séances individuelles en fonction des besoins ainsi qu'une séance de suivi environ trois mois plus tard. Chaque séance personnalisée dure de 20 à 30 minutes.
- *Des séances petit déjeuner et séances déjeuner pour petits groupes* menées par un enseignant pour quatre à six participants sont offertes sur place dans vos locaux. Il est possible d'organiser une deuxième visite pour traiter des questions soulevées à la première séance.

Les médecins enseignants comprendront :

Anna Byszewski, Bill Dalziel, Tony Guzman, Barbara Power, Inge Loy-English et Tilak Mendis.

Si ce programme vous intéresse, veuillez remplir le formulaire de contact et nous vous ferons parvenir un formulaire d'évaluation des besoins en éducation afin de déterminer vos besoins.

RENSEIGNEMENTS DE PRISE DE CONTACT

Veuillez cocher ce qui suit :

1. Visite individuelle

Durée : 15 min. 20 à 25 min. 30 min.

Heures préférées de commencement de la séance : Indiquez 2 ou 3 jours et heures différents

2. Séances pour petit groupe (maximum 6 médecins)

Durée : 30 min. 45 min.

Nombre de participants : _____

Heures préférées de commencement de la séance : Indiquez-en 2 ou 3, y compris petit déjeuner, déjeuner ou autres heures de commencement

RÉSERVATION D'UNE SÉANCE

Nom de la personne-ressources _____

Coordonnées : Indiquez votre méthode de prise de contact préférée :

Téléphone : _____ Télécopieur : _____

Courriel : _____

Veuillez renvoyer ce formulaire par télécopieur à la **Société Alzheimer d'Ottawa** au **613 523-8522**.

Nous sommes très reconnaissants de la subvention à l'éducation accordée sans restriction par Novartis, Pfizer et Janssen-Ortho.

INDICE ISCHÉMIQUE MODIFIÉ (HACHINSKI)

Absent + score 0

Points si présent

- 2 _____ **Apparition soudaine**
c.-à-d., une apparition rapide signalée avec reconnaissance que des changements progressifs pourraient aussi s'être produits et être passés inaperçus
- 1 _____ **Dégradation étape par étape**
c.-à-d., déclin cognitif, mis à part l'apparition, survenant, d'après les relevés, sur plusieurs jours ou semaines et suivie par des plateaux
- 1 _____ **Plaintes somatiques**
c.-à-d., maux de tête, sensation vertigineuse, acouphènes, douleurs thoraciques, malaise général, malaise précordial, auto-examen minutieux hypochondriaque, anxiété élevée
- 1 _____ **Instabilité émotionnelle**
c.-à-d., manifestations occasionnelles d'une expression émotionnelle intense, labilité émotionnelle, crises de rire ou de larmes mal contrôlées, sautes d'humeur rapides
- 1 _____ **Antécédents d'hypertension**
c.-à-d., pression sanguine > 150 / 96 pendant 6 mois
- 2 _____ **Antécédents d'infarctus**
c.-à-d., hémiparésie, aphasie
- 2 _____ **Symptômes neurologiques en foyer**
c.-à-d., déficiences visuelles, symptômes d'insuffisance vertébro-basilaire, étourdissements passagers, diplopie durant plusieurs heures, crises convulsives
- 2 _____ **Signes neurologiques en foyer**
c.-à-d., lacunes du champ visuel, aphasies, asymétrie des réflexes (en l'absence d'affection neurologique de la moelle épinière ou du nerf périphérique), signe de Babinsky positif, rigidité, nystagmus, déficits sensoriels centraux
- _____ **Score ischémique total modifié**

Infarctus multiples plus de 4