



Bulletin sur la démence destiné aux médecins

Vol. 5, N° 1

OTTAWA

printemps 2005

Une publication du Réseau de la démence d'Ottawa

Dans ce numéro

La démence dans la maladie de Parkinson

Le rôle de la mémantine (Ebixa) dans la démence de type Alzheimer au stade modéré à sévère

Ont contribué

D^r Tilak Mendis, MD, FRCPC FACP
Directeur, Clinique de la maladie de Parkinson et des troubles neurodégénératifs

D^r Bill Dalziel
Chef, Programme régional d'évaluation gériatrique
Unité d'évaluation gériatrique
Hôpital d'Ottawa, Civic Campus

Available in English

Traduction gracieuseté de :



JANSSEN-ORTHO Inc.

Pour plus d'information

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

La démence dans la maladie de Parkinson

D^r Tilak Mendis, MD, FRCPC FACP

Directeur, Clinique de la maladie de Parkinson et des troubles neurodégénératifs

On a longtemps considéré la maladie de Parkinson (MP) comme une pathologie affectant uniquement la motricité. On sait désormais que les patients atteints de MP commencent à afficher des difficultés cognitives subtiles pouvant dégénérer jusqu'à la démence. La démence peut constituer un facteur de risque majeur pour le placement en établissement de soins de longue durée des patients atteints de MP. Selon de récentes estimations, 40 % de la totalité des patients atteints de MP souffrent de démence. La démence secondaire à la maladie de Parkinson (DMP) ainsi que la démence à corps de Lewy (DCL) représentent à elles deux environ 20 % de l'ensemble des cas de démence.

Parmi les facteurs de risque de la démence figurent un âge avancé, des caractéristiques atypiques de la MP, la durée de la maladie, une incapacité motrice, la dépression et la psychose. La nécessité de repérer précocement ces patients à risque pourrait s'intensifier avec l'amélioration des traitements de la démence.

Pour être diagnostiqué comme souffrant de DMP, un patient doit répondre aux critères de diagnostic tant de la MP que de la démence (DSM-IV). Dans la DMP, les symptômes de la démence débutent après l'apparition de déficits moteurs et la démence doit avoir commencé au moins un an après le diagnostic de la MP. Cette règle, pour le moins arbitraire, distingue la DMP de la DCL. La caractéristique qui définit la DMP est l'altération des fonctions exécutives (capacité de planifier, d'organiser et de maîtriser son comportement en fonction des buts). L'attention et la mémoire sont elles aussi touchées.

Caractéristiques cliniques de la démence secondaire à la MP

- Altération de l'attention avec fluctuations
- Altération des fonctions exécutives
- Altération de la mémoire
- Altération des fonctions visuospatiales
- Langage préservé dans l'ensemble sauf la fluidité verbale
- Praxie préservée dans l'ensemble
- Changements de la personnalité
- Multiples symptômes comportementaux

D'après : Murat Emre : *The Lancet Neurology*, Vol. 2, avril 2003 : 229-237.

Difficultés associées au diagnostic :

Le déclin cognitif observé dans la MP peut être un cheminement lent, débutant par des modifications mineures de la rapidité du processus mental (bradyphrénie), et par d'autres modifications qui comprennent l'altération des fonctions exécutives et les difficultés visuospatiales. Ces modifications peuvent survenir subtilement et, parfois, les patients affectés ne répondent pas dès le début aux critères diagnostiques de la démence, si l'on s'en tient aux critères standard du DSM. Par exemple, il n'est parfois pas possible de déterminer si une altération des activités de la vie quotidienne est provoquée par des problèmes physiques ou cognitifs. Les effets des médicaments ou la dépression peuvent affecter encore plus négativement l'évaluation. Comme noté, il y a un chevauchement significatif entre la démence secondaire à la maladie de Parkinson (DMP) et la démence à corps de Lewy (DCL) et les cliniciens ont parfois de la difficulté à les distinguer l'une de l'autre.

Étant donné que ces deux pathologies ont en commun des caractéristiques pathologiques et cliniques, la question a déjà été posée afin de savoir s'il s'agit de la même entité. (Réf. : D. Aarsland, CG Ballard G. Halliday: Are Parkinson's Disease With Dementia and Dementia With Lewy Bodies the Same Entity? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17:137-145). Certaines personnes qui travaillent dans ce domaine préfèrent penser que les deux troubles font partie du même spectre.

Liens avec la MA

Outre le chevauchement avec la DCL, la maladie d'Alzheimer (MA) peut survenir chez des patients déjà atteints de MP, ce qui rend encore plus difficile le diagnostic différentiel. La MA peut non seulement être difficile à

distinguer de la DMP du point de vue clinique, mais encore les deux affections peuvent se chevaucher du point de vue pathologique. La pathologie de type MA se retrouve lors de l'autopsie chez une forte proportion de patients atteints de MP avec démence sévère, mais pas chez les patients atteints de MP sans démence. Il peut s'agir d'une MA et d'une DMP concomitantes. Toutefois, les changements neurochimiques associés aux deux affections, quand elles surviennent séparément, sont également semblables. La DMP résulte d'un déficit cholinergique dans le cerveau qui la rend semblable à la maladie d'Alzheimer (MA). Dans des études utilisant l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP), il a été suggéré que les déficits d'AChE corticale étaient plus importants chez les patients atteints de DMP que chez ceux atteints de MA à degré égal de sévérité de la démence (réf. : N.I. Bohnen *et al.*: Cortical Cholinergic Function Is More Severely Affected in Parkinsonian Dementia Than in Alzheimer Disease: *Arch Neurol* Vol. 60, déc. 2003 : 1745-1748).

Autre découverte : l'activité corticale de l'AChE chez les patients atteints de MP était intermédiaire entre les patients atteints de DMP et ceux affectés par la MA. Cette étude, menée chez des patients en vie, a été interprétée comme soutenant les études post-mortem montrant que dans la MP précoce, il y a une dégénérescence du système cholinergique du cerveau antérieur et que ce phénomène empire avec l'apparition de la démence. L'évaluation neuropsychologique peut être utile afin de distinguer les diverses situations cliniques étroitement liées décrites ci-dessus, et doit être envisagée lors du bilan de ces patients.

Traitements de la DMP

Les médicaments dopaminergiques sont utilisés dans le traitement de la MP, mais tout bienfait cognitif qu'apportent ces médicaments peut être simplement attribuable à des effets non spécifiques sur la vigilance et

l'humeur. Les bienfaits potentiels peuvent être neutralisés par des effets secondaires comme le délirium et la psychose. Mis à part quelques études ouvertes, il n'existe guère de données soutenant l'utilisation de médicaments antidémence dans la DMP. La récente étude EXPRESS est la première étude internationale, multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo à démontrer l'efficacité et l'innocuité des inhibiteurs de la cholinestérase dans le traitement de la DMP. Les résultats ont montré que les patients traités par la rivastigmine enregistraient une amélioration significative de la cognition, de la fonction globale, des problèmes comportementaux et des activités de la vie quotidienne par rapport à ceux sous placebo. Des études portant sur d'autres inhibiteurs de la cholinestérase sont en cours. Les médicaments de ce groupe peuvent être considérés comme une option de traitement dans l'amélioration de la qualité de vie. On a certes noté un certain intérêt pour le traitement hormonal substitutif, la sélégiline et la vitamine E pour abaisser le risque de démence chez les patients atteints de MP, mais les preuves scientifiques soutenant leur utilisation à l'heure actuelle sont très minces.

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 à 6 personnes, et une séance d'apprentissage (40 à 60 minutes). Nous nous occuperons des repas!

L'équipe de formation comprendra: Anna Byszewski, Bill Dalziel, Tony Guzmán, Barbara Power, Tilak Mendis, Inge Loy-English et Louise Carrier.

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

Le rôle de la mémantine (EBIXA[®]) dans la démence d'Alzheimer



Dr Bill Dalziel
Chef, Programme régional
d'évaluation gériatrique
Unité d'évaluation gériatrique
Hôpital d'Ottawa, Civic Campus

Le 15 décembre 2004, la mémantine était approuvée au Canada en monothérapie ou en thérapie adjuvante (en appoint des inhibiteurs de la cholinestérase: Aricept, Exelon, Reminyl)

pour la maladie d'Alzheimer (MA) au stade modéré à sévère (en général MMSE 5 à 19).

Deux neuro-transmetteurs peuvent désormais être modulés dans la MA et les démences connexes: l'acétylcholine par les inhibiteurs de la cholinestérase pour accroître le signal, et le glutamate par la mémantine, un antagoniste du récepteur NMDA pour diminuer le bruit de fond.

Quelles sont les preuves?

1. Reisberg B, *New England Journal of Medicine* 2003: 348(1333-41), a montré les avantages (cognition, fonction, impression globale et comportement) dans un ECR de 28 semaines regroupant 252 patients atteints de MA (MMSE 3 à 14) avec l'utilisation de la mémantine 10 mg BID. Une amélioration comportementale a été observée au niveau de l'agitation/l'agression et les idées délirantes. Peut-être le changement clinique le plus important a-t-il été la diminution de l'assistance de l'aidant naturel, à raison de 1,7 heure par jour, dans les activités de la vie quotidienne.
2. Tariot P, *Journal of the American Medical Association* 2004: 291, #3(317-24), a montré des avantages (cognition, fonction, impression globale et comportement) dans un ECR de 24 semaines quand la mémantine 10 mg BID a été administrée en adjuvant à des patients atteints de MA (MMSE 5 à 14) prenant déjà des doses stables d'Aricept.
3. Winblad B, *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1999: 14(135-46), a montré des avantages (cognition, fonction et impression globale) dans un ECR de 12 semaines regroupant 317 patients atteints de MA au stade sévère (MMSE < 10) dans un établissement de soins de longue durée. Du point de vue des besoins en soins des patients (score au sous-domaine de l'échelle BGP (Behavioural Rating Scale for Geriatric) relatif à la dépendance, une réduction de plus de 15 % a été observée chez 65 % des patients sous mémantine par rapport à chez 40 % des patients sous

placebo (une différence de 25 %, soit un nombre très solide de sujets retenus au départ (NNT) de 4 seulement). Ceci se traduit en une baisse de la charge de soins infirmiers liés à l'ambulation, à l'habillement, au lavage et à la toilette.

Que dire des effets secondaires, des précautions d'emploi et de la posologie?

La mémantine est extrêmement bien tolérée et entraîne peu des effets secondaires gastro-intestinaux observés avec les inhibiteurs de la cholinestérase. On ne constate que des augmentations minimales des vertiges, de la confusion passagère et de la constipation par rapport aux niveaux observés avec le placebo. On peut la prendre avec ou sans nourriture et bien qu'elle ait une longue demi-vie, la posologie initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour avec un ajustement posologique par paliers de 5 mg par semaine pour atteindre éventuellement une dose finale de 10 mg deux fois par jour au bout de quatre semaines. La mémantine n'a aucune interaction avec le système du cytochrome P450 et les risques d'interactions médicament-médicament sont donc minimales. Elle est essentiellement excrétée par les reins, et en présence d'une insuffisance rénale modérée la dose doit donc être ramenée à 10 mg par jour. La mémantine est relativement contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère. Il faut éviter l'utilisation concomitante d'autres antagonistes du NMDA comme l'amantidine, la kétamine et le dextrométhorphan. On n'a relevé aucun problème de bradycardie ni de bloc cardiaque comme on l'a parfois observé avec les inhibiteurs de la cholinestérase.

Quand donc doit-on alors envisager l'utilisation de la mémantine?

1. En traitement adjuvant au traitement par inhibiteur de la cholinestérase quand un patient progresse vers le stade modéré de la MA.
2. En monothérapie pour la MA quand les inhibiteurs de la cholinestérase sont contre-indiqués (préoccupations de conduction cardiaque, ulcère en poussée évolutive ou asthme), non tolérés, ou quand ils sont inefficaces.

Le résultat

La mémantine est un autre médicament utile dans le traitement de la démence. Elle est officiellement approuvée en monothérapie ou en appoint dans la MA modérée à sévère. Elle n'est présentement pas remboursée en vertu des régimes provinciaux de remboursement de médicaments, et son coût est semblable à celui des inhibiteurs de la cholinestérase, soit environ 5 \$ par jour.

Jetez un coup d'œil sur : www.dementiaeducation.ca



Ce site (qui sera bientôt disponible en français) a été conçu pour « L'Initiative de formation des médecins dans le cadre de la Stratégie ontarienne visant la maladie d'Alzheimer et les démences connexes ». Ce programme d'éducation à facettes multiples sert à informer et à promouvoir le changement dans la pratique en ce qui concerne la maladie d'Alzheimer et les démences connexes. Les utilisateurs inscrits au site auront accès aux

outils cliniques, au matériel éducatif et aux ressources d'enseignement. Le site Web contient des modules d'apprentissage interactifs basés sur des cas, des lignes directrices de pratique clinique, des ressources éducatives variées et des informations sur les ressources communautaires. Jetez-y un coup d'œil...soyez informés!

Une ressource utile pour vos patients



L'objectif primordial du Dossier de santé personnel est de fournir aux personnes faisant l'objet d'un diagnostic de démence et à leurs aidants un relevé aussi complet que possible. Il est conçu pour :

- présenter dans un format pratique l'information le plus souvent requise par les organismes de service
- fournir au même endroit un contact d'information qui peut être nécessaire pour l'aidant
- informer les divers organismes de toutes les parties impliquées dans la prestation de service.

**Pour de plus amples renseignements, appelez :
La Société Alzheimer d'Ottawa au 523-4004**

Les trois principales raisons de diriger vos patients vers « Premier lien »



1. Soutien aux aidants
2. Éducation sur la démence
3. Renseignements sur les services communautaires

Les médecins de la région ont dirigé plus de 200 patients vers Premier lien, une initiative d'éducation et de soutien pour les individus et les familles aux prises avec la démence. Premier lien est un programme de la Société Alzheimer d'Ottawa créé en collaboration avec le Réseau de la démence d'Ottawa. Lorsque vous orientez un patient vers Premier lien, il a droit à : un appel téléphonique personnel de la Société Alzheimer, une trousse d'information sur la maladie d'Alzheimer et la démence, de l'information et des conseils sur les ressources communautaires et sur les questions de soins.

Le Dr Ian Richardson, un omnipraticien d'Ottawa, déclare : « Les patients qui se sont connectés à Premier lien en savent généralement plus sur la maladie et sur l'aide disponible. Ils se sentent plus en sécurité en sachant qui appeler lorsqu'ils en ont besoin. »

**Pour plus d'informations:
www.alzheimerottawa.org/first_link
ou composez le 523-4004
pour obtenir votre trousse de référence
« Premier Lien »**

MERCI

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



JANSSEN-ORTHO Inc.