



La maladie d'Alzheimer :
Le diagnostic, l'amorce du traitement et les
thérapies à venir

Isabelle Brousseau-Tremblay
Gériatre CISSS de l'Outaouais
14 octobre 2022

1

Déclaration de conflit d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt

2

Objectifs

- Réviser les critères d'utilisation de l'imagerie cérébrale pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.
- Nommer les examens diagnostics pouvant être utilisés en clinique spécialisée et en recherche.
- Comprendre les bénéfices, les risques et les contre-indications des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase afin d'amorcer et poursuivre le traitement en première ligne.
- Discuter de l'utilisation de la mémantine.
- Discuter d'un traitement actuellement en évaluation pour approbation (aducanumab).

3

Plan

- Rappel épidémiologique
- Rappel sur les critères diagnostiques
- Imagerie diagnostique en première ligne
- Imagerie diagnostique spécialisée et en recherche
- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase
- Mémantine
- Aducanumab

4

Épidémiologie

2008 :

- Plus de 100 000 personnes au Québec
- 23 000 nouveaux diagnostics annuellement

2030 :

- 180 000 personnes de plus de 65 ans
- 45 500 nouveaux diagnostics annuellement

Source : <https://www.msssi.gouv.qc.ca/lesprofessionnels/maladieschroniques/alzheimer-et-les-troubles-neurocognitifs-majeurs/>

5

Critères diagnostics

NIA-AA 2011:

- Présence de trouble neurocognitif majeur
- Début insidieux
- Évidence de déclin cognitif
- 2 catégories de présentation initiale :
 - Présentation amnésique
 - Présentation non amnésique
- Absence d'autres causes de TNCM

6

Critères diagnostics biologiques

Table 1

ADNI biomarker grouping
A: Aggregated AD or associated pathologic state
CSF Aβ ₄₂ or Aβ ₄₂ /Aβ ₄₀ ratio
Associated PET
T: Aggregated tau (neurofibrillary tangles) or associated pathologic state
CSF phosphorylated tau
Tau PET
O ₁₉ : Neurodegeneration or neuronal injury
Neuronal MRI
EDU: PET
CSF total tau

Abbreviations: AD, β amyloid; CSF, cerebrospinal fluid.

NOTE: See section 6.4 for explanation of (O) notation.

Table 2

Biomarker profiles and categories

ADNI profile	Biomarker category
A-T-O ₁₉	Normal AD biomarkers
A-T-O ₁₉ +	Alzheimer's pathologic change
A-T-O ₁₉ +	Alzheimer's disease
A-T-O ₁₉ +	Alzheimer's disease
A-T-O ₁₉ +	Alzheimer's and associated pathologic change
A-T-O ₁₉ +	Alzheimer's and associated pathologic change
A-T-O ₁₉ +	Non-AD pathologic change
A-T-O ₁₉ +	Non-AD pathologic change
A-T-O ₁₉ +	Non-AD pathologic change

• Alzheimer's & Dementia 2018; 14:535-562

7

Imagerie cérébrale – 1^{ère} ligne

- Recommandée chez la plupart des sujets, même les plus âgés:

- Début des symptômes dans les 2 dernières années ;
- Atteinte inattendue ou inexpliquée de la cognition ou du statut fonctionnel ;
- Trauma crânien récent et significatif ;
- Manifestations neurologiques inexpliquées (à l'apparition du déclin cognitif ou pendant l'évolution de la maladie) ;
- Histoire de cancer ;
- Sujet à risque de saignement intracrânien ;
- Manifestations compatibles avec hydrocéphalie normotensive ;
- Facteurs de risque vasculaire significatifs

8

Imagerie cérébrale – 1^{ère} ligne

IRM recommandée versus tomographie

- Caractérise mieux l'atteinte vasculaire & identifie certains sous-types de TNM ou d'autres conditions plus rares
- Si TDM : idéalement on devrait avoir une caractérisation de l'atrophie hippocampale

9

Imagerie cérébrale – 1^{ère} ligne

- Utilisation d'échelles semi-quantitatives :
- Medial temporal lobe atrophy scale (Score 0 à 4)
 - Moins de 75 ans : anormal au-dessus de 2
 - Plus de 75 ans : anormal au-dessus de 3
 - Fazekas : mesure de l'atteinte de la substance blanche profonde
 - 0 : pas d'atteinte
 - 1 : normal chez la personne âgée
 - 2 et 3 : pathologique chez la personne âgée
 - Global cortical atrophy scale : 13 régions cérébrales (pas de seuil décrit)

10

Imagerie cérébrale spécialisée

- FDG-PET (18-F fluorodeoxyglucose positron emission tomography)
Analyse du métabolisme cérébral
 - SPECT (Single-photon emission computed tomography)
Analyse de la perfusion cérébrale
- Ces deux examens vont démontrer une atteinte de l'hippocampe, du precuneus (cortex pariétal médial) et des lobes pariétal latéral et temporal postérieur*

11

Imagerie cérébrale spécialisée

- PET-Amyloïde
Mesure le fardeau amyloïde cérébral
Usage recommandé après une évaluation complète par un spécialiste en trouble cognitif si la présence ou l'absence d'amyloïde change la prise en charge
Plusieurs marqueurs (C-PiB, F-labelled)
- DaTscan
Imagerie fonctionnelle dopaminergique
Utile pour la démence à corps de Lewy et autres syndromes parkinsoniens

12

Imagerie cérébrale en recherche

- Séquences IRM avancées:
 - Rs-fMRI
 - MR spectroscopy
 - Diffusion tensor imaging (mesure le déplacement de l'eau en 3D)
 - Arterial spin labelling
- Tau-PET:
 - Mesure le fardeau protéine Tau
 - Mise à jour des critères d'utilisation en cours
- Optical coherence tomography
 - Fiabilité questionable, mesure l'effet de la maladie dans l'œil (rétine)

13

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ)

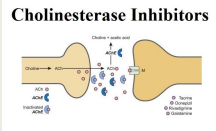
1. Donepezil (Aricept®)
2. Galantamine (Reminyl ER®)
3. Rivastigmine (Exelon®)

14

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ)

1. MA diminue la choline acétyltransférase
2. Diminution de la synthèse d'acétylcholine
3. Diminution de l'activité cholinergique corticale
4. IACHÉ inhibent l'acétylcholinestérase
5. Augmentation de l'acétylcholine synaptique et de l'activité cholinergique

AUCUN EFFET SUR LA PERTE NEURONALE



15

Donepezil (Aricept®)

- Inhibiteur réversible de l'AchE
- Dose initiale : 5 mg die
- Dose cible : 10 mg die (après 4 semaines)
- Dose minimale efficace : 5 mg die

16

Galantamine (Reminyl®)

- Inhibiteur réversible de l'AchE et modulateur allostérique des récepteurs nicotiniques
- Dose initiale : 8 mg die
- Dose cible : 24 mg die
- Dose minimale efficace : 16 mg die

17

Rivastigmine (Exelon®)

- Inhibiteur pseudo-irréversible de l'AchE et de la BuChE
- Forme orale et transdermique
- Dose initiale : 1,5 mg po bid ou 4,6 mg/24h die
- Dose cible : 6 mg bid ou 9,5 mg/24 h die
- Dose minimale : 3 mg bid ou 9,5 mg/24h die

18

- **Limites :**
 - Très peu de données à long terme (études sur 6 ou 12 mois)
 - Taux élevés d'abandon de traitement dans les essais cliniques (13%)
 - Impossibilité de cibler qui répondra
- **Amélioration modeste de la cognition, des symptômes neuropsychiatriques et des AVQ :**
 - 2,37 ADAS-Cog
 - +1,37 WMSI
 - Amélioration modeste des activités de la vie quotidienne
 - Amélioration modeste de l'immersion globale clinique de changement

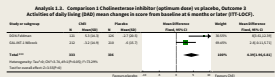
Analysis 1.1 Comparison 1 Characterisation baseline at optimum dose vs placebo, Outcome 1 1A2AS-Gen score from scores from baseline at 4 months end of study (ITT-LTC)									
Study or subgroup	CA1		Placebo		Weight	M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Random, 95% CI		Heterogeneity: $\tau^2=0.00$
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)			Mean (SD)	Mean (SD)	
001-001	1.00 (1.53)	1.00 (1.53)	1.00 (1.53)	1.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-002	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-003	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-004	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-005	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-006	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-007	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-008	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-009	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-010	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-011	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-012	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-013	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-014	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-015	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-016	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-017	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-018	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-019	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-020	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-021	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-022	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-023	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-024	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	
001-025	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	2.00 (1.53)	100.0%	0.00 [-0.00, 0.00]	0.00 [-0.00, 0.00]	0	

Birks J.:Cochrane database Syst Rev. 2006

Analysis 1.2. Comparison 1 Cholesterafin inhibitor (optimum dose) vs placebo, Outcome 3 HbA1c mean change in mmol from baseline at 4 months or later (ITT-OC)						
Study or subgroup	CHSE	Placebo	Mean Difference (MD, 95% CI)	Weight	Mean Difference (MD, 95% CI)	
CHSE-002	10	10	0.00	10.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-003	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-004	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-005	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-006	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-007	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-008	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-009	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-010	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-011	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-012	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-013	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-014	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-015	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-016	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-017	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-018	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-019	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-020	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-021	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-022	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-023	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-024	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-025	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-026	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-027	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-028	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-029	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-030	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-031	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-032	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-033	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-034	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-035	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-036	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-037	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-038	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-039	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-040	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-041	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-042	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-043	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-044	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-045	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-046	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-047	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-048	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-049	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-050	10	10	0.00	4.0%	0.00 (0.00, 0.00)	
CHSE-051	10</					

Birks J.:Cochrane database Syst Rev. 2006

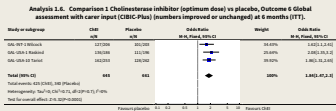
AVQ



Birks J.,Cochrane database Syst Rev. 2006

22

Impression clinique de changement



Birks J.,Cochrane database Syst Rev. 2006

23

Efficacité

- Méta-analyse 2003
- 40 articles identifiés, 16 articles retenus (4468 sujets – sous analyse de 4205 pour diminuer l'hétérogénéité)
- NNT sur 6 mois:
 - Réponse globale :
 - 12 pour amélioration minimale ou plus
 - 42 pour amélioration marquée

Lantôt et al. CMAJ 2003

24

Indications IACHe

	IACHE (MONOTHÉRAPIE)	MÉMANTINE (MONOTHÉRAPIE)	IACHE + MÉMANTINE (TRAITEMENT DE COMBINAISON)
MA légère	Indiqué ²	Option de traitement ¹	Les données probantes disponibles quant à l'efficacité du traitement de combinaison ne permettent pas d'en conseiller ou non l'usage. ^{1,3}
MA modérée	Indiqué ²	Indiqué ²	
MA sévère	Option de traitement ¹	Indiqué ²	
Démence mixte	Option de traitement ²	Option de traitement ²	

INESSS 2015

25

Innocuité

- Birks 2006 :
 - OR 2,51 (2,14-2,95) de présenter au moins 1 effet indésirable
 - OR 2,32 (1,95-2,76) d'arrêt 2^e à un effet indésirable
- Lancôt et al. 2003 :
 - NNH pour effet indésirable 12
 - NNH pour arrêt 2^e à un effet indésirable 16

26

Effets indésirables les plus fréquents

- Effets gastro-intestinaux
- Céphalée et étourdissements
- Insomnie, rêves avec agitation motrice et cauchemars
- Bradycardie, bloc cardiaque et syncope
- Fatigue
- Crampes musculaires (plus fréquentes avec donepezil)
- Confusion et agitation
- Rhinorrhée (donepezil)
- Pollakiurie

27

Contre-indications et précautions

- C-I absolues
 - Hypersensibilité au produit ou à un de ses composants
 - Galantamine : insuffisance rénale ou hépatique sévère
 - Rivastigmine : insuffisance hépatique sévère
- C-I relatives
 - Bradycardie (55 bpm), syncope ou pré-syncope inexpliquée
 - Maladie du sinus
 - BAV 1^{er} degré ou plus
 - Prise concomitante de beta-bloqueur, BCC, ou Rx augmentant le QT
- Précautions
 - Risque ou antécédent d'ulcère peptique
 - Antécédent d'asthme, de MPOC ou de convulsion

28

ECG pré-traitement

Selon l'INESSS :

La réalisation de l'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, l'ECG devrait être fait d'emblée.

29

Critères de remboursement RAMQ

- Monothérapie aux stades léger et modéré
- À la demande initiale :
 - MMSE 10 à 26 (27-28 si justification)
 - Confirmation médicale du degré d'atteinte :
 - Fonctionnement intellectuel
 - Humeur
 - Comportement
 - Autonomie AVQ & AVD
 - Interaction sociale
- Première autorisation valable 6 mois

30

Quel inhibiteur choisir ?

- Les études de comparaison entre les inhibiteurs ne démontrent pas de différence entre les différentes molécules.
- Il est donc recommandé de faire le choix d'une molécule en fonction du profil d'effets secondaires, de la facilité d'administration, de la familiarité du prescripteur et de quelques différences pharmacocinétiques.

31

Quel inhibiteur choisir ?

- *Maladie sévère : donepezil est le seul avec l'indication de Santé Canada*
- *Dysphagie ou manque de collaboration :*
 - Donepezil dissolution rapide (Aricept RDT®)
 - Rivastigmine timbre
- *Intolérance G-I :*
 - Toutes formulations confondues : rivastigmine timbre
 - Formulation po : donepezil
- *Mode d'administration :*
 - Administration die sauf rivastigmine po
 - Rivastigmine transdermique : ne pas oublier d'enlever le timbre précédent, arthrose peut être un enjeu
- *Polypharmacie : Rivastigmine n'est pas métabolisée par le P450*
- *Insuffisance rénale et hépatique : donepezil et rivastigmine (mais C-I si IH sévère)*

32

Que dire au patient et à ses proches ?

- Établir des objectifs clairs :
 Au mieux, légère amélioration puis détérioration progressive.
 Stabilisation des symptômes puis détérioration progressive.
 – Le processus neuropathologique n'est pas affecté par la médication.
 Retarde en général d'environ 1 an la relocalisation.
 La médication sera réévaluée en fonction des effets indésirables et de la magnitude du bénéfice clinique.
 Processus de décision partagée.

33

Suivi

- Suivi téléphonique ou en personnes dans les 3 mois
- Visite médicale et suivi clinique après 6 mois
- Minimale annuellement par la suite
- Critères RAMQ :
 - MMSE supérieur à 10/30
 - Diminution maximale de 3 points par 6 mois
 - Stabilisation ou amélioration des symptômes dans les 5 domaines évalués initialement

34

Intolérance à l'IACHe débuté

Un essai de substitution paraît approprié.

Revue de la littérature (Massoud, Desmarais & Gauthier 2011)

- 50 % des sujets qui ont changé d'IACHe pour intolérance ont pu continuer la nouvelle molécule

Procédure recommandée :

- Arrêter le premier IACHe et attendre la résolution complète des effets indésirables
- Commencer le nouvel IACHe selon la titration usuelle

35

Échec thérapeutique

Différencier le manque d'efficacité (en général dans les 6 premiers mois de traitement) de la perte d'efficacité.

Revue de la littérature (Massoud, Desmarais & Gauthier 2011)

- Amélioration fonctionnelle, cognitive et/ou globale chez 50% des patients qui ont fait la substitution en raison d'un échec au traitement.

Procédure recommandée :

- Donner la dernière dose du premier IACHe.
- Le lendemain, débiter le 2^e IACHe à la dose initiale recommandée et procéder à la titration posologique au moins jusqu'à la dose minimale efficace.
- Ne pas faire de substitution s'il s'agit d'une perte d'efficacité

36

À considérer avant de faire la substitution

- Vérifier l'adhésion au traitement ;
- Éliminer la présence de nouvelle comorbidité (dépression, delirium, AVC, etc.) ;
- Évaluer les interactions médicamenteuses et les effets indésirables possibles des autres médications ;
- Faire des tentatives d'ajustement posologique.

37

Les IACHe ... pour la vie ?

DOMINO-AD

- Étude randomisée contrôlée du donepezil et de la memantine chez des sujets atteints de MA (modérée à sévère) vivant en communauté
- Continuer la thérapie : +1,9 au MMSE & meilleur score fonctionnel
- Pas d'effet sur le score NPI
- 55% des patients ont été relocalisés en soins de longue durée
 - Comparable dans tous les groupes
 - Arrêt donepezil : plus de relocalisation dans la première année
 - Disparition de cet effet à 3 ans

38

Les IaChE : quand considérer l'arrêt

- Effets indésirables incommodes ou intolérables.
- État clinique qui s'est aggravé suivant l'amorce du traitement.
- Présence d'autres maladies qui rendent le risque prohibitif ou les bénéfices attendus futiles.
- Décision informée du patient ou de son mandataire.
- TNCM très avancé.
- Le patient n'a pas une bonne adhésion au traitement qu'il est impossible de pallier.

39

Les IAChe : comment on les arrête

- Processus inverse de l'introduction, par paliers de 2 à 4 semaines.
- Informer qu'il peut y avoir une détérioration des déficits cognitifs et fonctionnels à l'arrêt.
- Assurer une surveillance pendant le premier mois suivant l'arrêt et considérer reprendre la médication si détérioration significative.

40

Mémantine (Ebixa®)

- Antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA
- Dose initiale : 5 mg die am
- Augmentation de 5 mg/jour q 7 jours
- Dose cible : 10 mg bid
- Dose minimale efficace : 5 mg bid

41

Mémantine

Ajustement nécessaire en insuffisance rénale :

- 30-49 cc/min : ajustement prudent ad 10 mg bid
- 15-29 cc/min : max 5 mg bid
- Inférieure à 15 cc/min : contre-indiqué

Contre-indiqué en insuffisance hépatique sévère

Précautions :

- Problèmes G-U qui augmentent le pH urinaire
- Étaient exclus des études : convulsion, HTA non maîtrisée, infarctus récent ou IC non compensée

42

Mémantine : efficacité

Amélioration globale :



Cognition :



Tiré de Ratne et al. Annals of Internal Medicine 2008

43

Mémantine : critères de remboursement

- Monothérapie de la maladie d'Alzheimer aux stades modéré ou grave
- Patient vivant dans la communauté (pas en CHSLD)
- MMSE 3-14/30
- Confirmation du degré dans les 5 domaines
- Durée d'approbation initiale de 6 mois
- Au suivi : confirmer la stabilité ou l'amélioration dans les 5 domaines

44

Mémantine : effets secondaires

- Nausée
- Étourdissements
- Diarrhée
- Agitation

45

Mémantine en association

Méta-analyse 2015 :

- Évidence (qualité modérée) d'un effet bénéfique :
 - Cognition
 - Impression globale
 - AVQ
- Évidence (qualité élevée) d'un effet bénéfique :
 - SCPD

Évidences insuffisantes sur l'efficacité pour recommander ou non l'association, mais la combinaison est en général bien tolérée.

46

Mémantine : indication

	IACHE (MONOTHÉRAPIE)	MÉMANTINE (MONOTHÉRAPIE)	IACHE + MÉMANTINE (TRAITEMENT DE COMBINAISON)
MA légère	Indiqué ²	Option de traitement ¹	Les données probantes disponibles quant à l'efficacité du traitement de combinaison ne permettent pas d'en conseiller ou non l'usage. ^{1,3}
MA modérée	Indiqué ²	Indiqué ²	
MA sévère	Option de traitement ¹	Indiqué ²	
Démence mixte	Option de traitement ¹	Option de traitement ¹	

INESSS 2015

47

Aducanumab (Aduhelm®)

- Anticorps monoclonal dirigé contre l'amyloïde Beta
- Approuvé par la FDA en maladie légère (2021)
 - Comité d'experts de la FDA s'était prononcé contre
 - Outcome positif : diminution de la plaque amyloïde
 - Bénéfice clinique à vérifier en étude post approbation
- Demande d'approbation par Santé Canada à l'étude

48

Aducanumab

- Sélection des patients
 - TNC mineur ou TNCM léger (MMSE 21/30)
 - Documentation de pathologie amyloïde
 - Exclusions : Déclin cognitif 2° à une maladie autre que l'Alzheimer
 - Contre-indication : Haut risque d'hémorragie
- Administration iv q 4 sem (Doses 1 & 2: 1mg/kg ; 3 & 4: 3 mg/kg ; 5 & 6: 6 mg/kg ; 7 & plus: 10 mg/kg)
 - IRM cérébrale avant les doses 5, 7 et 12 : recherche d'œdème et d'hémorragies

49

Aducanumab

- Juillet 2022 :
- Article paru dans Science qui remet en question la validité des résultats d'une étude parue dans Nature en 2006 qui est l'une des études les plus citées sur la pathologie amyloïde.
 - Cependant, ce n'est pas cette protéine qui est ciblée par les thérapies étudiées à date.
 - NIH est en train d'examiner les données qui ont mené à la remise en question de l'étude de 2006
 - Signification pour l'avenir : incertaine ... l'amyloïde fait partie de nos hypothèses sur la maladie depuis la description d'Alois Alzheimer.

50

Résumé

- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et mémantine demeurent des traitements accessibles à la première ligne de la maladie d'Alzheimer.
- Décision partagée avec le patient et ses proches : on doit établir les attentes et expliquer les effets indésirables potentiels.
- Réévaluer la thérapie
 - Intolérance : substitution possible après résolution des effets 2aires.
 - Absence de bénéfice : substitution possible du jour au lendemain.
 - Perte de l'effet : il est probablement temps de questionner le traitement.

51

Références (1)

- Site Ministère de la Santé et des Services sociaux (mss.gouv.qc.ca) consulté 2022-09-21
- Recommendations of the 4th CCCDT, *Canadian Geriatrics Journal*;2012;15(4):120-126
- The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the NIA-AA workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease; *Alzheimer's & Dementia* ;2011;7:263-269
- NIA-AA Research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease; *Alzheimer's & Dementia* 2018; 14:535-562
- Recommendations of the 5th CCCDT, *Alzheimer's & Dementia* 2020;16:1182-1195
- Imaging techniques in Alzheimer's disease: A review of applications in early diagnosis and longitudinal monitoring; *International journal of molecular sciences*;2021;22:2210
- Guide d'usage optimal pour le traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer et de la démence mixte ; INESSS: 2015-03-27: accessible en ligne

52

Références (2)

- Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (Review) ;Birks J;Cochrane database Syst Rev. 2008
- Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in AD : a meta-analysis; *CMAJ* 2003;169(6):537
- Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia ; Massoud F, Desmarais JG & Gauthier S ; *Int. Psychogeriatr* ; 2011; 23(3): 372-378
- Donepezil and memantine for moderate to severe AD ; Howard et al. ; *NEJM*;2012;366(10):893-903
- Nursing home placement in the DOMINO-AD trial : secondary and post-hoc analyses ; Howard R. et al.; *The Lancet Neurology* ; 2015;14:1171-1181
- Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline ; Raine P. et al. ; *Annals of Internal Medicine* ;2008;148:379-397
- EFNS-ENS/EAN Guidelin on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe AD ; Schmidt et al. ; *European journal of neurology*;2015;889-898

53