

Traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer et de la démence mixte

Conférence présentée dans le cadre du colloque
Initiative ministérielle sur la maladie d'Alzheimer

Par

- Dr Claude Patry, MD, GMF Loretteville

Date : 17 février 2017, révisé le 22 mai 2017

**Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
de la Capitale-Nationale**

Québec 



26 mai 2017

Traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer et de la démence mixte

Conférencier, comités aviseurs: Pfizer, Novartis,
Lundbeck, Janssen

Essais cliniques phase II-III: Pfizer, Roche, Lundbeck



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



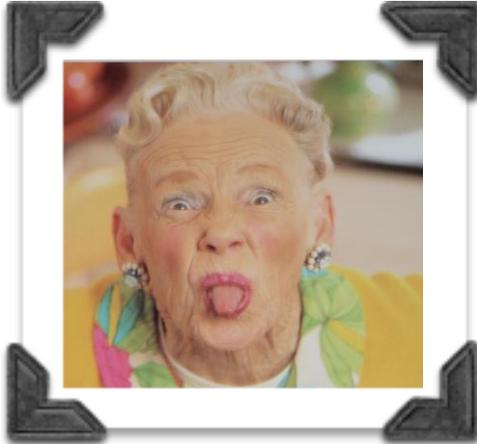
Georgette 88 ans
A la maison , fille s'en occupe

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

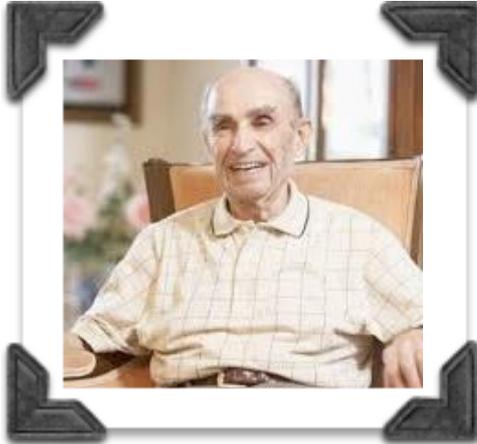
12-09: 3,2

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 des ses aidants. Cette décision partagée fait suite à une **discussion éclairées** 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	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 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 IACHÉ et de la mémantine sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence.
Limites	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 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 IACHÉ 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 IACHÉ 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 IACHÉ 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 IACHÉ au lieu d'un placebo, des effets indésirables menant à l'abandon du traitement seront observés chez un seul sujet.

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

1- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE)

Donépézil
Rivastigmine
Galantamine

2- Antagoniste des récepteurs glutaminergiques NMDA

Mémentationine

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

Données scientifiques disponibles

<p>Résultats</p>	<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 Mémentine les SCPD
<p>Limites</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Très peu de données à long terme (≥ 6 mois) ● Taux élevés d'abandon de traitement dans les essais cliniques ● Impossibilité de cibler à priori les pts qui répondent bien au traitement
<p>Conclusion</p>	<p>Le bénéfice clinique apporté aux patients par ces médicaments dans le temps est très difficile à préciser</p>

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%

Placébo: 17%

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.

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

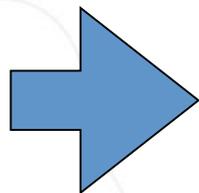
- Le traitement pharmacologique n'empêchera pas la progression de la maladie et le déclin cognitif. Au mieux, ce dernier pourrait s'améliorer ou se stabiliser, pour ensuite continuer malgré la médication

Options de traitement pharmacologique selon le stade de la maladie

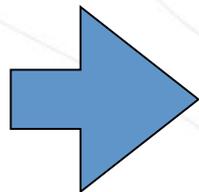
	IACHE (MONOTHÉRAPIE)	MÉMANTINE (MONOTHÉRAPIE)	IACHE + MÉMANTINE (TRAITEMENT DE COMBINAISON)
MA légère	Indiqué ²	Option de traitement ³	Les données probantes disponibles quant à l'efficacité du traitement de combinaison ne permettent pas d'en conseiller ou non l'usage. ^{4,5}
MA modérée	Indiqué ²	Indiqué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

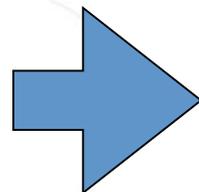
1- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE)



Indiqués en monothérapie dans le traitement symptomatique de la MA d'intensité légère à modéré

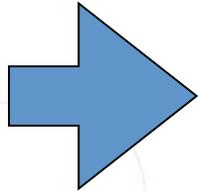


Option de traitement de la MA sévère

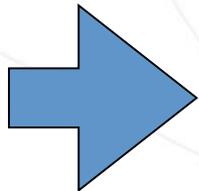


Option de traitement de la MA accompagnée d'une maladie vasculaire cérébrale (démence mixte)

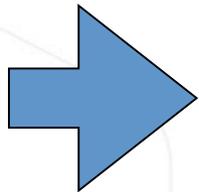
2- Antagoniste des récepteurs glutaminergiques NMDA



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)

Options de traitement pharmacologique selon le stade de la maladie

Combinaison?

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

Options de traitement pharmacologique selon le stade de la maladie

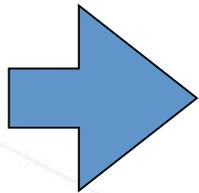
	IACHE (MONOTHÉRAPIE)	MÉMANTINE (MONOTHÉRAPIE)	IACHE + MÉMANTINE (TRAITEMENT DE COMBINAISON)
MA légère	Indiqué ²	Option de traitement ³	Les données probantes disponibles quant à l'efficacité du traitement de combinaison ne permettent pas d'en conseiller ou non l'usage. ^{4,5}
MA modérée	Indiqué ²	Indiqué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

1- 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 pts

1- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE)

Facteurs propre aux patients

- MA sévère: Donépézil et Mémantine: indication officielle de Santé Canada

- Dysphagie/
manque de collaboration:

 - Aricept RDT

 - Exelon timbre (Rivastigmine)

 - Donépézil: co peut être écrasé

 - Galantamine: cap peut être ouverte

 - Rivastigmine po: gélule peut être ouverte

1- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE)

Facteurs propre aux patients

- Intolérance GI: -po: Donépézil moins d'effets indésirables GI
Rivastigmine en donne le plus
-la forme transdermique de la Rivastigmine est associé à la plus faible incidence

- Polypharmacie: Rivastigmine et Mémentine non métabolisé par le cytochrome P450

Choix de la pharmacothérapie initiale

Aucune donnée clinique fiable n'indique de différence d'efficacité entre les trois IACHe. Les facteurs à considérer dans le choix de la pharmacothérapie initiale sont: le profil des effets indésirables, la facilité d'administration, les différences en matière de pharmacocinétique et certains facteurs propres aux patients.

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	Donépézil: disponible sous forme de comprimé à dissolution rapide (Aricept RDT ^{MC}) 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. Les IACHe pourraient être administrés selon les modalités suivantes ¹ : <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 ouverte 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	Parmi les IACHe administrés oralement, le donépézil présenterait le moins d'effets indésirables gastro-intestinaux, tandis que la rivastigmine en présenterait le plus. Parmi tous les IACHe, la formulation transdermique de la rivastigmine est associée à la plus faible incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux.
Adhésion au traitement	Administration unquotidienne: donépézil, galantamine et la formulation transdermique de la rivastigmine Administration unquotidienne ou biquotidienne: mémantine
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

1. Selon l'expérience clinique des membres du comité d'experts de l'INESSS, ces manipulations devraient être faites seulement au moment de l'administration du médicament au patient.

2. Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

3. À titre indicatif seulement. Coût mensuel de traitement selon la posologie maximale recommandée, établi selon le prix de la Liste de médicaments de mars 2015 des formulations génériques et la méthode du prix le plus bas lorsque celle-ci est applicable. Il exclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

	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 indésirables²	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 <i>Modalités de titration posologique : patients hypersensibles aux effets indésirables</i>)		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 <i>Modalités de titration posologique : patients hypersensibles aux effets indésirables</i> IH sévère : contre-indiqué		IH sévère : contre-indiqué

AChE : acétylcholinestérase; BuChE : butyrylcholinestérase; NMDA : N-méthyl D-aspartate; IR : insuffisance rénale; CICr : clearance de la créatinine; IH : insuffisance hépatique; s.o. : sans objet

1. Non remboursé dans le cadre du régime général d'assurance médicaments de la RAMQ.

2. Par exemple, patients de faible poids, âgés de plus de 85 ans, etc.

3. Si la réponse clinique le justifie, pour autant que la dose soit bien tolérée après au moins 7 jours de traitement, la dose peut être portée à 10 mg BID selon les modalités de titration posologique habituelles.

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"> ▶ 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.



Contre-indications et précautions

	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>

IC : insuffisance cardiaque ; HTA : hypertension artérielle ; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique ; s.o. : sans objet

1. Les patients aux prises avec les problèmes de santé énumérés étaient exclus des études cliniques.

Contre-indications et précautions

Avant de prescrire un IACHe, 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 IACHe, 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.*

Interactions médicamenteuses

	DONÉPÉZIL	GALANTAMINE	RIVASTIGMINE	MÉMANTINE
Métabolisme	Substrat d'isoenzymes 2D6 et 3A4 du cytochrome P450	Substrat d'isoenzymes 2D6 et 3A4 du cytochrome P450	Non hépatique (hydrolyse)	Non hépatique (rénal)
Interactions pharmacocinétiques	Vigilance lors de l'administration d'inducteurs (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, rifampine...) ou d'inhibiteurs puissants des CYP 2D6 et 3A4 (kétoconazole, quinidine, paroxétine...)		s. o.	s. o.
Interactions pharmacodynamiques	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Anticholinergiques (antagonisme d'action), par exemple: antidépresseurs tricycliques, antidépresseurs ISRS, antihistaminiques, antimuscariniques (traitement de la vessie hyperactive), benzodiazépines, anti-arythmique (disopyramide), antispasmodiques gastro-intestinaux, relaxants musculaires, analgésiques narcotiques, antiémétiques, antipsychotiques, médicaments à effet atropinique (atropine, scopolamine, etc.), certains diurétiques, certains antiparkinsoniens, certains antiépileptiques... ▶ Agonistes cholinergiques (effet synergique cholinergique), par exemple: béthanéchol... ▶ Médicaments bradycardisants (effet additif sur la fréquence cardiaque), par exemple: bêtabloquants, diltiazem, vérapamil, digoxine, amiodarone, carbamazépine... ▶ AINS (augmentation du risque d'ulcère) ▶ Antipsychotiques (augmentation du risque d'effets extrapyramidaux) ▶ Médicaments en vente libre, par exemple: antihistaminiques, ranitidine, dimenhydrinate, lopéramide, sirops contenant de la codéine, AINS... 		<ul style="list-style-type: none"> ▶ Médicaments qui alcalinisent les urines (diminution de l'élimination rénale de la mémantine), par exemple: bicarbonate de sodium, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique... ▶ Antagonistes des récepteurs NMDA (augmentation possible des effets indésirables), par exemple: amantadine, kétamine, dextrométhorphan... ▶ Médicaments en vente libre, par exemple: antiacides, antihistaminiques H2, sirops contenant du dextrométhorphan... 	

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; NMDA : N-méthyl D-aspartate ; s.o. : sans objet



- ▶ 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

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 IACHe

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

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

- ▶ Le passage peut s'effectuer du jour au lendemain.
- ▶ Donner la dernière dose du premier IACHe.
- ▶ Le lendemain, commencer le deuxième IACHe 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).

FACTEURS POUVANT JUSTIFIER UN ARRÊT DE TRAITEMENT

- ▶ Le patient éprouve des effets indésirables incommodes 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.

- application I phone

The screenshot shows the INESSS website interface. At the top, there is a navigation bar with the INESSS logo and the tagline 'LE SAVOIR PREND FORME'. The main content area features a 'PUBLICATION' header and a title: 'Guide d'usage optimal sur le traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer et de la démence mixte'. Below the title, it specifies the domain of expertise as 'Médicaments, Gériatrie' and the publication date as 'mars 2015'. A list of related publications is provided, including 'INESSS-GUO Alzheimer', 'INESSS-Rapport ETS Traitement Pharmacologique Alzheimer', 'INESSS-Revue Systematique Traitement Pharmacologique Alzheimer', 'INESSS-Revue Systematique Traitements Pharmacologiques Symptomes Comportementaux Psycho Alzheimer', 'INESSS-GUO Alzheimer Cadre Processus', and 'Maladie d'Alzheimer, votre médication - outil patients'. On the right side, there is a section titled 'L'ÉQUIPE DE PROJET' listing the author(s) as Marie-Claude Breton, Mélanie Turgeon, and Éric Tremblay; the collaborator as Cathy Gosselin; and the scientific director as Sylvie Bouchard.



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



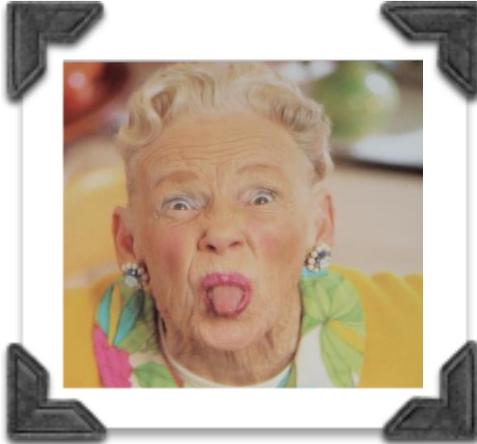
Georgette 88 ans
A la maison , fille s'en occupe

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

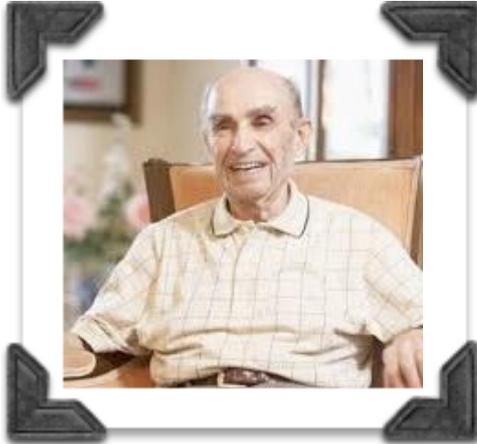
12-09: 3,2

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

MMSE 15/30

Démence mixte

Merci

inesss.qc.ca
inesss@inesss.qc.ca

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3

2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9