



## Nouvelles stratégies thérapeutiques

# Fil conducteur pour la prise en charge de la maladie d'Alzheimer

Christophe Büla, Stephan Eyer, Lausanne

Le nihilisme thérapeutique qui prévaut encore trop souvent dans la prise en charge des personnes âgées souffrant de démence cède peu à peu du terrain face au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Celles-ci combinent traitements médicamenteux et interventions aux niveaux somatique, psychologique, social et familial. Cet article résume les principales interventions à proposer en fonction du stade évolutif.

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus fréquente de démence chez les personnes âgées. L'émergence de traitements procognitifs, dont l'efficacité reste modeste, a stimulé la réflexion sur l'intérêt d'un diagnostic précoce permettant de proposer des interventions appropriées s'adressant non seulement au patient mais aussi à son entourage. En fonction du stade évolutif de la maladie d'Alzheimer la prise en charge devrait idéalement associer des interventions non-pharmacologiques et pharmacologiques. Ces dernières sont soit spécifiques sous forme de traitements procognitifs, soit non spécifiques pour éliminer ou traiter les facteurs aggravants (somnifères, hypertension artérielle), ainsi que les manifestations secondaires psychologiques et comportementales associées à la maladie d'Alzheimer (tab.1).

Tab. 1 Check-List de problèmes à aborder

### Précocement

- ▶ Information diagnostique et pronostique
- ▶ Conduite automobile
- ▶ Contact avec associations: association Alzheimer, groupes d'entraide, etc.
- ▶ Aide pour les activités instrumentales: disponibilité entourage, bénévoles, services de soins à domicile (gestion finances, médicaments, transports, repas, etc.)
- ▶ Directives anticipées et représentant thérapeutique
- ▶ Dispositions légales: testament, succession (assistants sociaux)

### Durant l'évolution

- ▶ Aide pour les activités de la vie quotidienne de base: services de soins à domicile (toilette, habillage, etc.)
- ▶ Troubles du comportement et du sommeil, agitation vespérale: traitement médicamenteux, soutien aux proches (hôpital de jour, unité d'accueil temporaire, séjour de répit, vacances association Alzheimer)
- ▶ Chutes, fugues (bracelet d'identification, bénévoles, etc.)
- ▶ Institutionnalisation

Les stades de la maladie sont évalués au moyen du Clinical Dementia Rating Scale (CDR), un score basé sur la sévérité des symptômes (tab.2).

### Interventions non-pharmacologiques

**Stades légers à modérés (CDR 0,5–2):** Lorsqu'une probable démence du type Alzheimer est diagnostiquée, la première intervention consiste à *communiquer ce diagnostic au patient* (dans certaines études, moins de la moitié des patients sont directement informés) et à ses proches.

Lorsque le diagnostic est posé suffisamment tôt, le patient sera encore capable de compléter des *directives anticipées* et désigner un *représentant thérapeutique*, responsable de prendre des décisions ultérieurement, lorsque la maladie aura évolué et que le patient ne sera plus capable d'exprimer ses souhaits. Le patient atteint pourra également participer au *règlement de problèmes légaux*, économiques ou de succession qui pourraient se poser. Le cas échéant, la question de *la conduite automobile* devrait être rapidement abordée. Si le patient n'est pas jugé inapte à ce moment, un calendrier d'arrêt devrait être discuté avec lui/elle.



Prof. Dr méd.  
Christophe Büla  
christophe.bula@chuv.ch

L'annonce du diagnostic est lourde pour les proches. Il leur paraît souvent trop difficile d'initier les démarches mentionnées dans le paragraphe précédent. Les proches ont tendance à se replier sur eux-mêmes. *Les groupes de soutien* et associations existantes (en particulier l'association Alzheimer), peuvent apporter un appui capital aux proches durant cette période. Convaincre les proches de l'intérêt d'un tel soutien, les mettre en contact avec les associations et autres ressources existantes (p. ex. forum <http://www.alzheimerforum.ch>) peut s'avérer difficile mais pose les premiers jalons de la stratégie de prévention de leur épuisement.

Initialement, les besoins en informations des proches portent sur *l'évolution et le pronostic* de la maladie, sur *les stratégies de soins* efficaces (pharmacologiques et comportementales), ainsi que sur les conséquences économiques de la maladie.

**Stades modérés à sévères (CDR 2–3):** Aux stades plus avancés, les questions concernant la *prise en charge des troubles du comportement*, les besoins d'*aménagement de l'environnement* qui peuvent en découler, et *l'institutionnalisation* viennent au premier plan. Les difficultés croissantes dans les activités de la

vie quotidienne (toilette, habillage) rendent souvent nécessaire le recours aux structures de *soins à domicile*.

La littérature décrit différents types d'intervention combinant l'entraînement comportemental des patients, à l'information, l'éducation et le soutien aux proches. En général, ce type d'intervention s'adresse aux patients atteints de démence avancée. Plusieurs revues systématiques et une méta-analyse ont démontré les bénéfices d'interventions aussi bien pour le patient (réduction des troubles dépressifs, maintien du status fonctionnel) que pour les proches (réduction des symptômes dépressifs et de l'épuisement) aboutissant dans certaines études à repousser l'institutionnalisation de presque deux ans. Les interventions les plus efficaces semblent être celles, relativement complexes, ciblant à la fois patient (activités physique, etc.) et proche (information, entraînement, séjour de répit, etc.). Si de telles interventions sont probablement difficiles à mettre en place au niveau individuel, l'appui offert par les associations et les structures de soins à domicile vise un objectif similaire.

L'apparition de troubles du comportement, de périodes de désorientation et d'agitation rendent nécessaires d'envisager des solutions supplémentaires de soutien comme la mise sur pied de *journées d'accueil* dans une structure de type hôpital de jour ou unité d'accueil temporaire lorsqu'elles sont disponibles. Un *bracelet d'identification* permet également d'anticiper des problèmes liés à la désorientation spatiale ou à des fugues. L'organisation de *séjours de répit* en structure de long séjour, ou les séjours de vacances organisés par l'association Alzheimer permettent également aux proches de se reposer.

Malgré l'absence d'évidence formelle concernant l'efficacité d'une stratégie combinant des interventions à ces différents niveaux, elles contribuent certainement à prévenir les problèmes de maltraitance liée à l'épuisement des proches.

Dans les stades les plus avancés, les troubles du comportement, les troubles du sommeil, les épisodes d'incontinence urinaire et de selles ainsi que des difficultés motrices et à s'alimenter impliquent une prise en charge qui rend indispensable un soutien important aux proches. Si elle n'a pas été discutée antérieurement, la question de l'institutionnalisation doit impérativement être abordée. Dans notre pratique, quelques questions facilitent cette discussion souvent très lourde émotionnellement pour les proches, en particulier ceux qui ont de la difficulté à envisager une telle solution (**tab. 3**).

### Interventions pharmacologiques

**Stades légers à modérés (CDR 0,5–2):** La première intervention pharmacologique chez les patients souffrant d'une démence de type Alzheimer de stades légers à modérés consiste à *réviser le traitement* dans l'optique de

1. éliminer tout traitement qui pourrait contribuer à altérer les performances cognitives;
2. prévenir la survenue ultérieure d'épisodes confusionnels aigus.

Les psychotropes, en particulier les hypnotiques (benzodiazépines surtout), sont les principales cibles de cette revue critique. L'interruption totale d'un somnifère est en général très difficile à obtenir chez les patients qui en consomment chroniquement. Un sevrage progressif est néanmoins souvent possible, étalé sur plusieurs mois à raison d'une réduction de la dose

Tab. 2 Clinical Dementia Rating (CDR)		
Stades	Corrélation avec MMSE (indicatif)	Caractéristiques
Stade prodromal (Mild Cognitive Impairment, MCI) (CDR 0.5)	MMSE >21/30	Plainte mnésique, troubles cognitifs objectifs, absence de répercussion dans le fonctionnement au quotidien (évolution ou conversion vers une démence : 10–15%/an si sous-type mnésique)
Stade précoce (CDR 1)	MMSE entre 17–21/30	Changement insidieux de personnalité, changement du comportement émotionnel et social, désorientation, besoin accru d'aide dans les activités de la vie quotidienne instrumentales
Stade modéré (CDR 2)	MMSE <17/30	Perte d'initiative et de motivation, apathie, troubles pratiques et gnosiques, trouble du jugement, besoin d'aide dans les activités de la vie quotidiennes de base
Stade avancé (CDR 3)		Trouble du comportement, agitation psychomotrice, incontinence, troubles phasiques, trouble de la déglutition, grabatisation

Tab. 3 Aborder le placement avec l'entourage	
▶	Quels sont les besoins actuels du patient?
▶	De quelle aide disposez-vous?
▶	Comment va votre propre santé?
▶	A quel moment pensez-vous qu'un placement devienne nécessaire?

consommée de 25% chaque trois à six semaines et en alternant des jours à doses plus et moins élevées. Il est également important de sensibiliser les proches aux dangers d'autres médicaments, souvent accessibles sans ordonnance, ayant des propriétés anticholinergiques: sirop contre la toux, antigrippaux, antihistaminiques, antiémétiques augmentent considérablement le risque d'état confusionnel aigu chez ces patients.

Les *traitements procognitifs* comprennent les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, rivastigmine, galantamine) et la mémantine, un inhibiteur des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (**tab. 4**). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase augmentent la disponibilité en acétylcholine dans les zones cérébrales affectées par la maladie d'Alzheimer. Globalement, l'efficacité des trois molécules est relativement similaire avec une amélioration modeste mais significative des symptômes cognitifs correspondant à retarder d'environ deux à sept mois l'évolution de la maladie. Il faut traiter environ cinq à dix patients pendant six à douze mois pour observer cette amélioration cognitive chez l'un d'entre eux. L'efficacité de ces molécules a été démontrée avant tout chez des patients atteints d'une maladie légère à modérée ayant un score compris entre 10 et 26 (moyenne 14,4) au «Mini

Tab. 4 Traitements procognitifs de la maladie d'Alzheimer			
Molécule	Dose initiale (mg)	Dose entretien (mg)	Effets secondaires fréquents
Donépézil (Aricept®)	5 (1x/j)	10 (1x/j)	Nausées, vomissements, diarrhées, insomnie
Rivastigmine (Exelon®)	5 patch (1x/j)	10 patch (1x/j)	Nausées, vomissements
Galantamine (Reminyl®)	4 (1x/j) avec repas	12-24 (1x/j)	Nausées, vomissements, perte pondérale
Mémantine (Axura®, Ebixa®)	5 (1x/j)	20 (1x/j)	Céphalées

Mental State Test» (MMSE). Quelques études ont inclus des patients avec des scores MMSE plus bas (jusqu'à 5). Des observations indirectes suggèrent que les bénéfices semblent plus importants et soutenus à long terme chez les patients ayant bénéficié d'un traitement initié précocement. De même, les données d'une étude à long terme suggèrent que les patients ayant stoppé temporairement leur traitement de donépézil ne regagnaient pas le même niveau de bénéfice cognitif.

À côté des bénéfices cognitifs, plusieurs études ont démontré des bénéfices cliniques en terme fonctionnel et d'impression d'amélioration clinique. Le nombre de patients à traiter pour observer une amélioration clinique chez l'un se situe entre 5 et 12. La durée du bénéfice des traitements procognitifs n'est pas définie clairement, mais une étude randomisée de 12 mois de traitement de donépézil et plusieurs études ouvertes d'extension allant jusqu'à 3 ans de traitement de donépézil, rivastigmine et galantamine ont démontré une efficacité maintenue à cette échéance. Une étude rétrospective sur 8 ans de patients traités (essentiellement par du donépézil) a observé un délai d'institutionnalisation d'environ 21 mois par rapport à des patients contrôles. Finalement, si les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase semblent pouvoir agir sur les troubles du comportement, un essai randomisé contrôlé n'a pas montré d'effet du donépézil sur les symptômes d'irritabilité, d'agressivité ou d'agitation.

Les effets secondaires sont essentiellement digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, insomnies, perte de poids) (tab. 4). En cas d'effets secondaires, il est recommandé d'essayer un autre type d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase qui peut être initié rapidement. Il est difficile d'estimer cliniquement si un patient répond au traitement ou pas et, a minima, une réévaluation par un test bref comme le MMSE devrait être faite à 3 et 6 mois. Dans les différentes études, une amélioration cognitive correspondant à un délai d'évolution de 6 mois environ était observée chez 22% à 58% des patients traités par un inhibiteur de l'acétylcholinestérase à dose maximale. En l'absence de réponse, un changement de molécule peut être tenté. Les seules évidences d'efficacité disponibles viennent d'observation démontrant une réponse chez environ 50% des patients bénéficiant d'un tel changement.

**Stades modérés à sévères (CDR 2-3):** Comme mentionné plus haut, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont récemment démontré des bénéfices chez des patients ayant une atteinte modérée à sévère. La mémantine agit sur le système de transmission glutamatergique est approuvée pour le traitement des maladies d'Alzheimer modérée à sévère. Elle a montré des

bénéfices cognitifs et fonctionnels se traduisant par une réduction de la charge en soins des proches (réduction de 45,8 heures/mois). La tolérance est excellente, les principaux effets secondaires sont des céphalées, vertiges et hallucinations, même si la mémantine semble associée à une réduction de l'incidence d'épisodes d'agitation.

Une seule étude de la bithérapie associant donépézil et mémantine a montré des bénéfices cognitifs et fonctionnels. En l'absence d'autres données, notamment concernant le rapport coût-efficacité d'une telle approche, la bithérapie n'est pas recommandée.

La question des critères pour décider de l'arrêt des traitements procognitifs reste ouverte. Une décision basée sur la situation individuelle du patient paraît actuellement l'attitude la plus raisonnable. L'entrée en institution, dépendant de nombreux critères notamment concernant l'environnement social, ne devrait en aucun cas induire automatiquement l'arrêt d'un traitement procognitif. Lorsqu'il est décidé, l'arrêt du traitement devrait s'accompagner d'un suivi des performances cognitives et/ou des symptômes comportementaux. Une détérioration accélérée devrait faire discuter l'indication à la reprise du traitement.

La place d'autres traitements (ginkgo biloba, vitamine E, sélégiline) reste marginale, même s'il existe de faibles évidences d'efficacité clinique. Finalement, ni les anti-inflammatoires, ni la substitution des œstrogènes n'ont montré de bénéfices dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

### Traitement des troubles psychologiques et comportementaux

Les problèmes psychologiques (dépression, anxiété, troubles du sommeil) et comportementaux (agitation, irritabilité, agressivité, déambulation, etc.) sont idéalement pris en charge par des mesures non-pharmacologiques. Cependant, lorsque ces mesures sont inefficaces, l'administration d'un traitement médicamenteux est nécessaire. Plusieurs études ont démontré l'efficacité des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (SSRI) dans le traitement des troubles dépressifs chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer (citalopram 20 à 40 mg, sertraline 25 à 50 mg). En présence d'une composante anxieuse, des antidépresseurs sédatifs sont souvent utiles (mirtazapine 15 à 45 mg). L'utilisation des SSRI dans d'autres troubles comportementaux (agitation, agressivité) est parfois proposée, mais un essai randomisé récent (suite de l'étude CATIE-AD non encore publiée) n'a pas montré d'efficacité supérieure au placebo dans cette indication.

Lorsque les troubles comportementaux (cluster agitation-agressivité et psychose en particulier) nécessitent une intervention médicamenteuse, les neuroleptiques sont fréquemment utilisés (halopéridol 0,5 à 1 mg, rispéridone 0,25 à 0,5 mg, olanzapine 2,5 à 5 mg, quetiapine 6,25 à 25 mg). Là aussi, les données récentes de l'étude CATIE-AD n'ont pas démontré de supériorité d'un traitement neuroleptique comparé au placebo. Les données récentes concernant la mortalité augmentée liée à ces traitements impose donc une prudence accrue lors de la prescription, idéalement transitoire, de ces traitements. Dans tous les cas une réévaluation fréquente du traitement neuroleptique est indispensable.

**Prof. Dr méd. Christophe Büla,**  
 Chef du Service de Gériatrie & Réadaptation gériatrique  
 Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)  
 Tél: 021-314-3811 · Fax: 021-314-3858  
 christophe.bula@chuv.ch

#### Littérature supplémentaire:

1. Clark CM, Karlawish JHT: Alzheimer disease: Current concept and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Ann Intern Med* 2003; 138: 400–410.
2. Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr K: Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 138: 927–937.
3. Kawas CH: Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1056–1063.
4. Cummings JL: Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: Evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 131–145.
5. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333–1341.
6. Waldemar G, Dubois S, Emre M, et al.: Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guidelines. *Eur J Neurol* 2007; 14:e1–e26.
7. Ellul J, Archer N, Foy CM, et al: The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 233–239.
8. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al.: Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 1525–1538.

#### A RETENIR POUR LA PRATIQUE

- ▶ La prise en charge des patients souffrant d'une démence de la maladie d'Alzheimer repose sur une approche englobant le patient et son entourage. Elle combine des interventions non-pharmacologiques et pharmacologiques et nécessite une collaboration entre de multiples acteurs, médecins de premier recours, spécialistes, services de soins à domicile, associations et institutions.
- ▶ La première intervention consiste à communiquer le diagnostic au patient et à ses proches.
- ▶ Il faut prévenir l'épuisement des proches du patient. Les groupes de soutien et associations existantes peuvent apporter un appui capital aux proches.
- ▶ Au stade avancé les difficultés croissantes dans les activités de la vie quotidienne rendent souvent nécessaire le recours aux structures de soins à domicile.
- ▶ Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la mémantine ont démontré des bénéfices procognitifs modestes chez des patients présentant une atteinte modérée à sévère.
- ▶ Les problèmes psychologiques et comportementaux sont idéalement pris en charge par des mesures non-pharmacologiques. Lorsque ces mesures sont inefficaces, l'administration d'un traitement médicamenteux (antidépresseurs, neuroleptiques) est souvent nécessaire. Il doit être réévalué périodiquement.