

Université de LIMOGES

Faculté de Pharmacie



Année 2009

Thèse n° 3334/1

**LA MALADIE D'ALZHEIMER ET SON TRAITEMENT
PAR LA RIVASTIGMINE**

**—
COMPARAISON DE LA FORME ORALE ET
TRANSDERMIQUE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2009
Par

Maeva BECHU

Née le 4 juillet 1983 à Pessac (Gironde)



EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BUXERAUD J.
Madame FAGNERE C., *Maître de conférence*
Monsieur BOILEAU J-J., *Pharmacien titulaire*
Monsieur le Docteur MEYER S., Médecin généraliste

Président du jury et directeur de la thèse
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de conférences

VICE-DOYEN

Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe

VICE-DOYEN

Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE-CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN GIRY Karine	PHARMACIE GALENIQUE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	PHARMACOTECHNIE BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Remerciements

Un grand merci au personnel soignant des établissements de soin et des services gériatriques qui ont eu la gentillesse de consacrer un peu de leur temps à répondre à mes questions,

Merci aux laboratoires Novartis pour leur documentation,

Merci à Monsieur Boileau, mon ancien maître de stage, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, et pour les six mois enrichissants et sympathiques passés dans son officine,

Merci à Madame Fagnère, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, et pour ses enseignements,

Merci à Monsieur le professeur Buxeraud pour ses conseils, sa patience. Merci encore pour sa compréhension et son soutien qui m'ont touchée,

Merci à mes collègues, anciens et actuels, pour avoir fait de mon travail un plaisir !

Un merci particulier à Catherine, Elise, Stéphanie M, Stéphanie D pour m'avoir soutenue et motivée !!

Merci à Monsieur l'Hortolary pour son soutien,

Merci à Stephan pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, et tout simplement pour être toujours là pour moi,

Merci à mes amies de toujours Julienne et Gaëlle, et à mes amis d'enfance de Bordeaux et d'Orléans, Yannick, Cédric, Léa, ceux qui sont là et ceux qui sont ailleurs,

Merci à tous les autres potes de pharmacie, de lycée, et de fac pour les bons moments passés ensemble,

Merci aux personnes qui étaient là dans les moments difficiles, ils se reconnaîtront,

A A. et M. pour les souvenirs passés, et à toi pour ceux à venir,

Merci à ma famille nombreuse, papi, mamies, mes sœurs chéries et mes frères adorés, ma Laurence et mon Olivier,

A toi Maman, pour tout...

A mon père, puisse t-il être heureux

La maladie
d'Alzheimer

—

étude comparative
de la rivastigmine
orale et
transdermique

PLAN

LA MALADIE D'ALZHEIMER

INTRODUCTION

I. GENERALITES

- A. Historique
- B. Epidémiologie
- C. Etiologie
- D. Facteurs de risque

II. PHYSIOPATHOLOGIE

- A. Les lésions cérébrales
 - 1°) Mécanismes impliqués
 - 2°) Conséquence sur les neurotransmetteurs
 - 3°) Topographie des lésions
- B. Les symptômes
 - 1°) Troubles mnésiques
 - 2°) Agnosie
 - 3°) Apraxie
 - 4°) Aphasie
 - 5°) Désorientation spatio-temporelle
 - 6°) Troubles du comportement
- C. Les différents stades de la maladie
 - 1°) Stade léger
 - 2°) Stade modéré
 - 3°) Stade sévère
 - 4°) Stade terminal

III. DIAGNOSTIC

- A. Entretien avec le patient
- B. Examen clinique et biologique
- C. Outils d'évaluation cognitive

- D. Examens complémentaires**
- E. Diagnostic différentiel**
- F. Vers un diagnostic précoce**
- G. Annonce du diagnostic**

IV. TRAITEMENT

A. Les anticholinestérasiques

- 1°) Tacrine COGNEX®
- 2°) Donépézil ARICEPT®
- 3°) Rivastigmine EXELON®
- 4°) Galantamine REMINYL®

B. Les antiglutamates

C. Traitement symptomatique

- 1°) Traitement de la dépression
- 2°) Traitement de l'anxiété
- 3°) Traitement de l'agitation et de l'agressivité

D. Rééducation cognitive

E. Perspectives : traitement étiologique

V. MESURES PREVENTIVES

A. L'activité physique et cérébrale

B. La nutrition

VI. PRISE EN CHARGE DE LA PERSONNE ATTEINTE D'ALZHEIMER

A. Conseils aux proches

B. Les aides et structures existantes

- 1°) Maintien à domicile
- 2°) Placement en institution

CONCLUSION

LA RIVASTIGMINE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE

—

COMPARAISON DE LA FORME ORALE ET TRANSDERMIQUE

INTRODUCTION

I. LA RIVASTIGMINE : PRINCIPE ACTIF D'EXELON®

A. Composition et formes pharmaceutiques orales d'Exelon®

- 1°) Composition
- 2°) Formes pharmaceutiques

B. Pharmacodynamique et pharmacocinétique

- 1°) Pharmacodynamique
- 2°) Pharmacocinétique

C. Données cliniques

- 1°) Indications thérapeutiques
- 2°) Posologie
- 3°) Effets indésirables
- 4°) Contre indications et précautions d'emploi
- 5°) Interactions médicamenteuses

D. Conditions de prescription et de délivrance

E. Efficacité et intérêt de la rivastigmine

- 1°) Efficacité
- 2°) Intérêts et avantages

II. UNE NOUVELLE FORME GALENIQUE : LE DISPOSITIF TRANSDERMIQUE

A. Composition et dosages existants

- 1°) Composition
- 2°) Dosages

B. Pharmacocinétique

- 1°) Absorption
- 2°) Distribution
- 3°) Métabolisme
- 4°) Elimination

C. Données cliniques

- 1°) Indications thérapeutiques
- 2°) Posologie
- 3°) Effets indésirables
- 4°) Interactions médicamenteuses

D. Mode d'emploi

E. Efficacité du patch de rivastigmine

III. COMPARAISON DE LA VOIE ORALE ET TRANSDERMIQUE

A. Efficacité

- 1°) Amélioration de l'ADAS-Cog
- 2°) Modification du score de l'ADCS- ADL

B. Pharmacocinétique

- 1°) Concentration plasmatique du principe actif
- 2°) Indice de fluctuation
- 3°) Variabilité interindividuelle
- 4°) Interprétation des résultats

C. Tolérance

D. Observance

F. Préférence des aidants et du personnel soignant

G. Coût

H. Questionnaire

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

La maladie **d'Alzheimer**

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer est une pathologie dont l'incidence et la prévalence sont en constante augmentation. Notre société a vu doubler son espérance de vie en moins d'un siècle, entraînant l'apparition au grand jour des altérations cérébrales dues au vieillissement. Concernant près de 900 000 personnes en France, cette pathologie a été déclarée grande cause nationale en 2007.

Les particularités propres à cette maladie chronique sont les problèmes posés par la difficulté du diagnostic, notamment précoce, entraînant une sous-estimation certaine et empêchant la prise en charge au stade naissant de la pathologie.

En outre, l'annonce du diagnostic pour le patient et son entourage est délicate. En effet, Alzheimer « cristallise toutes les peurs liées au vieillissement » [33] et a une image sociale négative car elle est perçue comme une dégradation irréversible intellectuelle et physique, et son caractère inéluctable explique les craintes qu'elle génère.

C'est pourquoi il est important, en plus du traitement médicamenteux, d'accompagner psychologiquement le malade et ses proches, afin de gérer au mieux la maladie.

I. GENERALITES

A. Historique



Figure 1 : *Alois Alzheimer (1864 -1915)*

C'est il y a un siècle environ que la maladie a été décrite pour la première fois. Alois Alzheimer, médecin psychiatre et neuropathologiste allemand, travaillait sur le cerveau d'une patiente de 51 ans atteinte de démence, et victime d'hallucinations et de troubles de l'orientation. Ayant mis au point une nouvelle technique de coloration utilisant l'aniline et l'imprégnation à l'argent, il observa les altérations anatomiques subies par ce cerveau et constata qu'elles présentaient les mêmes caractéristiques que celles de la démence sénile : les plaques amyloïdes, ainsi que d'autres lésions jusqu'alors inconnues : des amas anormaux de fibrilles dans les neurones.



Original drawing of Alois Alzheimer (1864-1915)

Figure 2 : Dessin réalisé par A.Alzheimer représentant les amas de fibrilles anormaux.

La maladie fut baptisée du nom de son découvreur à l'initiative du psychiatre Emil Kraepelin. Celui-ci va individualiser la maladie comme une démence dégénérative du sujet jeune, par opposition à la démence sénile d'origine vasculaire.

Il faut attendre le dernier tiers du XXIème siècle pour voir les connaissances évoluer.

Des années 1960 à 1980, les équipes de recherche se penchent sur la localisation et la nature des lésions histologiques.

Au milieu des années 70, l'altération des systèmes cholinergiques centraux dans la maladie d'Alzheimer est démontrée.

Jusqu'au début des années 80, il n'existait que des tests de dépistage de la démence, rapides et simples, qui n'avaient aucune spécificité vis-à-vis d'Alzheimer. A partir des années 90, des outils plus performants et des critères de diagnostic ont été mis au point.

Elle est décrite comme une maladie neurodégénérative du tissu cérébral, entraînant la perte progressive et irréversible des fonctions mentales, et se répercutant sur le comportement et entraînant ainsi une désocialisation du patient.

C'est parce qu'elle touche autant la personne sur le plan psychique, provoquant des comportements difficiles à accepter et comprendre par les proches, que cette maladie est l'une des plus redoutées. [33]

B. Epidémiologie

En moins d'un siècle, notre société a vu quasiment doubler son espérance de vie. Cet important vieillissement de la population explique l'émergence de cette maladie puisqu'elle se développe chez les personnes âgées.

La maladie d'Alzheimer concerne près de 70% des cas de démence de la personne âgée et sa prévalence augmente avec l'âge. On estime qu'elle touche 24 millions de personnes dans le monde, avec près de 4,6 millions de nouveaux cas chaque année.

Les fréquences d'apparition de la maladie sont de :

- 5 à 7% entre 65 et 79 ans
- 20% chez les plus de 80 ans
- 32% chez les plus de 90 ans

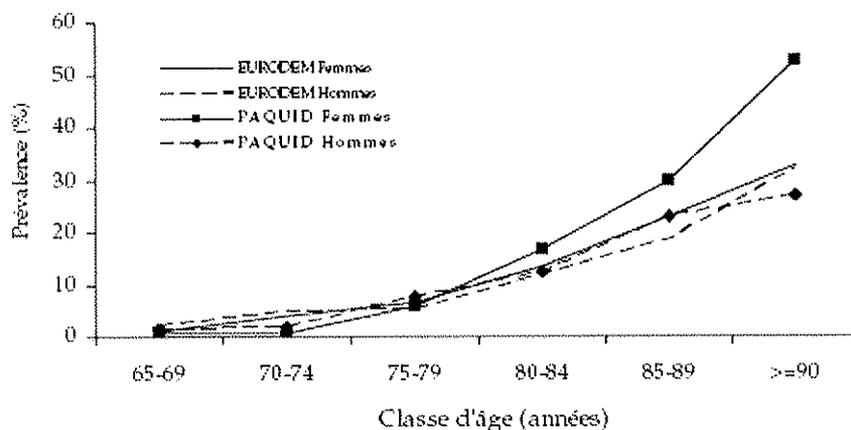
Il existe une forme sporadique, la plus courante puisqu'elle représente 99% des cas. Il peut y avoir une susceptibilité génétique mais ce sont surtout l'âge ainsi que d'autres facteurs de risques qui déclenchent la maladie.

Quant à la forme familiale, elle est très rare et due à une mutation génétique.

En France, on estime qu'il y a plus de 860 000 personnes atteintes d'Alzheimer, chiffre qui pourrait doubler d'ici 2020 jusqu'à atteindre 2,1 millions en 2040.

Il faut de plus prendre en compte le fait qu'il y a une sous estimation certaine de l'incidence de la maladie, en raison des difficultés diagnostiques qu'elle pose. Il n'existe donc malheureusement pas d'indicateur sanitaire fiable, mais on estime que 30 à 50 % des malades d'Alzheimer ne sont pas diagnostiqués comme tels.

Le nombre de nouveaux cas par an est de 225 000 par an, dont 10 000 d'apparition précoce, c'est-à-dire avant 60 ans.



Prévalence des démences chez les hommes et chez les femmes

Données de méta-analyse Eurodem sur des études des années 1990 (Lobo et coll., 2000) ; Données initiales de l'étude Paquid (1988-1989) (Letenneur et coll., 1993) ; Données lors du suivi à 10 ans de l'étude Paquid (1998-1999) (Ramaroson et coll., 2003)

Figure 3 : Prévalence des démences chez les hommes et les femmes

Le plan Alzheimer 2008-2012 :

Le gouvernement, devant l'ampleur de la maladie et au regard de ses conséquences, a mis en place un plan de prise en charge des patients et de leur entourage. Créé en 2001, le plan Alzheimer a vu naître sa troisième version le premier janvier 2008.

Présidée par Joël Ménard, la commission est composée de dix membres. Elle s'appuie sur le travail de huit groupes d'experts.

Orientations : -Volonté de donner plus de place à la dimension éthique, d'humaniser la prise en charge

- Simplification du parcours du malade ainsi que de ses proches
- Amélioration de la prise en charge des malades précoces
- Développement de la recherche médicale

C. Etiologie

Dans 99% des cas, la pathologie est non héréditaire. On ignore encore les causes exactes du déclenchement de la maladie, mis à part le vieillissement qui augmente les chances de développer Alzheimer.

Cependant, il a été montré une prédisposition génétique :

- L'apolipoprotéine E interviendrait dans les mécanismes de réparation neuronale.

Le gène de l'apolipoprotéine E possède trois formes alléliques, APOE2 (51% de la population), APOE3 (80% de la population), APOE4 (15% de la population).

L'APOE4 serait moins efficace que les deux autres allèles dans ce rôle de réparation.

Il semblerait que la présence de l'APOE4 sous forme hétérozygote double le risque de développer Alzheimer, alors que la forme homozygote multiplierait par onze le risque. En effet cet allèle entraînerait l'inhibition de la plasticité neuronale.

- Tout récemment trois autres gènes ont été impliqués : CLU, CR1 et PICALM, qui favoriseraient le développement de la maladie en étant responsables d'une élimination médiocre des dépôts accumulés dans le cerveau. [3]

En revanche, dans 1% des cas, la forme est familiale. Caractérisée par un début précoce de la maladie, c'est une mutation génétique qui est responsable. Elle a été mise en évidence dans les années 1990. Les personnes porteuses de la mutation développent obligatoirement la maladie, et la transmettent à la moitié de leurs descendants (transmission autosomique dominante).

Les trois gènes impliqués sont :

- le gène APP situé sur le chromosome 21, codant pour un précurseur de la protéine amyloïde. Il s'agit de mutations du codon 717.
- Le gène PSEN1 sur le chromosome 14 (mutations faux sens)
- Le gène PS2 sur le chromosome 1

D. Facteurs de risques

La recherche de facteurs de risque potentiels constitue un enjeu majeur puisque leur connaissance permettrait d'agir en amont et de développer des stratégies préventives. Cependant il faut bien comprendre qu'aucun facteur n'est déterminant seul, et qu'il faut une combinaison de plusieurs d'entre eux pour éventuellement développer la maladie.

- L'âge :

Principal et indéniable facteur de risque : au-delà de 65 ans, l'incidence double par tranche de 5 ans.

- Antécédents familiaux de la maladie

- Le sexe :

Son influence reste controversée, compte tenu de la différence d'espérance de vie, mais les femmes sont plus touchées.

- Facteurs cardiovasculaires :

L'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'obésité sont autant de facteurs de risque confirmés.

- Diabète de type 2 :

Par le biais des problèmes vasculaires et cardiaques qu'il entraîne. Il semblerait de plus que le glucose est moins bien assimilé par le cerveau d'une personne atteinte d'Alzheimer.

- Niveau d'éducation :

Il existerait un risque majoré de développer la maladie si la personne a un faible niveau d'études (moindre capacité de réserve cognitive d'où apparition plus précoce des signes cliniques)

- Dépression :

Il est difficile de déterminer si c'est un véritable facteur de risque ou un prodrome de la maladie.

Il se pourrait que le stress permanent ait des effets néfastes sur l'hippocampe qui serait alors plus fragile. De plus l'isolement social provoqué par la dépression entraîne une baisse des pratiques intellectuelles stimulantes et des multiples activités de loisir.

- Traumatismes crâniens :

Certaines études auraient montré une relation entre une blessure à la tête, ou des commotions répétées durant la jeunesse (accumulation anormale de la protéine tau) et le développement d'Alzheimer par la suite.

- Ménopause, déficit en oestrogènes :

Possibilité d'un certain effet protecteur des oestrogènes vis-à-vis des neurones

- Facteurs éventuels (sujets à controverse) :

Exposition à l'aluminium : neurotoxicité à de fortes concentrations

Processus inflammatoires : ils seraient la cause d'effets délétères.

Age	< 47 ans	0
	47-53 ans	3
	> 53 ans	4
Niveau d'éducation	≥ 10 ans	0
	7-9 ans	2
	0-6 ans	3
Sexe	Femme	0
	Homme	1
TA systolique	≤ 140 mmHg	0
	> 140 mmHg	2
IMC	≤ 30 kg/m ²	0
	> 30 kg/m ²	2
Cholestérol total	≤ 6,5 mmol/l	0
	> 6,5 mmol/l	2
Activité physique	Actif	0
	Inactif	1
Score total		/15

Figure 4 : **Score de risque de démence de CAIDE, Kivipelto et al., Lancet Neurology 2006**

Probabilité de démence plus tard (20 ans après), compte tenu du score réalisé au milieu de la vie. Risque moyen de démence = 4,4%

Score	Risque de démence (IC ₉₅)
0-5	1,0% (0,0-2,2)
6-7	1,9% (0,2-3,5)
8-9	4,2% (1,9-6,4)
10-11	7,4% (4,1-10,6)
12-15	16,4% (9,7-23,1)

Figure 5: Probabilité de démence 20 après le score réalisé, Kivipelto et al., Lancet Neurology 2006

II. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Les lésions cérébrales

1°) Les mécanismes impliqués

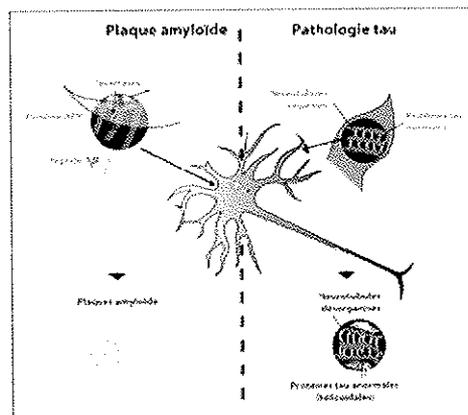


Figure 1: Mécanismes des deux pathologies responsables de la maladie d'Alzheimer : plaques amyloïdes et pathologie tau.

Figure 6 : deux pathologies responsables de la maladie d'Alzheimer,

La maladie d'Alzheimer est la résultante de deux types de lésions cérébrales

[18] :

- les dépôts amyloïdes : accumulation, à la suite d'un métabolisme aberrant, d'une protéine normalement présente en petite quantité, composée de peptide β amyloïde ou peptide $A\beta$, dans le milieu extracellulaire (substance grise corticale). Ce peptide est issu d'une protéine membranaire précurseur, APP (amyloid precursor protein.)

Ces dépôts mesurent de 5 à 100 μm

→ dépôts diffus : de faible densité et de forme aléatoire

→ dépôts focaux : denses et de forme sphérique

Outre ce peptide, la substance amyloïde est composée minoritairement d'apolipoprotéine E et de protéoglycanes.

Ces plaques amyloïdes provoquent une entrée massive de calcium dans le neurone et une réaction inflammatoire déclenchant ainsi la mort de la cellule.

N.B. : On peut observer également des dépôts amyloïdes dans les parois des capillaires et vaisseaux : c'est donc une pathologie vasculaire (angiopathie amyloïde)

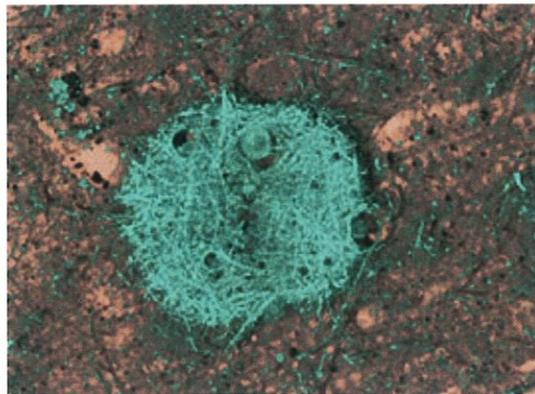


Figure 7 : *illustration de dépôts amyloïdes*

- dégénérescence neurofibrillaire : accumulation dans le neurone d'une protéine intervenant dans la polymérisation des microtubules, la protéine Tau. Les microtubules sont des filaments du cytosquelette servant à transporter les matériaux synthétisés du corps cellulaire vers les terminaisons nerveuses.

La protéine Tau, anormalement phosphorylée, entraîne la dépolymérisation des microtubules. Elle s'accumule sous forme de filaments : les PHF (Paired Helical Filaments).

Ils peuvent s'agréger dans le corps cellulaire, ou bien dans les axones et les dendrites (= fibres tortueuses).

Les neurones ainsi atteints vont dégénérer et mourir, et seront digérés par les cellules gliales ou les astrocytes, qui vont sécréter des cytokines proinflammatoires et créer des radicaux libres, responsables d'une inflammation chronique autour des amas de peptide $A\beta$ et des lésions neurofibrillaires.

L'ensemble constitué par des dépôts focaux de peptide A β entourés d'axones riches en protéine Tau est appelé plaque sénile, ou plaque neuritique.



Figure 8 : *Illustration de plaques neuritiques*

Hypothèse de la cascade amyloïde :

Le schéma suivant représente l'ensemble des mécanismes intervenant dans le processus pathologique :

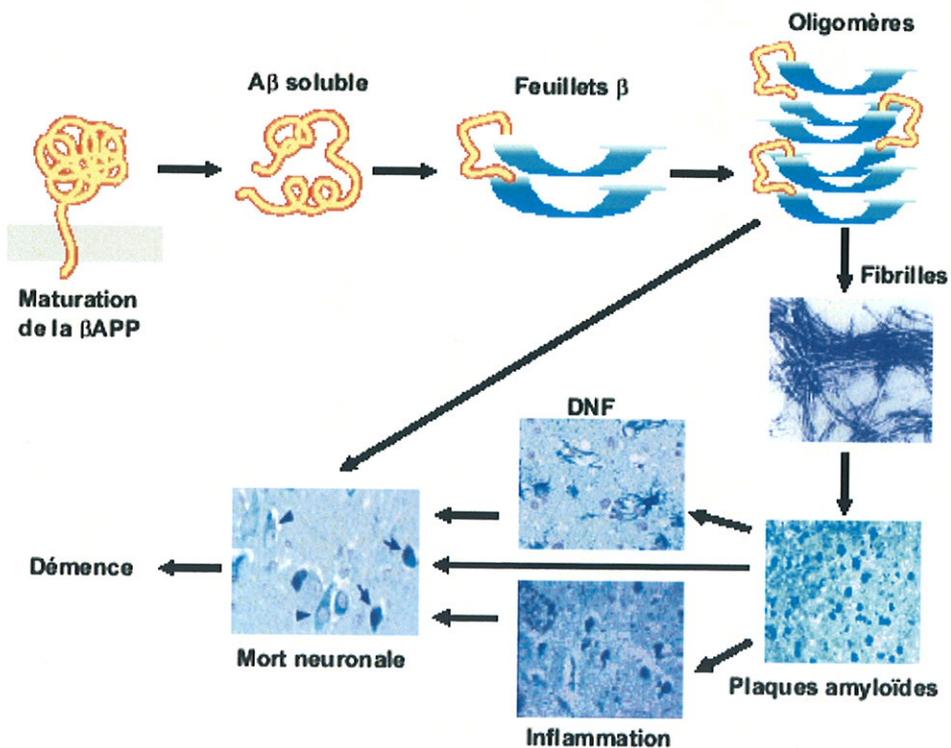


Figure 9 : *Hypothèse de la cascade amyloïde, rapport d'expertise collective de l'INSERM*

Le dysfonctionnement de la protéine APP accélère la dégénérescence neurofibrillaire et provoque son extension progressive dans les aires cérébrales et notamment néocorticales.

Le processus dégénératif va monter en puissance et détruire progressivement les réseaux neuronaux. La plasticité neuronale des neurones sains permettra au début de compenser cette perte, grâce à la cicatrisation gliale, mais quand ils seront atteints, les symptômes apparaîtront.

2°) Conséquences sur les neurotransmetteurs

L'atteinte des neurones provoque un déficit :

- cholinergique : la quantité d'ACh est fortement réduite (de 20 à 90 %)
- noradrénergique : diminution de 30 à 40 %
- sérotonine : diminution de la concentration
- dopamine : système peu affecté

3°) Topographie des lésions

Ces modifications cellulaires entraînent des changements du point de vue anatomique, le poids et le volume du cerveau sont en moyenne diminués, on constate une atrophie corticale.

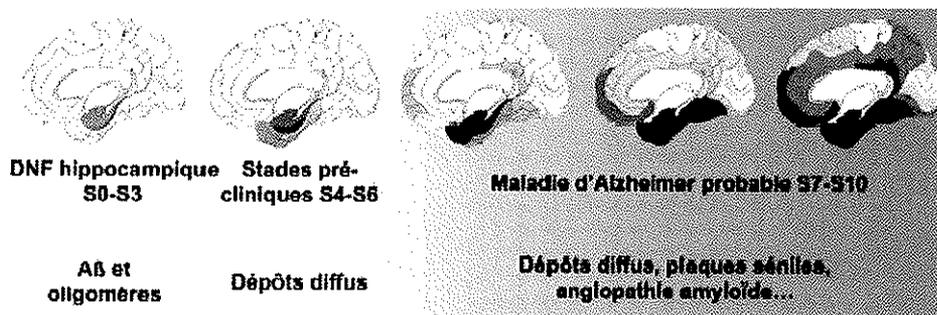
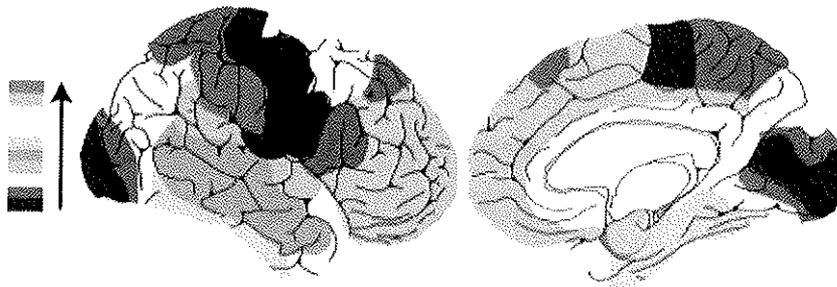


Figure 10 : Evolution des lésions au cours de la maladie, rapport d'expertise collective de l'INSERM

Les lésions neurofibrillaires atteignent les aires corticales intervenant dans les fonctions mnésiques : - cortex entorhinal et hippocampe
- cortex temporal

- aires associatives
- et enfin les aires sous corticales : noyaux limbiques du thalamus, locus coeruleus (innervation noradrénergique du cortex), noyau basal de Meynert (innervation cholinergique), noyaux du raphé (innervation sérotoninergique), et à moindre degré substantia nigra (dopamine).



Carte de densité des lésions neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer en fonction de la topographie (d'après Duyckaerts et Dickson, 2003)
L'échelle de couleur va du moins au plus sévèrement touché. À noter l'atteinte très sévère (rouge) du cortex transentorhinal, l'atteinte marquée (chamois) du cortex entorhinal et le respect des aires sensorielles primaires (en bleu sombre).

Figure 11 : topographie des lésions neurofibrillaires, C.Duyckaerts, Laboratoire de Neuropathologie, La Salpêtrière 2006

Les dépôts diffus de protéine A β sont localisés dans le cortex cérébral, les noyaux gris centraux et le cervelet. En revanche les dépôts focaux se retrouvent uniquement dans le cortex cérébral. [32]

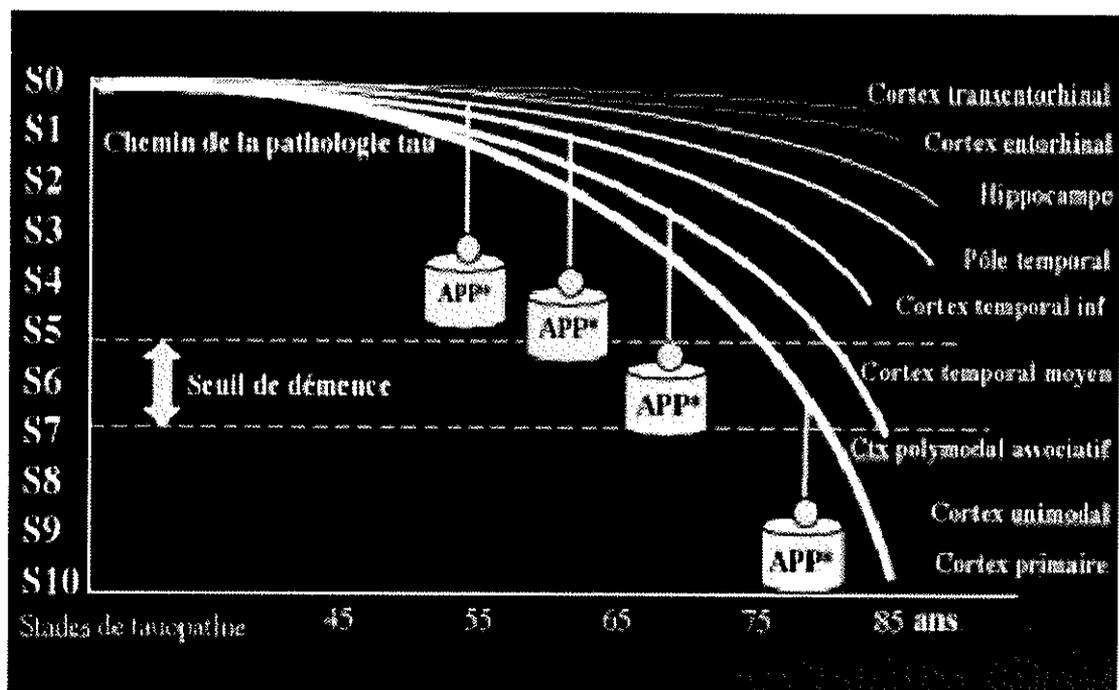


Figure 12 : progression de la tauopathie, A.Delacourte, Inserm U422, Lille

B. Les symptômes

1°) Troubles mnésiques

- Mémoire à long terme :

Ce sont d'abord les faits récents qui seront oubliés, puis des souvenirs de plus en plus anciens. [19]

Elle comprend la mémoire épisodique (souvenirs personnels) et la mémoire sémantique (connaissances générales).

- Mémoire de travail :

Le patient oublie ce qu'il était venu faire dans une pièce, ce qu'il venait chercher dans le placard. Quand on lui parle, à la fin de la phrase il a oublié ce qu'on lui disait...

C'est une mémoire à court terme et limitée en nombre d'informations, elle est très fragile.

- Mémoire procédurale :

Elle correspond à l'automatisation d'un apprentissage. Elle perdure dans le temps et reste plus stable.

2°) Agnosie

C'est l'incapacité de reconnaître les choses, de les identifier. Très souvent c'est une agnosie visuelle, qui peut alors être compensée par une identification tactile ou auditive.

- Prosopagnosie : incapacité à reconnaître les visages.
- Anosognosie : non reconnaissance de sa maladie, à ne pas confondre avec le déni. Le malade ne perçoit pas ses troubles, ce qui pose problème au niveau de la prise en charge.

3°) Apraxie

Incapacité à exécuter des gestes, d'abord les plus compliqués (écriture) puis d'autres plus simples (mâcher des aliments). Les apprentissages disparaissent peu à peu, d'où une perte d'autonomie.

4°) Aphasie

Ce sont les troubles du langage (à la fois les capacités de compréhension et de production).

Soit le vocabulaire se réduit progressivement, en commençant par les mots compliqués, le patient cherche de plus en plus ses mots et finit par se taire. Soit au contraire il développe un langage qui n'a aucun sens.

5°) Désorientation spatiotemporelle

Incapacité de se situer dans le temps (le moment de la journée, la période de l'année) et de se représenter dans l'espace (d'abord dans les lieux inconnus puis les lieux familiers).

6°) Troubles du comportement

Ils sont non négligeables et même occupent une part importante, expliquant la difficulté de prise en charge de la maladie.

Engendrés par une lésion frontale, ils provoquent de réactions inadaptées car la personne n'a plus le sens des convenances et répond à des impulsions.

Cela provoque des changements d'humeur voire de personnalité, difficiles à comprendre par l'entourage.

On note aussi fréquemment une apathie, un syndrome dépressif, de l'anxiété

C. Les différents stades de la maladie

La pathologie se développe de façon silencieuse pendant une dizaine d'années. Ce n'est qu'ensuite que les symptômes apparaissent.

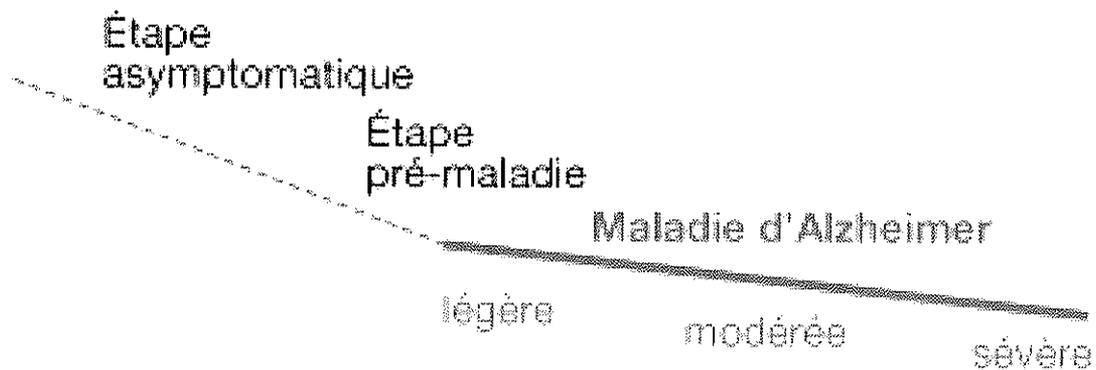


Figure 13 : évolution de la maladie d'Alzheimer

1°) stade léger

Il s'étend sur une période de deux à quatre ans. Caractérisée par des troubles de la mémoire récente ou épisodique, ainsi que des troubles du langage et de l'attention. Il faut noter que ce stade débutant peut être confondu avec une dépression, avec des pertes d'intérêt pour des tâches habituelles.

2°) stade modéré

D'une durée de deux à six ans, elle se manifeste par une perte d'autonomie significative. Les troubles mnésiques s'aggravent, il y a une perte des repères spatio-temporels, il y a une modification du comportement (agressivité, dépression, troubles de l'alimentation et du sommeil).

3°) stade sévère

Elle évolue sur deux à quatre ans. Caractérisée par une altération totale de la mémoire, le patient en vient à oublier également les événements anciens de sa vie. Le langage et la compréhension sont dégradés jusqu'au mutisme. Viennent s'ajouter des troubles de locomotion entraînant des chutes.

4°) stade terminal

Il dure jusqu'à deux ans. Le patient perd toute autonomie, devient grabataire. La fatigue, la perte de poids et les infections, notamment pulmonaires, provoquent le décès.

III. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ne peut être posé de façon certaine et il n'existe pas de test unique permettant de déterminer la présence de la pathologie.

Cependant, l'association des signes cliniques, des tests cognitifs et neuropsychologiques permet un diagnostic sûr à 90%.

Il est important de consulter dès l'apparition des premiers signes afin de prendre en charge le patient le plus tôt possible le cas échéant.

Les critères de diagnostic sont basés sur le DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ou le NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological Disorders and Stroke).¹

A. Entretien avec le patient

Il est important qu'un proche de la personne à examiner soit présent, afin de valider ses dires et apporter éventuellement des précisions supplémentaires.

L'interrogatoire va porter sur :

- les antécédents familiaux :

Avez-vous connaissance de cas familiaux d'Alzheimer, d'antécédents ou facteurs de risque cérébro-vasculaires ?

- traitements médicamenteux éventuels, passés ou en cours :

Avez-vous pris ou prenez vous un traitement ? Si oui lequel ?

Certaines thérapeutiques peuvent provoquer des symptômes démentiels.

- prise de substances : toxicomanie, alcoolisme

- mode de vie : lieu de résidence, activité professionnelle, statut marital. Ces données vont conditionner la prise en charge ultérieure de la personne.

- historique des symptômes : date de d'apparition des signes ? début brutal ou insidieux ? comment évoluent-ils depuis ?

- passage en revue des différents troubles observés :

- avez-vous des troubles de la mémoire ? si oui, touchent-ils les événements récents, ou plus anciens ?

- avez-vous du mal à vous orienter ?

- avez-vous des difficultés à vous exprimer ?

- avez-vous du mal à effectuer des tâches courantes ?

- avez-vous du mal à reconnaître certaines personnes ou objets ?

B. Examen clinique et biologique

Il doit permettre de mettre en évidence l'altération de l'état général du patient, notamment une perte de poids, et d'éventuels déficits sensoriels ou moteurs, ainsi qu'une altération de la vigilance.

On contrôle les comorbidités éventuelles : hypertension artérielle, diabète, dénutrition, insuffisance rénale, apnée du sommeil.

Pour cela on prescrira une prise de sang spécifiant :

- un hémogramme
- un ionogramme
- une glycémie
- un dosage de TSH
- un bilan rénal
- un dosage des folates et vitamine B12

On recherche également des troubles affectifs ou comportementaux (signes de dépression, de changements d'humeur, troubles du sommeil, apathie, anxiété,...)

C. Outils d'évaluation cognitive

- Plusieurs tests ont été mis au point afin de cerner au mieux les troubles induits par la pathologie. [14]

- MMSE

Celui reconnu de façon consensuelle, et établi par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO), se dénomme « mini mental status examination » ou MMSE ⁽²⁾. Il est constitué d'une série de questions spécifiques évaluant les troubles cognitifs. Le score maximal est 30. Entre 10 et 26, cela indiquerait un Alzheimer léger à modéré. De 3 à 19, un Alzheimer modéré à sévère. Il faut bien comprendre qu'en aucun cas on ne peut établir un diagnostic

de certitude grâce au MMSE seul. Pour interpréter les résultats, il faut prendre en compte l'état affectif, le niveau socio-culturel, l'âge du patient.

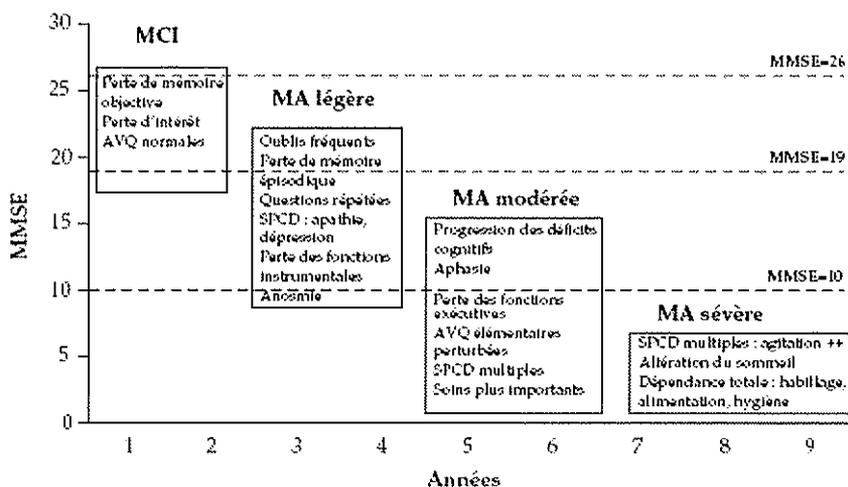


Figure 14 : Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer, d'après Feldman et Woodward, 2005

- ADAS-Cog

C'est l'Alzheimer Disease Assessment Scale qui explore les troubles cognitifs les plus fréquents comme la mémoire, le langage, l'orientation, la motricité. C'est le deuxième outil standard.

- Autres tests

D'autres tests sont pratiqués sans être officiellement reconnus :

→ L'épreuve de rappel des 5 mots : le patient doit retenir 5 mots tout en étant capable de l'associer à une catégorie d'objets. ⁽³⁾

→ Test de fluence verbale : il faut citer le plus possible de noms dans une catégorie donnée en un temps imparti. ⁽⁴⁾

→ Test de l'horloge (explore la praxie) : le patient doit représenter une heure précise sur une horloge. Selon le stade de complétion du dessin, un score est appliqué. ⁽⁵⁾

→ Test d'orientation temporelle ⁽⁶⁾

→ Batterie Rapide d'Evaluation Frontale (BREF) ⁽⁷⁾

- Il existe également des échelles permettant une évaluation fonctionnelle : on voit le retentissement des troubles sur la vie quotidienne :

- Instrumental Activities of Daily Living (IADL) ⁽⁸⁾
- Echelle simplifiée portant sur l'utilisation des transports, du téléphone, la gestion des finances et la prise de médicaments.
- Activities of Daily Living (ADL)
- Disability Assessment for Dementia (DAD) ⁽⁹⁾ : évalue l'autonomie dans les tâches quotidiennes.

- Enfin des échelles d'évaluation thymique existent :

- Neuropsychiatric Inventory (NPI) ⁽¹⁰⁾ : ce bilan évalue les changements psychopathologiques.

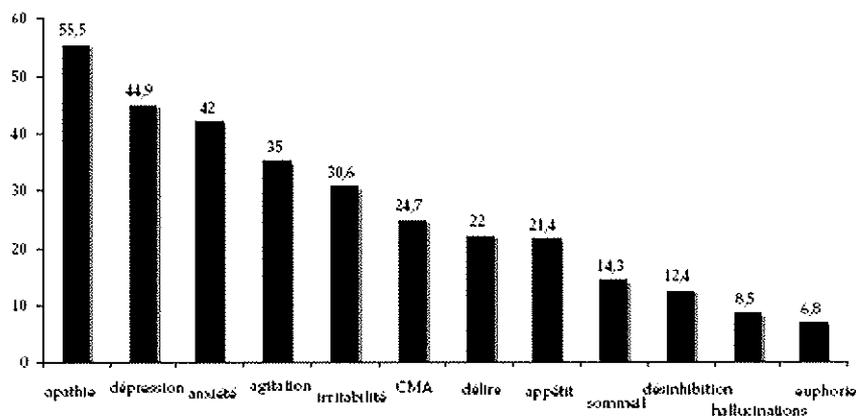


Figure 15 : *Fréquence des symptômes psychopathologiques chez les patients atteints d'Alzheimer, expertise collective de l'Inserm, 2008*

- Echelle de dysfonctionnement frontal (EDF) : explore les troubles du self control, la négligence physique, les troubles de l'humeur, les manifestations d'une perte d'intérêt.

D. Examens complémentaires

- IRM

Cet examen est vivement recommandé pour toute démence récemment découverte. Grâce aux différentes coupes du cerveau, il peut montrer les altérations cérébrales : une atrophie corticale surtout, touchant notamment

l'hippocampe et le cortex temporal. En outre il permet d'éliminer d'autres causes (tumeur, accident vasculaire, hématome sous dural). Malheureusement ce n'est qu'un examen morphologique.

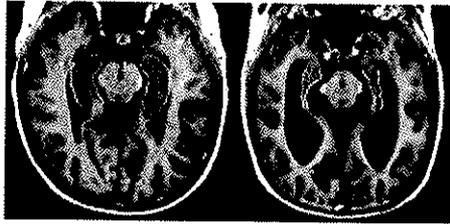


Figure 16 : *IRM d'un cerveau sain et malade, Women's college health science*

- Scanner :

Radiographie aux rayons X qui permet de donner une série d'images cérébrales, moins précises qu'à l'IRM.

- Autres examens d'imagerie :

Ils ne sont pas réalisés en routine, mais seulement en cas de démence atypique, pour éliminer certaines causes.

- Tomographie d'émission monophotonique (SPECT) : imagerie fonctionnelle. On peut apprécier la perfusion du cerveau.

- Tomographie par émission de positrons (PET Scan) : c'est une imagerie fonctionnelle, on peut donc apprécier le métabolisme cérébral. On constate un hypométabolisme de la zone du gyrus cingulaire. La résolution est meilleure que le SPECT, mais c'est un examen plus coûteux.

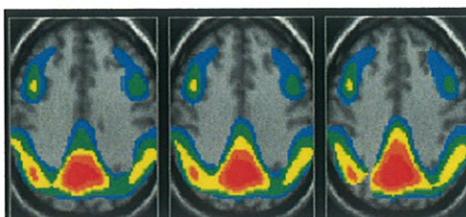


Figure 17 : Zones d'activité cérébrale anormale, Unité Inserm E 0218, Caen

- Analyse du Liquide Céphalo Rachidien : en cas de clinique atypique, inquiétante ou évoluant rapidement. On peut doser les protéines Tau et A β 42

- Electroencéphalogramme : en cas de suspicion d'encéphalite, d'aggravation rapide d'une démence.

E. Diagnostic différentiel

Etant donné que le seul diagnostic de certitude est l'examen anatomopathologique post mortem à l'autopsie, le diagnostic différentiel est d'une grande importance afin d'éliminer d'autres causes de démence.

- déficit cognitif léger (Mild Cognitive Impairment)

Il désigne la phase de transition entre le vieillissement normal et une démence débutante. Elle peut se traduire par des plaintes mnésiques, un déclin des performances cognitives ou fonctionnelles en général mais il n'y a pas de réelle perte d'autonomie. Les individus touchés par un MCI ont un haut risque d'évoluer vers une démence et notamment Alzheimer.

- autres formes de démences dégénératives

- Trisomie 21
- Maladie de Pick , démences frontales :

Troubles comportementaux d'allure psychiatrique, aphasie, déficit sérotoninergique.

- Démence à corps de Lewy :
Troubles attentionnels et surtout visuels (hallucinations).
 - Parkinson :
Démence sous-corticale. Déficit dopaminergique surtout.
 - Chorée de Huntington
- démences neurochirurgicales
Tumeurs, hématorne sous dural, hydrocéphalie.
- démences vasculaires
- Ischémie cérébrale diffuse
 - Infarctus cérébral
- démences secondaires :
- Mécaniques, toxiques (alcool), métaboliques (leucodystrophie, troubles thyroïdiens, carences vitaminiques), infectieuses (Syphilis, VIH, Creutzfeld-Jacob) qui se manifestent par une confusion mentale habituellement aiguë, qui peut fluctuer dans la journée. En l'absence de soins, des troubles végétatifs apparaissent (hyperthermie, tachycardie).
- troubles thymiques (anxiété, dépression) :
- La dépression peut ressembler à une démence, mais peut être également un prodrome de la maladie.

<i>Dr E.G. Hantouche</i>	DEPRESSION	DEMENCE
Installation	rapide	Progressive
Aggravation	rapide	Progressive
Troubles mnésiques	plaintes fréquentes	Déni
Humeur	triste, apathie, irritable	Labile
Troubles végétatifs	présents	Absents
Troubles intellectuels	discordants	Constants
Variation diurne	pire le matin	Pire la nuit
Réponse au traitement	positive	Absente

Figure 18 : Critères différenciant la dépression de la démence, E.G. Hantouche

F. Vers un diagnostic précoce

Il est primordial de prendre en compte les plaintes des patients souffrant de troubles mnésiques, même légers, car la maladie d'Alzheimer est incurable et bien souvent la maladie est déjà installée depuis longtemps quand on établit le diagnostic. Or plus tôt la maladie est détectée, plus vite on pourra instaurer un traitement et retarder la dégradation de l'état du patient. [9]

En outre, cela permet de préparer à la fois le patient et l'entourage, qui sera moins déstabilisé par les signes annonciateurs de la maladie quand ils apparaîtront.

Actuellement beaucoup de recherches sont en cours pour trouver des moyens de détecter plus tôt et de manière plus spécifique la pathologie [5], notamment :

- amélioration de l'examen IRM pour pouvoir voir les lésions précoces. [22]
- faire du PET Scan et de l'analyse du LCR des examens de routine.
- visualisation de la protéine amyloïde et de la protéine Tau en PET Scan.
- spectroscopie par résonance magnétique qui permettrait de visualiser des métabolites : NAA (N acétyl aspartate) et MI (myoinositol), témoins d'une altération du métabolisme.
- test sanguin recherchant une vingtaine de protéines marqueurs de l'atteinte, 2 à 6 ans avant l'apparition des symptômes.

G. Annonce du diagnostic

A la suite de l'évaluation,

- si elle a montré un déclin cognitif, on s'assurera de la prise en charge du patient par son généraliste et un spécialiste.
- si des doutes subsistent, une batterie de tests plus poussés sera effectuée.
- si malgré les plaintes mnésiques du patient, les résultats sont normaux, il sera proposé au patient de passer une nouvelle évaluation 6 à 12 mois plus tard.

L'annonce du diagnostic avéré de maladie d'Alzheimer reste très redoutée, malgré les efforts faits depuis quelques années pour tenter de dédramatiser la pathologie. Il est cependant nécessaire de la faire, mais cela reste angoissant pour la plupart des médecins. Une étude datant de 2004 montrait que 20% des neurologues, psychiatres et gériatres participant à une consultation de la mémoire, n'annonçaient pas le diagnostic.

Pourtant il est profitable pour le patient d'être informé au plus tôt de son état ainsi que son entourage, afin qu'ils prennent conscience de la maladie pour pouvoir la gérer au mieux. Il ne faut pas laisser planer l'incertitude. C'est ainsi que le patient acceptera le mieux la prise en charge, le suivi thérapeutique, l'aide à domicile.

Comment annoncer le diagnostic ?

Il faudrait pouvoir évoquer dès la première consultation l'éventualité de cette pathologie, en des termes progressifs qui vont permettre au patient d'acquérir une certaine maturité face à la maladie. Il faut de toute façon faire du cas par cas, s'adapter à la personne, qui est plus ou moins prête à entendre le diagnostic et à l'accepter.

En ce qui concerne l'entourage et la famille, ils ne sont informés qu'avec l'accord du patient.

Après avoir annoncé la maladie, il est fondamental de rassurer le patient...et surtout son entourage qui se montre souvent plus ébranlé que le malade lui-même. Il faut en quelque sorte démythifier le nom d'Alzheimer, expliquer que l'évolution est lente, que le diagnostic est de plus en plus précoce, que la prise en charge est réelle et que des thérapeutiques existent pour retarder la progression.

Il faut essayer de faire en sorte que le dialogue s'instaure dans les deux sens, et que le patient se sente en confiance, et confie ses craintes, ses interrogations au sujet de sa maladie, de la répercussion qu'elle aura au quotidien sur lui et ses proches.

Qui doit annoncer le diagnostic ?

- le généraliste : il se trouve en première ligne. Il connaît le patient, le contexte, ses antécédents éventuels (dépression par exemple, troubles mnésiques bénins). C'est lui qui sera le plus à même d'entamer le dialogue et d'instaurer un climat de confiance afin de parler de la pathologie sans laisser planer l'incertitude.

- Le spécialiste : il sera responsable d'un diagnostic plus précis et plus pointu, et expliquera la maladie et ce qu'elle risque d'induire comme troubles par la suite.

IV. TRAITEMENT

Actuellement il n'existe aucun traitement curatif de cette maladie, ni même permettant de stopper son évolution. Elle ne se guérit pas. Cependant il existe des traitements pouvant agir sur les troubles cognitifs et comportementaux, dont l'objectif est de retarder l'évolution de la maladie et de préserver plus longtemps les capacités du patient. [8]

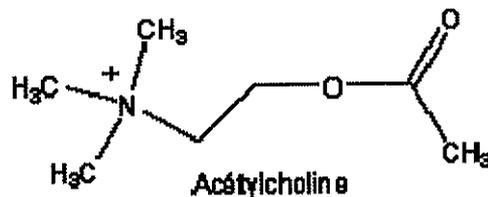
Seuls un tiers des malades atteints d'Alzheimer sont traités en France. Il faut parfois quelques mois pour s'orienter vers le traitement qui conviendra le mieux. L'évaluation de l'efficacité est faite par le médecin après trois à six mois. Le traitement est alors revu s'il y a lieu de le faire.

A. Les anticholinestérasiques

L'acetylcholine :

L'Acetylcholine est un neurotransmetteur, c'est-à-dire qu'elle permet la transmission d'informations et la communication entre les neurones.

Elle est présente dans le système nerveux central, autonome et au niveau des jonctions neuromusculaires.



Incluse dans des vésicules qui migrent vers les synapses interneuronales et qui la libèrent, elle est diminuée lors de la maladie d'Alzheimer ce qui provoque une diminution de l'influx neuronal. Les effets de l'acetylcholine au niveau central sont assez mal définis : effets muscariniques provoquant soit une dépolarisation soit une hyper polarisation, effets nicotiques provoquant une dépolarisation.

On a vu que le système cholinergique est le plus sévèrement affecté par la pathologie, d'où l'orientation des traitements vers cette voie.

Ce neuromédiateur est dégradé de façon physiologique par une enzyme : l'acétylcholinestérase, ainsi que par la butyrylcholinestérase, qui dégradent l'acétylcholine en choline et en acétate. En inhibant son action, on crée donc une augmentation de la concentration d'acétylcholine dans la fente synaptique et ainsi une meilleure communication interneuronale. Ces molécules ont un effet inhibiteur réversible.

Ces médicaments sont indiqués dans les formes légères à modérées, car ayant un effet uniquement stabilisateur, ils n'ont pas d'utilité dans les formes graves.

Par ailleurs ils peuvent perdre leur efficacité avec le temps, car la destruction des neurones continue inexorablement, donc la quantité d'acétylcholine produite et libérée dans la fente diminue.

Leur prescription est réservée aux neurologues, psychiatres, gériatres.

1°) Tacrine COGNEX®

Utilisée d'abord pour antagoniser la dépression respiratoire induite par les traitements morphiniques, puis dans le traitement d'Alzheimer, elle a été retirée du marché en raison de ses effets indésirables notamment une forte toxicité hépatique.

2°) Donépézil ARICEPT®



C'est un inhibiteur sélectif de l'acétylcholinestérase (pas d'action sur butyrylcholinestérase), de la classe des piperidines.

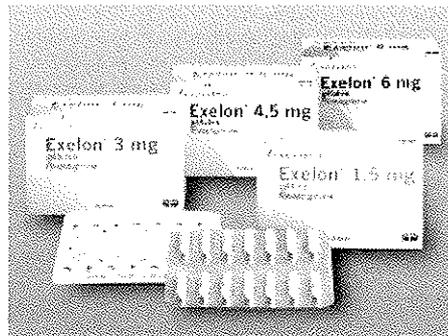
Deux dosages existent : 5 et 10 mg. Une prise quotidienne suffit.

Pharmacocinétique : le pic plasmatique est atteint au bout de 3 à 4 heures, la demi-vie est de 70 heures, le métabolisme hépatique se fait via les cytochromes P2D6 et P3A4, et l'élimination est rénale à 54%.

Effets indésirables cholinergiques fréquents : nausées, vomissements, vertiges. D'autres effets sont particuliers : troubles musculaires et cardiovasculaires.

Interactions médicamenteuses : phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, kétoconazole.

3°) Rivastigmine EXELON®



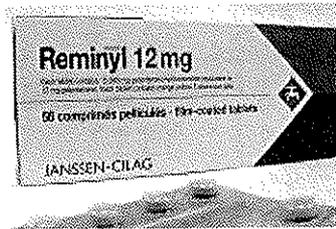
Molécule assez récente, inhibant les deux types d'enzymes mais avec une plus grande affinité pour la l'acétylcholinestérase. Elle fait partie de la classe chimique des carbamates.

Elle existe en gélules à 1,5 mg, 3mg, 4,5mg, et 6mg, à raison de deux prises quotidiennes, ainsi qu'en solution buvable à 2mg/mL.

Mais elle est disponible depuis peu également en patch de 4,6 mg/24h et 9,5 mg/24h.

Les effets indésirables sont de type cholinergique : nausées, vomissements, diarrhée, vertiges, perte de poids.

4°) Galantamine REMINYL®



Connu depuis une cinquantaine d'années, ce principe actif est de la classe des benzofurobenzazepines. Elle était utilisée en cas d'intoxication par une substance anticholinergique.

Pharmacocinétique : le pic plasmatique est atteint au bout de 1 heure, et la demi-vie est de 7 à 8 heures, le métabolisme est hépatique par les cytochromes, et l'élimination rénale à plus de 90%.

Dosages : comprimés à 4, 8, 12 mg, et LP 8, 16, 24 mg

Interactions médicamenteuses : paroxétine, fluoxétine, fluvoxamine, kétoconazole

B. Les Anti glutamates

Une activité excessive des récepteurs au glutamate, ou N methyl D aspartate(NMDA), peut entraîner une destruction des cellules nerveuses. Celle-ci serait due à une entrée massive de calcium par les canaux.

En inhibant ces canaux, on ralentit la destruction des neurones.

Mémantine EBIXA®

Considérée tout d'abord comme un myorelaxant, la mémantine est depuis 2002 commercialisée en France pour son action dans la maladie d'Alzheimer. C'est un antagoniste non compétitif voltage dépendant des récepteurs au glutamate, chimiquement dérivé du noyau adamantane.

La mémantine est indiquée dans les formes modérément sévères à sévères de la pathologie.

Dosages existants : 10 mg et 20 mg.

Pharmacocinétique : pic plasmatique atteint au bout de 3 à 8 heures, 45 % de liaison aux protéines plasmatiques, demi-vie de 60 à 100 heures, métabolisme faible (80% excrété sous forme inchangée), élimination rénale à 99%.

Effets secondaires : somnolence, vertiges, céphalées, hypertension, dyspnée, constipation.

Interactions médicamenteuses : agonistes dopaminergiques, anticholinergiques, amantadine, cimétidine, ranitidine, quinine, hydrochlorothiazide.

Remarque : l'association des deux types de traitement (bithérapie) ne provoque pas d'interaction et semble même montrer un effet synergique modeste.

C. Traitement symptomatique

Ils permettent de diminuer les symptômes induits par la maladie. [8]

1°) Traitement de la dépression

On estime à 45% les patients atteints d'Alzheimer et souffrant de dépression.

On traite les épisodes dépressifs et les fluctuations de l'humeur avec des antidépresseurs de deuxième génération : paroxétine, citalopram, sertraline. Les tricycliques ont trop d'effets secondaires, notamment anticholinergiques.

2°) Traitement de l'anxiété

Elle se manifeste chez 42% des malades.

On évite les anxiolytiques à demi-vie longue. Les plus utilisés sont l'alprazolam, le bromazepam, l'hydroxyzine.

Il est préférable de les utiliser ponctuellement pour ne pas accentuer l'état d'apathie des patients et ne pas provoquer de dépendance.

3°) Traitement de l'agitation et de l'agressivité

La meilleure solution est d'éviter les situations pouvant conduire à cet état, mais on peut à défaut administrer un neuroleptique, sur une période courte. En effet,

les bénéfices apportés se font au détriment des fonctions motrices et cognitives, et la prescription de neuroleptiques est souvent inappropriée. Si l'on doit prescrire un neuroleptique, il vaut mieux choisir un atypique qui entraîne une meilleure tolérance. Les plus prescrits sont la rispéridone, l'olanzapine.

D. Rééducation cognitive

Les traitements médicamenteux sont complétés par des approches non médicamenteuses de la maladie, comme la mise en place de programmes de rééducation cognitive, afin de retarder la perte d'autonomie.

Ces programmes sont effectués par des neuropsychologues ainsi que des orthophonistes ou des ergothérapeutes.

Lors de consultations mémoires, une approche pluridisciplinaire de la maladie est faite : conservation des capacités de communication et de langage, entraînement de la mémoire, limitation de la perte d'autonomie.

Le kinésithérapeute aide le patient à entretenir ses fonctions motrices.

E. Perspectives : traitement étiologique

Les travaux de recherche portent sur des nouveaux médicaments à visée étiologique, donc agissant au niveau des plaques amyloïdes ou de la protéine Tau.

- Vaccin : les recherches sont menées depuis une dizaine d'années. [16]
 - Immunothérapie passive : Elle consiste en la fabrication d'un anticorps dirigé contre les protéines A β , qui provoquerait ainsi la destruction des plaques amyloïdes. L'étude post mortem sur des personnes vaccinées montre une diminution des plaques amyloïdes. Mais des cas de méningo - encéphalite ont conduit à l'arrêt des essais cliniques. [15] Un tel anticorps est actuellement en cours d'évaluation : le bapineuzumab. Mais la vaccination ne permettrait que d'atténuer la maladie car elle n'agit pas sur la pathologie Tau.

- Immunothérapie active : injection directe de l'antigène, c'est-à-dire du peptide A β , ce qui induit une réponse immunitaire et la fabrication d'anticorps anti A β .

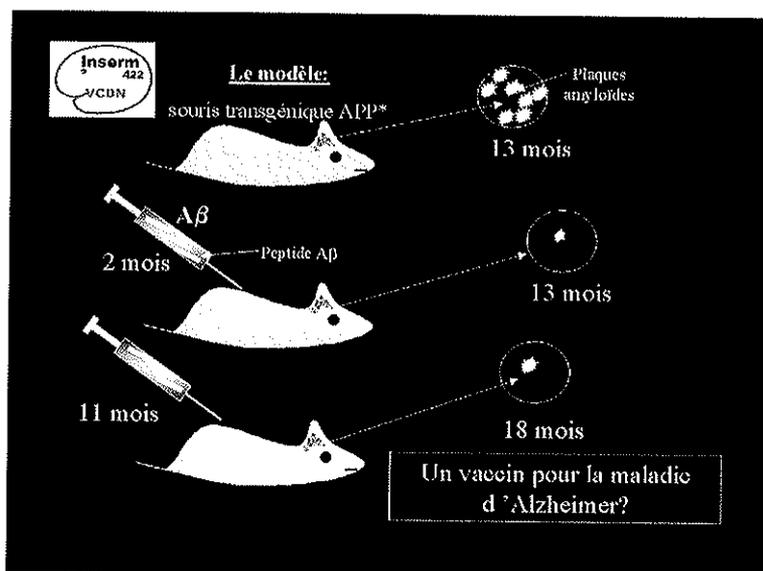


Figure 19 : modèle de vaccination active chez la souris, inserm 422 lille

- Activation de certaines cellules cérébrales (microglies) qui pourraient éliminer les dépôts amyloïdes.
- Inhibition du clivage de l'APP par les β et α sécrétases.
- Augmentation du catabolisme du peptide A β en activant les enzymes responsables de sa dégradation.
- Blocage de la polymérisation du peptide A β .
- Traitement permettant d'inhiber la kinase responsable de la phosphorylation de la protéine Tau.
- Remplacement, à l'aide d'une transplantation, des neurones détruits par la maladie. Les chercheurs parviennent à créer des cellules neuronales à partir de cellules souches cutanées, mais elles ne possèdent pas l'ensemble des propriétés d'un vrai neurone.

V. MESURES PREVENTIVES

Il n'existe pas de réel moyen de prévenir la maladie mais il existe un certain nombre de facteurs protecteurs pouvant retarder son apparition et réduire le risque de développement.

A. L'activité physique et cérébrale

Ce sont aussi bien l'intensité que la variété des activités qui confèrent un effet protecteur, en limitant les risques cardiovasculaires, en améliorant la qualité de vie (sommeil, circulation veineuse) et en entraînant les fonctions cérébrales.

Il est aussi important de maintenir un réseau social étendu.

B. La nutrition

L'hygiène alimentaire semble tenir un rôle non négligeable :

Réduction des risques cardiovasculaires avec un bon régime alimentaire.

L'apport d'oméga 3 notamment par le biais des poissons gras est un facteur de protection, car ce sont des lipides pouvant moduler l'inflammation cérébrale.

Le régime méditerranéen montre un intérêt, par son apport d'aliments riches en antioxydants (huile d'olive, fruits et légumes frais, poissons).

VI. PRISE EN CHARGE DE LA PERSONNE ATTEINTE D'ALZHEIMER

Même si l'offre de soins s'est beaucoup développée ces dernières années, elle n'atteint pas encore les besoins. L'une des orientations du plan Alzheimer 2008-2012 est de faciliter et d'améliorer encore cette prise en charge.

A. Conseils aux proches

La famille et les proches souffrent aussi indirectement de la pathologie, et

d'autant plus que c'est difficile de s'occuper d'une personne atteinte d'Alzheimer, sans aide extérieure. Dans 70% des cas, c'est la famille qui prend en charge la personne en lui permettant ainsi de rester à domicile plus longtemps et de retarder l'entrée en institution. C'est le plus souvent le conjoint, ou les enfants qui sont les aidants. Pourtant, c'est depuis peu que l'Etat prend conscience de l'importance de cette aide « informelle ». [2]

- On peut trouver des conseils et de l'aide auprès des associations ⁽¹¹⁾ et des groupes de soutien, et dans les hôpitaux de jour, ainsi que des formations.

Le contenu des deux jours de formation pour les aidants (mesure 2)

1. La maladie d'Alzheimer : connaître la maladie et comprendre ses manifestations - 6 heures (savoir et comprendre)

- La maladie (1h)

- Comprendre les différents troubles et symptômes (4h)

- Les différentes aides possibles (1 h)

2. Le retentissement des troubles de la maladie dans la vie quotidienne et sur l'autonomie, pour la personne malade (difficultés mais aussi capacités préservées) et pour son entourage - 6 heures (savoir faire et pouvoir faire)

- Les activités élémentaires et les actes de la vie quotidienne

- Les activités complexes

- La vie sociale et relationnelle : communication, comportements et attitudes

- Faire face aux troubles du comportement et des attitudes

3. Ressources et limites de l'aidant familial - 2 heures (savoir être et pouvoir être)

- Apprendre à se préserver et à identifier ses limites

- Mobiliser les aides disponibles

Figure 20 : formation des aidants, dossier de presse sur la réunion de février 2009 du plan Alzheimer

Il est important d'essayer de :

- Préserver son environnement : afin de conserver les repères, les habitudes, et de ne pas provoquer d'anxiété inutile. Il faut instaurer une structure de vie stable, établir un rituel du coucher.
- Préserver son autonomie le plus longtemps possible : hygiène élémentaire, tâches quotidiennes. Il est recommandé de les organiser par étapes courtes et simples.
- Maintenir une alimentation équilibrée : les malades perdent l'appétit. Il faut veiller à ce qu'il s'alimente correctement, en proposant des plats qu'il aime.
- Faciliter la communication : il faut être attentif à faire des phrases courtes, simples, à parler lentement et à manifester une attitude d'écoute attentionnée, sans pour autant traiter la personne comme un enfant.

- Rassurer le malade : se comporter avec douceur, patience, proposer des loisirs permettra de diminuer l'anxiété éprouvée par la personne.
- Protéger la personne : aménagement de la maison afin de prévenir les accidents domestiques (fonctionnalité et sécurité) et les chutes, accompagnement du malade à l'extérieur afin qu'il ne se perde pas.

B. Quelles sont les aides et les structures existantes ?

Ce n'est que depuis le début du XXI ème siècle que les pouvoirs publics ont réellement pris conscience du fait que la maladie d'Alzheimer est un problème de santé publique, et ont définis des objectifs :

- retarder l'institutionnalisation en aidant les aidants informels
- coordonner les services au niveau local
- favoriser le diagnostic précoce

Les politiques publiques se sont fondées sur des plans nationaux, eux même relayés par des plans régionaux. Ceux -ci ont conduit à la création de structures telles que les Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) et les Consultations Mémoire (CM).

Le coût moyen annuel par patient atteint d'Alzheimer est estimé à plus de 20000 €.

Le coût médicosocial de la maladie d'Alzheimer est bien supérieur au coût médical (environ 80 à 90% de la dépense). Comme la famille est le principal contributeur, il y a nécessité d'une prise en charge financière du patient par l'Etat. En outre, plus l'état du malade se dégrade, plus le coût augmente.

1°) Maintien à domicile du malade

- Ressources humaines :

Il existe des aides aux personnes qui aident, afin de leur permettre d'accueillir chez eux le malade (aides en nature, gratuité de l'assurance vieillesse) ou d'être

dédommagées, ainsi que des aides au répit (aménagement du temps de travail, congé de soutien familial, hébergement temporaire en établissement).

Si ce n'est pas la famille ou un proche qui s'occupe constamment ou épisodiquement du patient, il est possible de faire appel à des services de soins infirmiers à domicile.

Il est possible également d'employer une aide ménagère ou une personne à domicile s'il est besoin d'une présence constante.

L'employeur peut bénéficier d'une déduction fiscale et d'une exonération de charges sociales sur le salaire de l'intervenant.

De plus il existe l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA) réservée aux personnes âgées de plus de 60 ans ayant des difficultés à exécuter les gestes de la vie quotidienne. Elle est évaluée en fonction du degré d'autonomie et des revenus de la personne.

- Aménagement du lieu de vie :

Il est préférable de faire appel à des professionnels comme les ergothérapeutes, assistantes sociales.

Le but est de faciliter la vie quotidienne et de sécuriser l'environnement du malade.

Des financements existent : l'allocation logement ou l'aide personnalisée au logement (APL), ainsi qu'auprès de l'Agence Nationale de l'Habitat (ANAH) ou des caisses de retraite.

- Aide matérielle :

La personne peut bénéficier d'un crédit d'impôt pour l'acquisition d'équipements spéciaux.

Il est parfois nécessaire que certains appareils soient installés au domicile du patient, ainsi que du matériel médical.

Qu'ils soient loués ou achetés, ils peuvent être pris en charge par la Sécurité Sociale, à condition pour certains d'avoir été l'objet d'une demande d'entente préalable.

D'autres services sont proposés : blanchisserie, courses, téléalarme

2°) Placement en institution

Quand le maintien à domicile devient impossible et que la perte d'autonomie et l'aggravation des symptômes sont trop importantes, cela conduit à l'institutionnalisation du malade, où il sera pris en charge par des professionnels de santé dans des structures adaptées.

Les établissements accueillant les malades d'Alzheimer sont d'une part les structures sanitaires comme les services de soin de suite et moyen séjour, les services d'hospitalisation de longue durée, et d'autre part les structures médicosociales comme les Etablissements Hospitaliers pour Personnes Agées Dépendantes ou EHPAD permettant un hébergement temporaire ou définitif.

Il existe des réductions d'impôts sur les frais en établissement et des allocations logement.

CONCLUSION

La maladie d'Alzheimer est la troisième maladie jugée la plus grave par la population, derrière le cancer et le SIDA, et la troisième maladie la plus crainte, devant le cancer et les accidents vasculaires.

Ce n'est que depuis une décennie que les pouvoirs publics ont pris conscience de l'importance de cette pathologie et ont en fait un enjeu de société et une priorité européenne.

Parmi les objectifs à atteindre, l'optimisation du parcours de soin, l'accès à un diagnostic précoce, la facilitation du maintien à domicile, le développement de la formation des professionnels de santé, et la mise à disposition de moyens destinés à la recherche sont les grandes enjeux de ces prochaines années, qui risquent de voir se développer encore la maladie.

En conclusion, il est primordial de faire changer le regard que l'on porte sur cette pathologie, qui, bien qu'incurable pour le moment, peut et doit être diagnostiquée le plus tôt possible et prise en charge de la meilleure des façons.

LA RIVASTIGMINE
DANS LE TRAITEMENT
D'ALZHEIMER

—

COMPARAISON DE
LA VOIE ORALE ET DE
LA VOIE
TRANSDERMIQUE

INTRODUCTION

Les différentes stratégies thérapeutiques adoptées pour limiter les effets de la maladie d'Alzheimer sont pour le moment assez réduites.

Parmi elles, la majeure partie des recherches, à défaut de pouvoir trouver un traitement étiologique, se sont portées sur les conséquences symptomatiques de la pathologie : le déficit en acétylcholine induit par la destruction neuronale.

On a tenté d'utiliser des précurseurs de l'acétylcholine (choline, lécithine) et des agonistes cholinergiques (pilocarpine, nicotine), ou encore des molécules stimulant la libération de l'acétylcholine, mais sans succès.

Les molécules inhibant l'enzyme responsable de la dégradation du neurotransmetteur ont montré quant à elles une efficacité clinique.

La rivastigmine a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 1998 en tant qu'anticholinestérasique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Elle est l'une des trois molécules de cette classe thérapeutique et présente certains avantages.

Depuis 2007, la rivastigmine se présente également sous forme de patchs transdermiques. C'est la première et la seule molécule existant sous cette forme galénique dans le traitement de la maladie. Il serait intéressant d'évaluer ses qualités et ses avantages par rapport à la forme orale, tant du point de vue de l'efficacité que de la tolérance et de l'observance.

I. LA RIVASTIGMINE : PRINCIPE ACTIF D'EXELON®

A. Composition et formes pharmaceutiques orales d'EXELON®

1°) Composition

- Substance active :

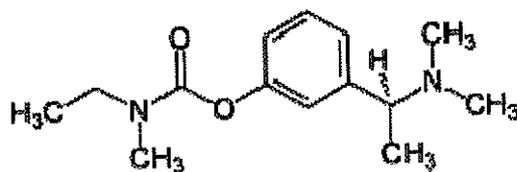
Il existe différents dosages correspondant à la quantité de rivastigmine base :
1,5 mg ; 3 mg ; 4,5 mg et 6 mg,

La substance active utilisée dans les médicaments commercialisés est en fait l'hydrogéntartrate de rivastigmine.

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase.

Classe chimique : dérivé tartrique de carbamate. Poudre de couleur blanc cassé.

Dénomination chimique : (S)-N- méthyl -3[1-(diméthylamino) éthyl]-phénylcarbamate hydrogène-(2R, 3R)-tartrate



Classification pharmaceutique : Système nerveux N

Psychoanaleptiques N06

Médicaments contre la démence N06D

Anticholinestérasiques N06DA

Rivastigmine N06DA03

- Excipients :

GELULE	SOLUTION BUVABLE
Gélatine	Benzoate de sodium
Stéarate de magnésium (lubrifiant)	Acide citrique
Hypromellose (épaississant)	Citrate de sodium
Cellulose microcristalline (liant)	Jaune de quinoléine
Silice colloïdale (lubrifiant)	Eau purifiée
Oxyde de fer jaune (colorant)	
Oxyde de fer rouge (colorant)	
Dioxyde de titane (colorant)	

2°) Formes pharmaceutiques

L'EXELON® se présente sous forme de gélules où le dosage est imprimé sur la gélatine.

Gélule à 1,5 mg : tête et corps jaune

Gélule à 3 mg : couleur orange

Gélule à 4,5 mg : couleur rouge

Gélule à 6 mg : couleur orange et rouge

Il existe aussi une solution buvable dosée à 2 mg par mL.

B. Pharmacodynamique et pharmacocinétique par voie orale

1°) Pharmacodynamique

La rivastigmine est un inhibiteur à la fois de l'acétylcholinestérase et, dans une moindre mesure, de la butyrylcholinestérase, deux enzymes responsables de la dégradation de l'acétylcholine et de la butyrylcholine.

Toutes deux présentes dans le cerveau, la première est prédominante dans le système nerveux central, alors que la deuxième est présente au niveau central et périphérique.

L'action inhibitrice va donc s'exercer surtout au niveau central, conduisant ainsi aux effets recherchés, mais il y aura aussi une action périphérique responsable des effets cholinergiques indésirables (notamment digestifs).

Ces deux neurotransmetteurs sont libérés par les neurones dans la fente synaptique. En inhibant leur catabolisme, on augmente leur concentration et donc on facilite la transmission neuronale.

L'inhibition de ces enzymes est compétitive, lente, dose dépendante.

Mécanisme :

La rivastigmine forme un complexe stable avec les estérases en se fixant sur le site estérasique de l'enzyme à la place de l'acétylcholine, par des liaisons covalentes et empêche ainsi leur action de façon transitoire.

La rivastigmine subit rapidement un clivage après sa fixation à l'enzyme, identique au clivage physiologique de l'acétylcholine :

- la première partie, un dérivé carbamylé phénolique inactif, se détache.
- l'autre partie, un résidu carbamate, reste fixée et continue à inhiber l'acétylcholinestérase en se dissociant très lentement, ce qui explique que l'effet perdure jusqu'à 10 heures après disparition de la molécule inhibitrice initiale.

On peut donc qualifier la rivastigmine d'inhibiteur pseudo irréversible.

2°) Pharmacocinétique

- Absorption

L'absorption est complète et se fait rapidement.

La concentration maximale plasmatique est atteinte au bout d'1 heure environ (de 0,8 à 1,2h).

La biodisponibilité est médiocre, de l'ordre de 36 +/- 13%, à cause de l'effet de premier passage systémique.

L'absorption simultanée d'aliments ralentit la vitesse d'absorption. La concentration maximale est atteinte en 90 minutes, avec une valeur plus faible. Par contre, elle augmente la biodisponibilité de 30%. [29]

Entre deux prises du médicament, la concentration plasmatique revient quasiment à une valeur nulle.

- Distribution

La fixation aux protéines plasmatiques de la rivastigmine est relativement faible, environ 40%.

Elle traverse bien la barrière hémato-encéphalique et diffuse dans le cortex et l'hippocampe.

Le volume de distribution est de 1,8 à 2,7 L/kg.

- Métabolisme

Le métabolisme de la rivastigmine est quasiment indépendant des cytochromes hépatiques et notamment du cytochrome P450.

En fait, la molécule est hydrolysée, rapidement et de façon importante, par les estérases en un métabolite carbamylé phénolique, le NAP 228-90, pharmacologiquement inactif (moins de 10% d'inhibition de la cholinestérase). Celui-ci est à son tour dégradé.

La clairance plasmatique est inversement proportionnelle à la dose administrée.

- Elimination

L'infime quantité de rivastigmine non métabolisée n'est pas retrouvée dans les urines, mais on ne constate aucune accumulation dans l'organisme de la molécule.

Les métabolites sont excrétés à 99% par voie urinaire, tandis qu'1% seulement sont retrouvés dans les fèces.

L'élimination rénale est rapide, et 90% des métabolites sont éliminés sous 24 heures.

La demi-vie d'élimination est courte, de l'ordre d'1 heure, mais la durée d'action persiste dans le temps environ 10 heures.

Chez l'insuffisant rénal, les concentrations plasmatiques sont augmentées, mais cela ne nécessite pas d'ajustement posologique particulier, il faut seulement adapter la dose en fonction de la tolérance du patient.

C. Données cliniques

1°) Indications thérapeutiques

La rivastigmine est indiquée dans les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer.

Elle est également indiquée dans les démences légères à modérées induites par la maladie de Parkinson. [41]

En pratique, on peut répartir les prescriptions de la rivastigmine de la façon suivante :

- maladie d'Alzheimer : 84,7%
- sénilité, démence, dysfonctionnement cérébral : 10,5%
- syndromes extrapyramidaux et troubles de la motricité : 2,3%

2°) Posologie

Après avoir établi le diagnostic de maladie d'Alzheimer, le médecin jugera au mieux pour déterminer quelle thérapeutique doit être choisie.

Il est important qu'une tierce personne puisse contrôler la prise du médicament par le malade pour assurer une bonne efficacité.

Etant donné la demi-vie de la molécule active, il est nécessaire de prendre 2 gélules par jour. Elles doivent être avalées sans être ouvertes ni écrasées.

- Initiation du traitement :

Il faut commencer par le dosage le plus faible, c'est-à-dire 1,5 mg 2 fois par jour.

- Ajustement posologique :

Au bout de 14 jours, si le traitement est bien toléré, on passe à 3 mg 2 fois par jour.

On procède ainsi par paliers de 14 jours : 4,5 mg 2 fois par jour et enfin 6 mg 2 fois par jour.

En cas de survenue d'effets indésirables, on revient au dosage inférieur.

- Entretien :

L'idéal est de maintenir le patient à la dose maximale tolérée, sachant que les concentrations sont efficaces à partir de 3 mg deux fois par jour, et que la posologie maximale est de 6mg deux fois par jour.

Il est important d'évaluer le bénéfice clinique apporté par la rivastigmine :

- si après une durée de traitement de trois mois, aucune amélioration n'est rapportée, il faudra envisager l'arrêt et le relais par une autre molécule.

- il faut réévaluer régulièrement l'efficacité thérapeutique

En cas d'interruption du traitement pendant quelques jours, il faudra revenir à la dose minimale afin d'atteindre progressivement la dose maximale tolérée.

- Insuffisance rénale et hépatique :

Aucun ajustement posologique n'est indiqué, il faut juste surveiller étroitement la tolérance du patient envers le traitement.

3°) Effets indésirables

Les effets cholinergiques sont pour la plupart transitoires et disparaissent après ajustement posologique. Ce sont principalement des troubles gastro-intestinaux : des nausées (38% des cas) et vomissements (23%).

Récapitulation des principaux effets secondaires observés :

Systeme nerveux	Vertiges +++ Somnolence, céphalées, tremblements ++
Troubles psychiatriques	Agitation, confusion ++ Insomnie, dépression +

Système digestif	Nausées, vomissements, diarrhée +++ Douleur abdominale, dyspepsie ++
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie +++ Perte de poids ++
Troubles cutanés	Sudation ++
Troubles généraux	Fatigue, malaise ++

+++ : Très fréquent (plus d'1 cas sur 10)

++ : Fréquent (entre 1 sur 10 et 1 sur 100)

+ : Peu fréquent (entre 1 sur 100 et 1 sur 1000)

4°) Contre-indications et précautions d'emploi

- Contre-indications :

En cas d'insuffisance hépatique grave.

En cas d'hypersensibilité à la molécule, à la famille des carbamates, ou à l'un des excipients.

En cas de grossesse et d'allaitement.

- Précautions d'emploi :

Afin de limiter l'apparition d'effets secondaires, il est nécessaire de bien observer la phase d'ajustement posologique.

Durant le traitement, il faut surveiller régulièrement le poids du patient, ainsi que la survenue éventuelle de symptômes extrapyramidaux.

La rivastigmine est à utiliser avec prudence chez les personnes présentant des troubles de la conduction cardiaque, des risques ulcéreux, des troubles respiratoires, ou des problèmes de rétention urinaire.

En cas de surdosage, il suffit d'interrompre l'administration du médicament pendant une période de 24 heures. Les symptômes rapportés étaient surtout des vomissements et des diarrhées sans gravité. En cas de surdosage massif (dose administrée supérieure à 50 mg), on peut avoir recours à un traitement symptomatique comme un antiémétique. Si l'intoxication est sévère, l'antidote est le sulfate d'atropine à raison de 0,03 mg/kg.

5°) Interactions médicamenteuses

Au vu de son métabolisme quasiment indépendant du système enzymatique hépatique, ainsi que sa faible liaison aux protéines plasmatiques, la rivastigmine est peu sujette aux interactions avec d'autres substances au niveau pharmacocinétique.

Elle n'interfère pas avec les thérapeutiques habituellement prises par les personnes âgées : antihypertenseurs, antidiabétiques, antalgiques, anti-inflammatoires, benzodiazépines, antiangoreux, antiarythmiques, fluoxétine.

NB : co-prescriptions principales :

- tranquillisants : 24,7%
- vasodilatateurs cérébraux et périphériques : 20%
- analgésiques et antipyrétiques : 16,5%
- vasoprotecteurs : 14%
- antidépresseurs : 19%

Du point de vue pharmacodynamique, la rivastigmine présente des interactions avec les molécules anticholinergiques qui vont à l'encontre de sa propre action : certains antidépresseurs (imipraminiques), antipsychotiques, antispasmodiques (pinavérium), oxybutinine, antinauséeux (métoclopramide, métopimazine), antihistaminiques.

Par ailleurs on peut avoir une potentialisation de l'effet s'il y a administration concomitante de bloqueurs de la jonction neuromusculaire (lors d'anesthésie par exemple).

D. Conditions de prescription et de délivrance

La spécialité contenant ce principe actif est sur liste I, remboursée à 65%.

Elle est soumise à prescription particulière : la prescription initiale doit émaner d'un médecin spécialiste en neurologie, en psychiatrie, d'un médecin titulaire du diplôme d'études spécialisées de gériatrie, ou d'un médecin généraliste titulaire de la

capacité de gériologie. Cette prescription doit être annuelle, et entre deux prescriptions, elle peut être relayée par le médecin traitant.

Une surveillance particulière est nécessaire tout au long du traitement, et il est important d'évaluer régulièrement le bénéfice apporté par le médicament.

La dispensation se fait en officine de ville.

E. Efficacité et intérêt de la rivastigmine

1°) Efficacité

La rivastigmine a obtenu son autorisation de mise sur le marché le 12 mai 1998, et a obtenu une extension d'indication le 28 février 2006 pour les démences observées dans la maladie de Parkinson.

La Commission de la transparence a évalué le service médical rendu et considère qu'il est important (SMR II). L'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres molécules préexistantes (à savoir le donépézil) est mineure : ASMR IV.

• Etudes cliniques :

L'efficacité de la rivastigmine a été évaluée dans diverses études internationales qui ont pour la plupart une méthodologie et des résultats identiques.

La méthode :

Les essais ont eu lieu sur une période de 26 semaines, en double aveugle versus placebo.

Ils ont été réalisés chez plusieurs centaines de volontaires, choisis par des neurologues, psychiatres et gériatres. Les patients devaient présenter une maladie d'Alzheimer définie par les critères DSM IV et NINCDS-ADRDA, et un score au MMSE compris entre 10 et 26. De plus, sur l'échelle IADL, ils devaient présenter un score supérieur ou égal à 2 dans un des quatre items au moins.

En ce qui concerne la prise de traitement antérieure à l'étude, les traitements concernant la pathologie ont été interrompus 7 jours avant le commencement des essais.

Le début de l'essai a été instauré à raison de 1,5 mg deux fois par jour, et en augmentant progressivement les doses tous les quinze jours par paliers de 1,5mg, jusqu'à la plus haute posologie tolérée, sans dépasser 12 mg par jour.

Les résultats ont été évalués régulièrement au cours des 26 semaines de traitement, à l'aide d'outils tels que l'ADAS-Cog (qui évalue les performances cognitives), la CIBIC-Plus (Clinical Interview Based Impression of Change : évaluation globale incluant des données recueillies auprès de la personne aidante), la PDS (évaluation des activités de la vie quotidienne –hygiène, autonomie, occupations domestiques).

L'amélioration est considérée comme significative dès lors qu'il y a une augmentation de 4 points ou plus sur l'ADAS-Cog, une amélioration de 10% de la PDS et une amélioration de la CIBIC-Plus. [28]

Les résultats :

Mesure de la réponse	Rivastigmine (6à 12 mg)	Placebo
Amélioration ADAS-Cog	21%	12%
Amélioration CIBIC-Plus	29%	18%
Amélioration PDS	26%	17%

On constate une différence de réponse significative entre le groupe témoin et le groupe traité par la rivastigmine.

Il y a une amélioration légère des fonctions cognitives qui est dose dépendante, ainsi qu'une tendance à amélioration de l'autonomie.

D'autres études faisant appel à d'autres échelles comme le MMSE, l'IADL ou le NPI corroborent ces résultats en montrant que la rivastigmine retarde l'apparition de troubles du comportement et ralentit la dégradation des fonctions cognitives, mais de façon modeste et difficilement appréciable. C'est plus une impression d'amélioration clinique globale.

Cependant la HAS a considéré le service médical rendu important car c'est une maladie grave et qu'il n'existe aucun autre traitement.

- **Comparaison avec les autres anticholinestérasiques :**

L'efficacité des trois molécules (donépézil, rivastigmine, galantamine) est comparable, en effet les résultats n'ont pas permis de conclure à une différence réellement significative entre elles. [21]

Toutefois, c'est la rivastigmine qui a permis d'obtenir la différence la plus importante en ce qui concerne l'amélioration du score de l'ADAS-Cog et de l'échelle ADL. [42]

De plus la rivastigmine agit aussi sur la butyrylcholinestérase. Or il a été montré que cette enzyme augmente au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, dégradant donc d'autant plus les neurotransmetteurs. La rivastigmine a donc un effet doublement inhibiteur.

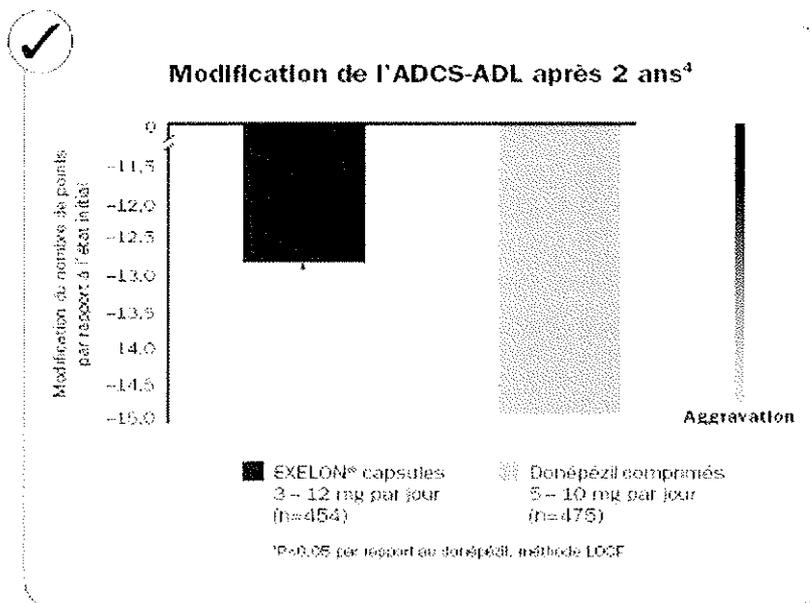


Figure 21 : comparaison de la rivastigmine par voie orale et du donépézil, laboratoires Novartis

2°) Intérêts et avantages

- La rivastigmine a une sélectivité tissulaire au sein même du cerveau, notamment une grande affinité vis-à-vis de l'hippocampe et du cortex, qui sont des aires particulièrement touchées dans la maladie d'Alzheimer.

- L'acétylcholinestérase se retrouve dans l'organisme sous plusieurs isoformes : G1, G2, G3, G4. Or il a été démontré que dans le cortex des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, c'est l'isoforme G1 qui est prédominante, et en conséquence le rapport G1/G4 est significativement augmenté.

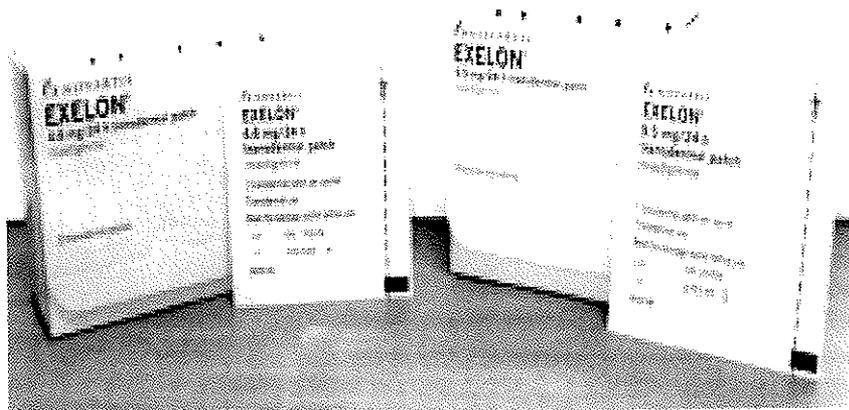
La rivastigmine a montré une affinité pour l'isoforme G1 six fois supérieure à celle vis-à-vis de G4, d'où l'intérêt particulier de cette molécule dans la pathologie. En effet, la galantamine et le donépézil n'ont pas cette sélectivité.

- La rivastigmine existe en plusieurs dosages, ce qui fait d'elle une molécule particulièrement adaptée à une maladie dégénérative. L'éventail de posologies disponible permet de progresser par paliers, en fonction de l'évolution de la maladie et en fonction de la tolérance.
- Malgré sa demi-vie courte, la rivastigmine présente une action rémanente de 10 heures grâce à son mode d'action, ce qui prolonge l'effet thérapeutique. Mais elle nécessite quand même deux administrations quotidiennes.
- Du point de vue de la tolérance, la rivastigmine n'entraîne quasiment pas de toxicité cardiovasculaire, bronchique, ou d'effets musculaires. Toutefois, la tolérance digestive semble moins bonne qu'avec les autres molécules, du fait de son action sur la butyrylcholinestérase.
- Grâce à son métabolisme indépendant des cytochromes hépatiques, la rivastigmine est peu sujette aux interactions médicamenteuses, notamment les inhibiteurs ou activateurs enzymatiques. Ceci est d'autant plus un avantage que les personnes atteintes d'Alzheimer sont très souvent polymédiquées en raison de leur âge et en raison du traitement symptomatique associé qui leur est administré.
- En terme de coût journalier, le traitement par la rivastigmine est moins onéreux.

II. UNE NOUVELLE FORME GALENIQUE : LE DISPOSITIF TRANSDERMIQUE

Le premier dispositif transdermique a été mis au point dans les années 1970. Il contenait de la scopolamine et était -et est toujours- utilisé dans le mal des transports. Depuis, cette forme s'est considérablement développée dans plusieurs domaines thérapeutiques, notamment la contraception, le sevrage tabagique, l'insuffisance cardiaque, les traitements hormonaux substitutifs et le traitement de la douleur.

Le patch est une forme galénique qui semble particulièrement bien adaptée aux pathologies chroniques car de façon générale il tend à améliorer l'observance du traitement grâce à une meilleure tolérance.



Dans le domaine des neurosciences, jusqu'à présent tous les traitements existants étaient administrés par voie orale. Mais en 2007, la rivastigmine qui existait déjà sous forme de gélules, obtient son autorisation de mise sur le marché sous forme de patch transdermique. C'est donc une forme pionnière dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, et la seule à ce jour.

La structure et la taille de la rivastigmine est particulièrement adaptée à cette galénique : avec une taille inférieure à 400 Dalton, elle se prête très bien à la diffusion transcutanée, et ses propriétés amphiphiles lui permettent de traverser aisément la barrière de la peau.

A. Composition et dosages existants

1°) Composition

Substance active : hydrogénotartrate de rivastigmine

Le patch est composé de trois couches superposées :

- la couche de support extérieure : film de téréphtalate de polyéthylène laqué
- la matrice contenant le principe actif : alphas-tocophérol (à rôle d'antioxydant) et copolymères acryliques. Elle est recouverte d'une membrane libératrice composée d'un film de polyester.
- La matrice adhésive : alpha tocophérol, huile de silicone, diméticone.

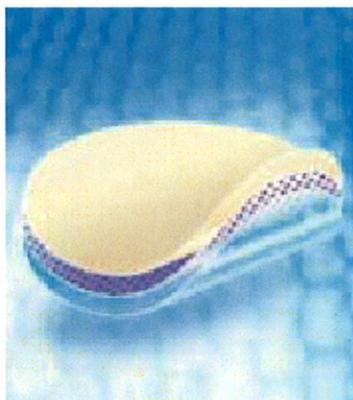


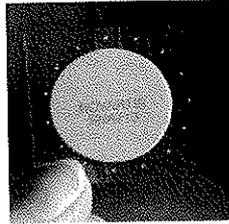
Figure 22 : représentation schématique des différentes couches du dispositif, Pharmactuel volume 41

2°) Dosages

Il existe deux dosages :

- un patch d'une surface de 5 cm² contenant 9 mg de rivastigmine, correspondant à une libération de principe actif de 4,6 mg/24 heures.
- un patch d'une surface de 10 cm² contenant 18 mg de rivastigmine, correspondant à une libération de principe actif de 9,5 mg/24 heures.

Les patches sont de couleur beige et sont conditionnés dans des emballages individuels. [26]



B. Pharmacocinétique

1°) Absorption

L'absorption se fait lentement.

Le taux de principe actif augmente progressivement, jusqu'à atteindre la concentration plasmatique maximale au bout de 10 heures et jusqu'à 16 heures environ.

La concentration maximale plasmatique est inférieure de 70% à la concentration plasmatique maximale atteinte en cas d'administration orale. [20]

Après plusieurs doses administrées, on atteint un état stationnaire où la concentration plasmatique minimale est égale à 50% de la concentration plasmatique maximale.

L'absorption est indépendante de la prise de nourriture et il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique.

Selon le site d'administration, on peut observer une variation de concentration plasmatique. L'exposition au principe actif est maximale si le patch est placé sur le haut du dos, la poitrine ou le bras. S'il est placé sur la cuisse ou l'abdomen, la biodisponibilité est réduite de 20 à 30%.

2°) Distribution

Elle est identique à celle de la rivastigmine orale.

La rivastigmine se lie à 40% aux protéines plasmatiques et traverse la barrière hémato-encéphalique. Son volume de distribution est de 1,8 à 2,7 L/kg.

3°) Métabolisme

La rivastigmine est principalement métabolisée par des estérases en subissant une hydrolyse et en donnant lieu à un métabolite inactif, le NAP 226-90.

Cependant, étant donné qu'il n'y a pas d'effet de premier passage systémique, le principe actif est plus faiblement métabolisé. Ainsi le rapport du métabolite et de la substance de base est de 0,7. Par voie orale il est de 3,5.

4°) Elimination

La rivastigmine inchangée n'est retrouvée dans les urines qu'à l'état de traces. L'élimination est rénale à 99% et fécale à 1%.

La demi vie d'élimination est de 3,4 heures.

90% de la substance est éliminée au bout de 24 heures.

C. Données cliniques

1°) Indications thérapeutiques

Les dispositifs transdermiques sont indiqués dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Ils n'ont pas l'AMM pour les démences induites par la maladie de Parkinson.

2°) Posologie

Il est nécessaire qu'une personne soignante puisse surveiller l'administration du traitement.

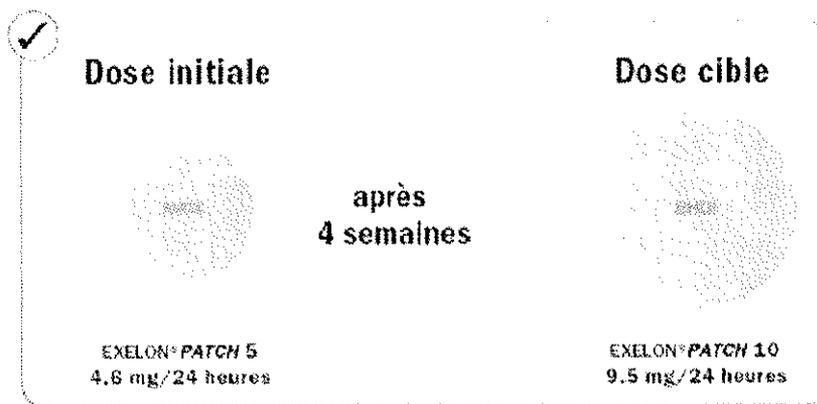


Figure 23 : *schéma thérapeutique d'administration du patch, Novartis Pharma*

- Initiation du traitement :

Durant quatre semaines le patient est traité par le patch dosé à 9 mg de rivastigmine, ce qui correspond à une dose de rivastigmine libérée de 4,6 mg par jour.

Au bout de ces 28 jours, on passe à la dose cible, à condition que la tolérance soit bonne.

C'est le patch contenant 18 mg de principe actif qui est considéré comme délivrant la dose efficace recommandée. [26]

Cela correspond à 9,5 mg de substance active libérée par jour.

- Dose d'entretien :

La dose d'entretien efficace est de 9,5 mg quotidiennement. Le traitement est à poursuivre tant que l'efficacité thérapeutique est constatée et qu'il apporte un bénéfice au patient.

En cas de mauvaise tolérance, le traitement doit être interrompu temporairement. Si cette interruption dépasse 3 jours, il faudra reprendre le dosage inférieur.

- Passage de la voie orale à la voie transdermique :

Les dosages des capsules et des patches ne sont pas équivalents. Cependant, l'exposition au principe actif par voie orale et transdermique est proche.

Il est recommandé d'appliquer le premier patch le lendemain de la dernière prise orale.

Ainsi,

- Les patients qui recevaient 3 mg de rivastigmine orale quotidiennement passeront au patch à 4,6 mg/24 heures.
- Les patients qui recevaient 6 mg journaliers passeront au patch à 4,6 mg/24 heures.
- Les patients qui recevaient 9 mg de façon stable et bien tolérée passeront au patch à 9,5 mg/24 heures, sinon à 4,5 mg/24 heures.
- Les patients qui recevaient 12 mg passeront au patch à 9,5 mg/24 heures.

- Adaptation posologique :

Il n'existe pas de consignes particulières quant à l'adaptation éventuelle de la posologie chez les insuffisants rénaux ou hépatiques. Il faut seulement surveiller la tolérance.

3°) Effets indésirables

Pareils à ceux induits par voie orale, ils concernent surtout la sphère digestive et neuronale. On verra dans le chapitre suivant s'ils sont quantitativement identiques.

Comparativement aux autres anticholinestérasiques, la rivastigmine transdermique, tout comme par voie orale, a l'avantage de ne pas avoir de toxicité cardiaque.

	EXELON® PATCH	Donepézil	Galantamine
Tolérance gastro-intestinale (GI)			
Nausées	7,2%	11%	25%
Vomissements	6,2%	5%	13%
Diarrhées	6,2%	10%	Fréquent*
Tolérance cardio-vasculaire			
Fréquents (>1/100)	—	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertension - Fibrillation auriculaire  - Hypotension 	<ul style="list-style-type: none"> - Palpitations - Bradycardie - Bloc AV  - Hypotension

Effets secondaires selon le Compendium Suisse des Médicaments¹

* Les effets secondaires de la galantamine ont été notés lors des études cliniques et sont plus énumérés en détail dans le Compendium Suisse des Médicaments

Figure 24 : **absence de toxicité cardio-vasculaire, Novartis Pharma**

Le patch ne suscite pas de problèmes de tolérance cutanée. Il est très bien supporté et ne provoque pas de troubles cutanés à part un érythème (1,9% des cas) ou un prurit (1,7% des cas).

4°) Interactions médicamenteuses

Semblables à celles de la molécule administrée par voie orale, elles sont peu nombreuses en raison du métabolisme indépendant des cytochromes.

D. Mode d'emploi

Les patches doivent être appliqués quotidiennement, et de façon régulière.

Les surfaces cutanées destinées à recevoir le dispositif transdermique doivent être propres, glabres, intactes et saines. Il ne faut pas l'appliquer sur une peau irritée ou lésée.

Il faut éviter les surfaces sujettes aux frottements des vêtements pour éviter qu'il se décolle.

Il est déconseillé d'appliquer une crème, une lotion ou une poudre avant de coller le patch, afin de faciliter l'adhérence.

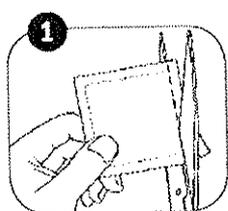
Les zones à privilégier pour une meilleure biodisponibilité sont le torse, le haut du dos et les bras.

Il est recommandé de changer de site d'application à chaque nouvelle administration, afin de limiter les intolérances cutanées et de ne pas provoquer une surexposition à la drogue. L'idéal est de ne pas réappliquer un patch sur une même zone avant 14 jours.

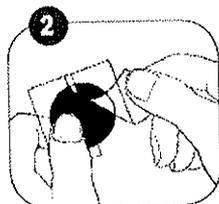
Il faut presser fermement le patch afin que les bords adhèrent bien à la peau.

Il est possible de prendre une douche, un bain, avec le patch. [28]

Mise en place du patch EXELON®



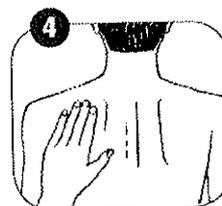
1
Couper le sachet le long de la ligne traitillée et sortir le patch.



2
Retirer la moitié de la feuille de protection. (Ne pas toucher la surface collante du patch!)



3
Coller le patch sur la zone cutanée et retirer l'autre moitié de la feuille de protection.



4
Bien appuyer sur le patch.

Figure 25 : mise en place du patch sur la personne, Novartis Pharma

E. Efficacité du patch de rivastigmine

- Les capacités d'adhésion du patch ont été testées. Au bout de 24 heures, dans 96% des cas le patch est resté totalement collé, et dans 99% des cas, il est resté collé sauf les coins, et ce même en cas d'immersion ou de forte transpiration. [4]
- Le patch a démontré son efficacité au même titre que les gélules. [30]
C'est l'étude IDEAL (Investigation of transDermal Exelon Alzheimer's disease) qui a servi de base pour démontrer l'efficacité de la forme transdermique.
C'est un essai sur 24 semaines, en double aveugle versus placebo.
Ils comprenaient 1195 malades dont le MMSE était compris entre 10 et 20.
Les critères permettant de juger l'efficacité sont l'ADAS-Cog et l'ADCS-CGIC (Global Impression of Change).
Les différences obtenues sont significatives, et diffèrent d'au moins 1,6 points par rapport au placebo sur l'échelle ADAS-Cog. Ceci montre une amélioration des fonctions cognitives.
Il y a aussi une amélioration significative de l'ADCS-CGIC, témoin d'une progression en terme d'autonomie.

III. COMPARAISON DE LA VOIE ORALE ET TRANSDERMIQUE

A. Efficacité

En terme d'efficacité, les aires sous la courbe, représentatives de l'exposition de l'organisme à la drogue, sont sensiblement les mêmes entre le patch dosé à 4,6 mg/24 heures et les gélules de 6 mg deux fois par jour. Ceci témoigne d'une efficacité comparable en terme d'action sur l'acétylcholinestérase.

On est donc en droit d'attendre une efficacité comparable et des résultats sensiblement identiques.

L'efficacité est mesurée par l'amélioration de l'ADAS-Cog (évaluant les fonctions cognitives), par l'ADCS-ADL(activités de la vie quotidienne) et l'amélioration du score MMSE. [28]

1°) Amélioration de L'ADAS-Cog

Quelle que soit la forme galénique administrée, l'amélioration de l'ADAS-Cog de plus de 4 points est effective.

Dans le cas des gélules, les patients sont répondeurs dans 21% des cas contre 12% dans le groupe témoin.

Dans le cas des patchs, les patients sont répondeurs dans 20% des cas.

Ces résultats témoignent donc d'une amélioration des fonctions cognitives.

2°) Modification du score ADCS-ADL

Les résultats ne sont pas significativement différents entre la voie orale et transdermique : la perte de points est de 0,5 pour les gélules (à la dose de 6mg deux fois par jour) contre 0,2 pour le patch à 9,5 mg/24 heures.

Figure 1: Modification du score ADCS-ADL après 24 semaines

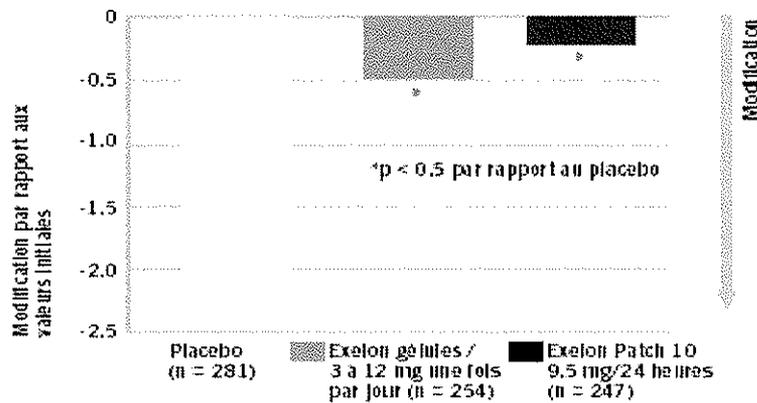
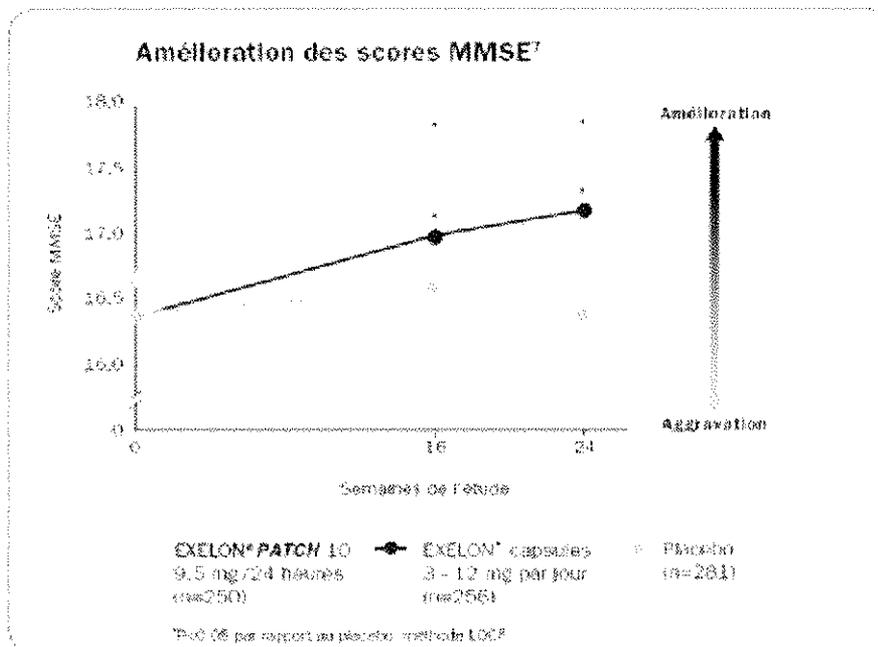


Figure 26 : modification du score ADCS-ADL, Health and Science, nov 2008

Par contre l'efficacité est démontrée par rapport au placebo, qui génère une perte de 2,3 points en moyenne.

Les résultats témoignent donc d'une autonomie prolongée dans la vie quotidienne induite par le traitement par la rivastigmine.

3°) Amélioration du score MMSE



LOCF=Last Observation Carried Forward. D'après Winblad et al.

Figure 27 : amélioration du score MMSE, Health and Science, nov 2008

On note que la courbe correspondant au dispositif transdermique est au dessus de la courbe correspondant aux gélules, mais le score de départ était légèrement différent entre les deux groupes au début de l'étude.

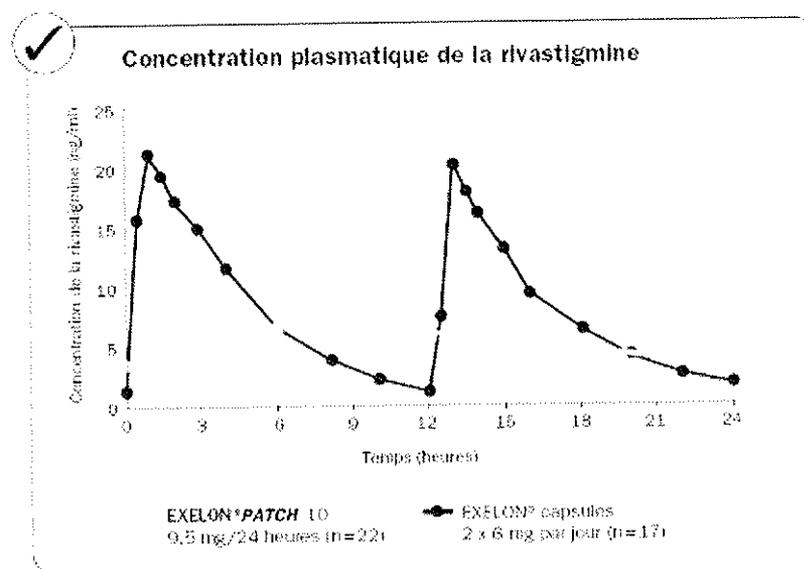
La progression du score entre les deux groupes est assez parallèle. Au bout de 24 semaines, on note une augmentation du score MMSE, de l'ordre de 1 point pour le patch contre 0,8 pour les gélules. La différence est non significative.

Le groupe témoin voit son score rester à la même valeur qu'au début de l'étude.

B. Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques présentent des différences fondamentales.

1°) Concentrations plasmatiques du principe actif



D'après Cummings et al.⁴

Figure 28 : comparaison des concentrations plasmatiques de rivastigmine, Health and Science, nov 2008

La différence d'évolution des concentrations au cours du temps est flagrante.

Lors d'une administration par voie orale, à raison de deux prises de 6mg par jour, on voit que la concentration maximale plasmatique C_{max} est atteinte rapidement : t_{max} est égal à 1 heure. C_{max} atteint des valeurs égales à 22ng/mL, et la diminution de concentration se fait rapidement avec une demi-vie d'élimination de 1 heure.

Au contraire, la cinétique du patch de 9,5 mg/24 heures est totalement différente. Les valeurs de concentration augmentent lentement jusqu'à atteindre, au bout de t_{max} égal à 8 heures, la concentration maximale. C_{max} est égal à 7,5 ng/mL, soit le tiers de C_{max} par voie orale. La diminution des concentrations est ensuite progressive avec une demi-vie d'élimination de 3,5 heures.

Il est à noter que dans le cas de la voie transdermique, la concentration, après avoir diminué lentement, n'atteint jamais une valeur nulle. [23] [24]

2°) Indice de fluctuation

L'indice de fluctuation (IF) permet de rendre compte de l'écart relatif entre les concentrations maximales et minimales et donc de l'importance des fluctuations.

$$IF = (C_{max} - C_{min}) / C_{moyenne}$$

Dans le cas des gélules, l'indice de fluctuation est égal à 4,15.

Dans le cas des patches, l'indice de fluctuation est égal à 0,77. [20]

3°) Variabilité interindividuelle

Les paramètres pharmacocinétiques peuvent varier et différer chez chaque individu, et l'effet attendu peut ainsi être variable selon le métabolisme du patient.

La variabilité interindividuelle a été évaluée (en fonction de la dose par kilo de poids corporel) lors des études pharmacologiques.

Dans un essai à dose unique, la variabilité était de 74% pour C_{max} et 103% pour l'exposition à la drogue (AUC) dans le groupe ayant reçu les gélules, contre 43% pour C_{max} et 49% pour AUC dans le groupe ayant reçu les patches.

Dans un essai à l'état d'équilibre, la variabilité était de 71% pour C_{max} et 73% pour AUC dans le groupe gélules, contre 45% et 43% dans le groupe patch. [20]

4°) Interprétation des résultats

La lente élévation des taux sériques puis leur concentration stable dans le temps témoigne d'une diffusion régulière et constante du principe actif à travers la barrière cutanée.

Cette libération contrôlée et continue sur 24 heures permet d'atteindre une concentration maximale plus faible qu'avec la voie orale. Ceci permet de diminuer les effets adverses, provoqués par une C_{max} haute et atteinte rapidement.

De plus, il est nécessaire d'éviter au maximum les fluctuations. Or on a vu qu'avec le dispositif transdermique, les taux sériques sont beaucoup moins soumis aux fluctuations qu'avec les gélules, ce qui améliorera d'autant plus la tolérance.

Enfin, la variabilité interindividuelle s'exprime peu avec le patch. Ainsi on peut penser qu'il y aura une plus grande fiabilité avec ce mode d'administration quant aux résultats attendus.

C. Tolérance

	Placebo N = 302	Gélules 2 x 6 mg/j N = 294	Patch 9,5 mg/24 h N = 291
Pourcentage de patients victimes d'effets secondaires	46	63	51
SYSTEME NERVEUX			
Vertiges	1	1	0
Céphalées	2	6	3
Etourdissements	2	7	2
TROUBLES PSYCHIATRIQUES			
Insomnie	2	2	1
Dépression	1	4	4
Anxiété	1	2	3

TROUBLES DIGESTIFS			
Nausées	5	23	7
Vomissements	3	17	6
Diarrhée	3	5	6
Douleurs abdominales	1	1	2
TROUBLES DU METABOLISME ET DE LA NUTRITION			
Anorexie	1	5	2
Perte de poids	1	5	3
TROUBLES GENERAUX			
Fatigue	1	1	2
Asthénie	1	6	2

Les effets indésirables ont poussé à l'abandon de l'essai 11% des patients dans le groupe ayant reçu le patch, 9% dans le groupe ayant reçu les gélules, et 6% dans le groupe ayant reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux touchant la sphère gastro-abdominale, quelque soit le mode d'administration. Ils ont été plus fréquents au début de l'essai, pendant la phase d'adaptation posologique (semaine 1 à 16).

Figure 2: Meilleure tolérance gastro-intestinale grâce au dispositif transdermique⁶

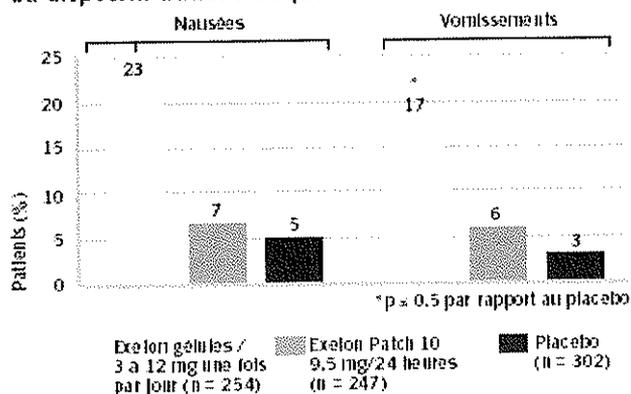


Figure 29 : comparaison de la tolérance digestive, Health and Science, nov 2008

On constate donc que le patch entraîne trois fois moins de nausées et de vomissements que les gélules. [6]

En ce qui concerne les autres effets secondaires, il n'y a pas de différence significative entre la voie orale et transdermique.

Il est à noter un effet indésirable propre au patch : l'irritation cutanée. Un érythème est apparu dans 1,9% des cas et un prurit dans 1,7%.

E. Observance

Le problème de l'observance est d'autant plus important que les personnes soumises à ce traitement sont non seulement âgées, mais ont des troubles mnésiques et comportementaux, ce qui provoque des difficultés majeures.

Ainsi, il est préférable voire indispensable qu'une tierce personne gère l'administration des médicaments afin que l'observance soit la meilleure possible. D'ailleurs il est notifié dans le résumé des caractéristiques du produit que les médicaments contre la maladie d'Alzheimer, que le traitement ne devrait être initié que si une personne aidante peut l'administrer et le surveiller régulièrement, ce qui dans la réalité n'est pas toujours le cas, ou pas tout le temps.

Quelles sont les facteurs favorisant l'observance du traitement ?

- Un nombre minimal de prises quotidiennes : plus les prises se multiplient, plus il y a de risques d'en oublier une.
- Une durée minimale pour atteindre la dose efficace recommandée, c'est-à-dire une phase de titration courte, et un nombre de paliers thérapeutiques le plus faible possible. Le schéma thérapeutique apparaît alors plus simple.
- Une bonne tolérance : plus les effets indésirables sont importants, moins le patient a envie de prendre son traitement.
- Une bonne praticité : plus c'est pratique (par exemple au niveau de la galénique), moins c'est contraignant pour le malade.

- L'adhésion du malade : elle est définie par sa motivation, l'acceptation et la conviction. S'il ne pense pas que le médicament va l'aider à combattre sa pathologie, il aura tendance à ne pas respecter la posologie.
- La présence d'un tiers : pour encourager le malade, et s'assurer de la prise effective du médicament et du respect de la posologie.
- La limitation dans la mesure du possible de la polymédication, qui entraîne des confusions. En effet les personnes âgées ont très souvent plusieurs pathologies donc de nombreux médicaments à prendre chaque jour. En moyenne 50% d'entre eux ont 1 à 4 médicaments quotidiennement, et 47% d'entre eux ont 5 à 10 médicaments. [11]

90% de la non observance est dû à une sous médication (par oubli le plus souvent).

Une étude réalisée auprès de personnes âgées a montré une observance acceptable dans 45% des cas uniquement, et encore étaient-ce des personnes autonomes. [39]

Le dispositif transdermique a démontré sa supériorité en terme d'observance :

- En effet, il permet une prise unique quotidienne.
- De plus, les paliers de titration sont restreints puisqu'on débute avec le patch à 4, 6 mg/24 heures pendant 4 semaines et on passe ensuite directement à la dose efficace recommandée.
- Il est pratique et simple d'emploi. Les personnes âgées atteintes de troubles de la déglutition ont la possibilité de prendre quand même leur traitement.
- Les moindres effets indésirables gastro-intestinaux permettent le respect des prises, et permettent d'atteindre la dose minimale efficace, ainsi le patient, ou l'aidant, ressent l'efficacité du traitement.

En définitive, les patients et surtout les aidants, acteurs majeurs de l'administration du traitement, sont d'avis que le patch facilite l'observance. [38]

E. Préférence des aidants et du personnel soignant

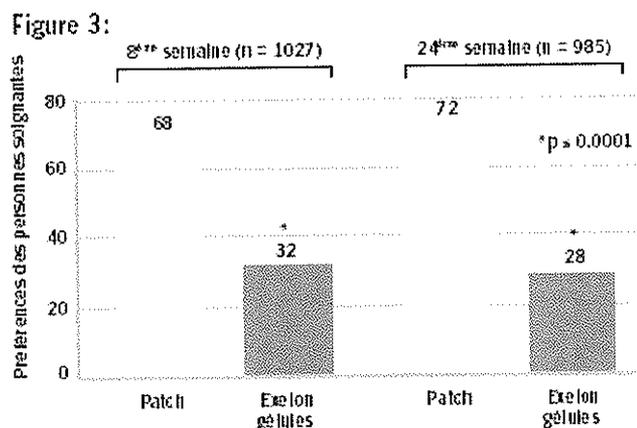


Figure 30 : *préférence du personnel soignant, Health and Science, nov 2008*

Les résultats sont significatifs dès la huitième semaine de protocole, le temps au personnel soignant de s'habituer aux différents modes d'administration.

On constate qu'avec le temps de plus en plus de soignants préfèrent le dispositif transdermique, ils sont plus de 70% à la fin de l'étude à déclarer préférer le patch.[29]

Les raisons invoquées pour expliquer ce choix sont de plusieurs sortes :

- En facilitant le schéma thérapeutique par la réduction du nombre de prises, le patch permet une plus grande sécurité et moins de risques d'erreur de la part de l'aidant.
- La simplicité d'emploi est vue comme un gain de temps et permet de programmer plus facilement les soins, et le patch rappelle de manière visuelle que la dose a été effectivement administrée. [45]
- Cela facilite et améliore l'observance car souvent les personnes âgées ont du mal à déglutir ou ne veulent pas prendre leur médication par voie orale.
- Les moindres effets secondaires facilitent également l'observance et donc permettent l'amélioration de l'état du patient.

F. Coût

La boîte de 56 gélules d'Exelon® 6mg coûte 83,74 euros, soit un coût journalier de 2,99 euros.

La boîte de 30 dispositifs transdermiques coûte 89,15 euros, soit un coût journalier de 2,97 euros.

Les coûts sont donc identiques.

G. Questionnaire

Il était intéressant de mener une enquête personnelle dans les services hospitaliers et les maisons de retraite médicalisées, auprès du personnel soignant afin d'avoir leur avis sur les deux formes galéniques et leur éventuelle préférence.

On peut comparer ainsi à moindre échelle les résultats obtenus dans les études internationales à ceux présentés ici.

L'étude a été menée dans trois unités de soins hospitaliers gériatriques de longue durée ainsi que dans deux EHPAD de Haute-Vienne.

Les personnes interrogées sont les soignants donnant les médicaments aux malades. Elles ont toutes déjà administré la rivastigmine à la fois en gélules et en patchs donc sont à même de donner un avis comparatif.

Les personnes ayant répondu au questionnaire sont au nombre de 55.

Le questionnaire reprend les notions d'efficacité, de praticité, d'observance, de tolérance, de sécurité ⁽¹²⁾.

Résultats :

	OUI	NON	NE SE PRONONCE PAS
Diriez-vous que le patch est plus efficace ?	26	21	8
Diriez-vous que le patch est plus pratique ?	44	8	3

Diriez-vous qu'il est plus facile de respecter l'observance avec le patch ?	43	8	4
Diriez-vous que le patch a une bonne tolérance cutanée ?	24	22	9
Diriez-vous que le patch a une meilleure tolérance digestive ?	25	14	16
Diriez-vous que le patch apporte plus de sécurité ?	39	11	5
De façon générale, diriez-vous que le patch apporte un progrès ?	41	7	7

On constate d'après les résultats obtenus que l'échantillon des personnes interrogées a répondu de façon conforme à celle des études internationales.

Le patch est préféré par 74% des soignants, ce qui rejoint les 70% de l'étude officielle. On peut détailler les critères de préférence comme suit :

- 47% trouvent qu'il est plus efficace que les gélules.
- 80% trouvent qu'il est plus pratique.
- 78% trouvent qu'il facilite l'observance.
- 44% trouvent que la tolérance cutanée est bonne.
- 45% trouvent qu'il améliore la tolérance digestive.
- 71% trouvent qu'il procure plus de sécurité d'emploi.

En définitive, on s'aperçoit que contrairement aux intérêts avancés par les études (moins d'effets indésirables digestifs), la plupart des soignants ne trouvent pas qu'il y a une différence significative avec le patch par rapport aux gélules.

De même ils sont 56% à trouver que la tolérance cutanée n'est pas idéale. Les problèmes les plus évoqués sont des rougeurs, des irritations, des difficultés à maintenir le patch en place car le patient se l'arrache.

En revanche, c'est surtout pour son aspect pratique, alliant la sécurité à l'observance, qu'il est mis en avant. Beaucoup de soignants sont d'avis que les patchs sont une forme galénique particulièrement adaptée à la gériatrie. En effet ils ont souvent des difficultés à faire prendre le médicament par voie orale au malade, soit à cause de refus, soit à cause de problèmes de déglutition.

En conclusion, le patch est préféré par les soignants plutôt pour son intérêt en terme de praticité. Mais il ne leur semble pas, dans la majorité des cas, qu'il apporte un avantage pour le patient. Au contraire, il crée des désagréments cutanés.

Remarque :

Il aurait été intéressant de connaître l'opinion des aidants informels sur les deux modes d'administration. En effet ce ne sont pas des professionnels de santé et leur regard est peut être différent.

De plus ce sont les acteurs majeurs des soins apportés à la personne quand elle n'est pas encore hospitalisée ou hébergée, donc leur avis est très important.

Malheureusement il n'a pas été possible de réaliser une enquête à échelle suffisante pour que les résultats soient représentatifs.

De même, l'avis des personnes traitées par le médicament est primordial, mais il est difficile de recueillir l'opinion objective de ces malades, à cause du déclin de leurs facultés cognitives.

CONCLUSION

La rivastigmine, bien qu'ayant une réelle action cholinergique et suppléant ainsi les fonctions physiologiques perturbées par l'atrophie cérébrale du malade atteint d'Alzheimer, est loin d'avoir une action concrète probante. Elle permet de retarder de façon limitée la dégradation cognitive et comportementale de la personne mais sans pour autant empêcher l'évolution de la maladie et retarder l'entrée en institution.

Cependant elle bénéficie d'un service médical rendu considéré comme important. En effet, les anticholinestérasiques sont la seule thérapeutique existante, outre la mémantine, dans cette indication pathologique. En considérant de plus que c'est une maladie grave et mal perçue, ils sont le seul arsenal thérapeutique médicamenteux dont on dispose.

On peut considérer, au vu des études portant sur la comparaison avec la voie orale, que la rivastigmine sous forme transcutanée possède des avantages, non pas en terme d'efficacité propre, mais par le biais de l'amélioration de l'observance et de la diminution des effets indésirables. On peut ainsi atteindre plus facilement les doses efficaces.

Cette supériorité du patch sur la voie orale est confirmée par les soignants qui estiment pour la plupart que c'est un progrès.

Mais il reste beaucoup de chemin à parcourir afin de parvenir à trouver un traitement réellement efficace, et les chercheurs s'emploient depuis des années à approfondir de nouvelles pistes thérapeutiques. On espère des résultats dans un avenir proche, car le nombre de cas de la maladie devrait bientôt doubler d'ici 10 ans.

ANNEXES

Annexe 1 :

Annexe 2 :
test du MMSE

Annexe 3 :
test des cinq mots

Annexe 4 :
test de fluence verbale

Annexe 5 :
test de l'horloge

Annexe 6 :
test d'orientation spatiotemporelle

Annexe 7 :
le BREF

Annexe 8 :
échelle IADL

Annexe 9 :
le DAD

Annexe 10 :
items du NPI

Annexe 11 :
questionnaire destiné aux personnel soignant

Annexe 12 :
adresses utiles

Annexe 1

CRITERES DIAGNOSTIQUES NINCDS-ADRDA DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

(Mc Khann et al., 1984)

I. Critères de diagnostic clinique de MA probable

- démence établie à l'examen clinique
- déficit dans au moins 2 domaines des fonctions cognitives
- aggravation progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives
- pas d'altération de la conscience
- début entre 40 et 90 ans, le plus souvent après 65 ans
- absence de cause systémique ou d'autres affections cérébrales pouvant être rendues responsables des troubles

II. Elements en faveur du diagnostic de MA probable

- détérioration progressive des fonctions spécifiques : langage (aphasie), habiletés motrices (apraxie), perception (agnosie)
- perturbation des activités quotidiennes et du comportement
- notion familiale de troubles similaires
- normalité des examens paracliniques : LCR normal, EEG normal ou non spécifique, atrophie cérébrale au CT scan

III. Autres aspects cliniques compatibles avec le diagnostic de MA probable

- plateaux dans la progression de la maladie
- association de symptômes de dépression, insomnie, incontinence, hallucinations, accès d'agitation verbale ou comportementale, troubles sexuels, perte de poids
- autres symptômes neurologiques chez certains patients, en particulier en phase évoluée de la maladie (hypertonie, myoclonies, troubles de la marche)
- crises comitiales tardives
- CT scan normal

IV. Aspects rendant improbable le diagnostic de MA

- début soudain
- signes neurologiques focaux tels que : hémiplégie, déficit sensitif, altération du champ visuel, incoordination, survenant en début d'évolution
- crises comitiales et troubles de la marche survenant très tôt dans l'évolution de la maladie

V. Diagnostic clinique de MA possible

- sur la base d'un syndrome démentiel et en l'absence d'autres troubles neurologiques, psychiatriques ou systémiques suffisants pour causer la démence, lorsque le mode de début, la présentation et l'aspect évolutif sont atypiques
- en présence d'une autre affection systémique ou neurologique suffisante pour causer la démence, mais considérée comme n'étant pas la cause de la démence
- lorsqu'un déficit cognitif isolé et sévère s'aggrave progressivement en l'absence d'autre cause identifiable

VI. Critères diagnostiques de MA certaine

- les critères de MA probable et
- la preuve histopathologique obtenue par biopsie ou autopsie

Annexe 2

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous sommes :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderais tout à l'heure.

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citrou | | Fautouil |
| 12. Fleurs | ou | Cle | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canaud |

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | |
|-----|----|
| 14. | 93 |
| 15. | 86 |
| 16. | 79 |
| 17. | 72 |
| 18. | 65 |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demandez :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare | | Citrou | | Fautouil |
| 12. Fleurs | ou | Cle | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canaud |

Langage

/ 8

- Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*
- Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**
24. Écoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MATS, DE SI, NI DE ET »***

Prenez une feuille de papier sur le bureau, la montre au sujet en lui disant : « Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite.
26. Pliez-la en deux.
27. Esjetez-la par terre. »****

Tendez au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendez au sujet une feuille de papier et un stylo, au disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives

/ 1

Tendez au sujet une feuille de papier et lui demandez : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

Annexe 3

EPREUVE DES 5 MOTS

Codage :

Mot correct : 1
Mot incorrect : 0

PRESENTATION DE LA LISTE

Lecture des mots Montrer la liste des 5 mots au patient, et dire :

" Je vais vous demander de lire ces cinq mots à voix haute et d'essayer de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure "

musée 1__1 limonade 1__1 sauterelle 1__1 passoire 1__1 camion 1__1

Encodage indicé Une fois la liste lue, dire au patient :

" Pouvez-vous, en regardant la feuille, me dire quel est le nom de ... "

ustensile de cuisine 1__1 moyen de transport 1__1 boisson 1__1 bâtiment 1__1
insecte 1__1

SCORE D'APPRENTISSAGE

Rappel immédiat libre Retourner alors la feuille et demander au patient :

" Pouvez-vous me dire les mots que vous venez de lire ? "

musée |__| limonade |__| sauterelle |__| passoire |__| camion |__|

Total 1 = Total de bons mots rappelés |__|

Si les cinq mots sont rappelés, passer directement au test de l'horloge (page 14)

Rappel immédiat indicé Pour les mots non rappelés, et seulement pour ceux-ci, demander " quel était le nom de ... ? " :

ustensile de cuisine |__| moyen de transport |__| boisson |__| bâtiment |__|
insecte |__|

Total 2 = Total de bons mots rappelés |__|

Score d'apprentissage = Total 1 + Total 2

Si ce score est égal à 5 passer au test de l'horloge (page 14). S'il est inférieur à 5, présenter à nouveau la liste au patient et montrer du doigt les mots non rappelés pour effectuer un nouvel indicage.

Rappel immédiat indicé Pour les mots non rappelés, et seulement pour ceux-ci, demander " quel était le nom de ... ? " :

ustensile de cuisine |__| moyen de transport |__| boisson |__| bâtiment |__|
insecte |__|

Annexe 4

TEST DE FLUENCE VERBALE

Dire au patient : " Je vais vous demander de me citer en 1 minute le plus grand nombre possible de noms d'animaux différents. Dites m'en le plus possible en évitant de répéter 2 fois le même. Êtes-vous prêt(e) à commencer ?

Note : Si le patient s'interrompt avant la fin des 60 secondes, essayer de lui faire penser à d'autres noms d'animaux. S'il y a un silence de 15 secondes, dire au patient : " Donnez moi autant de noms d'animaux que vous pouvez ".

Écrire chaque réponse correcte dans les lignes ci-dessous.

1. _____	16. _____	31. _____
2. _____	17. _____	32. _____
3. _____	18. _____	33. _____
4. _____	19. _____	34. _____
5. _____	20. _____	35. _____
6. _____	21. _____	36. _____
7. _____	22. _____	37. _____
8. _____	23. _____	38. _____
9. _____	24. _____	39. _____
10. _____	25. _____	40. _____
11. _____	26. _____	41. _____
12. _____	27. _____	42. _____
13. _____	28. _____	43. _____
14. _____	29. _____	44. _____
15. _____	30. _____	45. _____

Notes sur le calcul du score :

- Si le nom d'un animal, celui de sa femelle ou de son mâle ou de sa progéniture sont cités, seuls les noms qui ne sont pas des dérivés phonologiques doivent être comptés (Ex: Sanglier, laie, marcassin).
- Différents membres d'une classe (Ex: caniche et berger Allemand pour les chiens ou aigle et moineau pour les oiseaux) sont acceptables. Dans ce cas, si le nom de la classe est cité (chien, oiseau ...) celui-ci ne doit pas être pris en compte dans le calcul du score. Si en revanche seul le nom de la classe est fourni par le patient, il doit alors être pris en compte .
- Si un animal est répété, il ne doit être comptabilisé qu'une seule fois.
- Les noms propres (tels que toutou, médor ...) ne sont pas acceptés.
- Chaque bonne réponse vaut 1 point.

Reportez le nombre de mots corrects dans l'encadré "Score".

Score

Annexe 5

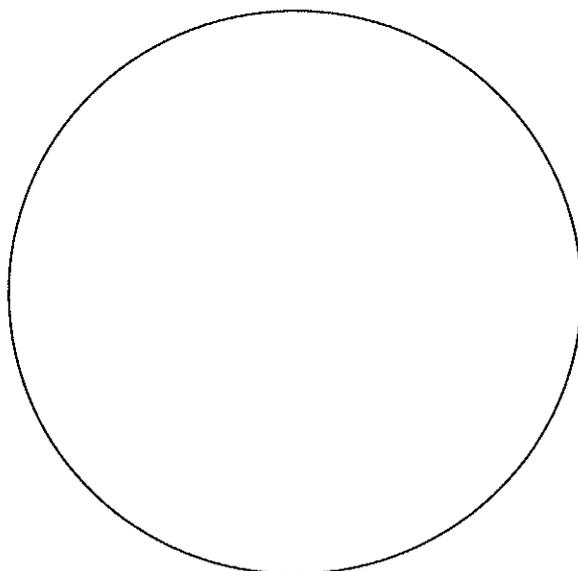
TEST DE L'HORLOGE

Au moment où le patient dessine l'horloge, évaluer ce test de l'horloge en suivant les instructions ci-dessous.

Fournir au patient la page suivante (à conserver ensuite dans le questionnaire) et un stylo.

Dire au patient : " J'attends de vous que vous dessiniez une horloge. Marquez tous les nombres qui indiquent les heures. "

Après que le patient ait dessiné l'horloge, dire au patient : " Maintenant dessinez les aiguilles marquant quatre heures moins vingt "



FEUILLE DE CALCUL DU SCORE DU TEST DE L'HORLOGE

Évaluez le score de dessin de l'horloge en donnant un (1) point pour chaque élément correct (tel que décrit dans la feuille de calcul ci-dessous).

1. _____ Seuls les nombres 1 – 12 sont présents (Arabe ou Romain)
 - Incorrect si il manque un nombre ou plus entre 1 et 12
 - Incorrect si il y a des nombres autres que de 1 à 12
 - Incorrect si des nombres superflus (tels que "20") sont présents.

2. _____ Nombres dans le bon ordre
 - Les nombres doivent toujours être en position croissante;
 - Les nombres peuvent ne pas atteindre "12".

3. _____ Nombres en position correcte
 - Diviser mentalement l'horloge en 4 cadrans contenant 3 nombres chacun;
 - Les nombres doivent être disposés dans le bon cadran (i.e. 1, 2, 3 dans le cadran supérieur droit).

4. _____ 2 aiguilles sont présentes
 - L'utilisation d'aiguilles est indispensable. Des —, pointes ou nombres cerclés seuls constituent une réponse incorrecte.

5. _____ L'heure ("4") est indiquée ;
 - Elle peut être indiquée par une petite flèche ou un cerclage;
 - Qui doit être plus proche du nombre "4" que de n'importe quel autre nombre.

6. _____ Le nombre cible des minutes ;
 - Peut être indiqué par une petite flèche ou un cerclage;
 - Doit être plus proche du nombre "8" que de tout autre nombre.

7. _____ Les aiguilles doivent être dans des proportions correctes (l'aiguille des heures est plus petite que celle des minutes)
 - Le patient peut indiquer que "cette aiguille (heure) est plus petite".

Score (maximum = 7)

□□□

Mise en

Annexe 6

TEST D'ORIENTATION TEMPORELLE

	Réponse correcte*	Réponse du patient [§]	Règle de calcul du score [§]	Score
Mois (Demander au patient : " en quel mois sommes-nous ? ")			5 points pour chaque mois d'écart (score maximum = 30)	
Date (Demander au patient : " quelle est la date d'aujourd'hui ? ")			1 point pour chaque jour d'écart (score maximum = 15)	
Année (Demander au patient : " en quelle année sommes-nous ? ")			10 points pour chaque année d'écart (score maximum = 60)	
Jour de la semaine (Demander au patient : " quel jour de la semaine sommes-nous ? ")			1 point pour chaque jour d'écart (score maximum = 3)	
Heure (Demander au patient : " quelle heure est-il ? ") S'ASSURER QU'AUCUNE MONTRE OU HORLOGE NE SOIT VISIBLE			1 point pour chaque 30 minutes d'écart (score maximum = 5)	
Total (sommer les 5 scores; maximum=113)			Score total =	

Annexe 7

Batterie Rapide d'Efficiéce Frontale (Dubois et Pillon)		
Cotation		
1- Epreuve des similitudes <i>Demander en quoi se ressemblent</i> <input type="checkbox"/> une orange et une banane <input type="checkbox"/> une chaise et une table <input type="checkbox"/> une tulipe, une rose et une marguerite	. les trois réponses correctes . 2 réponses seulement . 1 réponse . aucune réponse	= 3 = 2 = 1 = 0
2- Epreuve de fluence verbale <i>Demander au patient de donner le maximum de mots commençant par la lettre S</i>	. plus de 10 mots . entre 5 et 10 mots . entre 3 et 5 mots . moins de 3 mots	= 3 = 2 = 1 = 0
3- Comportement de préhension <i>L'examineur s'assoit devant le patient dont les mains reposent sur les genoux. Il place alors ses mains dans celles du patient afin de voir s'il va les saisir spontanément.</i>	. le patient ne saisit pas les mains de l'examineur . le patient hésite et demande ce qu'il doit faire . le patient prend les mains sans hésitation . le patient prend les mains alors que l'examineur lui demande de ne pas le faire	= 3 = 2 = 1 = 0
4- Séquences motrices de Luria <i>Le patient doit reproduire la séquence "tranche - point - paume" après que l'examineur lui ait montré seul 3 fois, et après qu'il l'ait réalisé 3 fois avec l'examineur.</i>	. le patient réussit seul 6 séquences consécutives . le patient réussit seul au moins 3 séquences consécutives . le patient peut y arriver seul mais réussit correctement avec l'examineur . le patient n'est pas capable de réussir 3 séquences correctes même avec l'examineur	= 3 = 2 = 1 = 0
5- Epreuve des consignes conflictuelles <i>Demander au patient de taper 1 fois lorsque l'examineur tape 2 fois et vice-versa (séquence proposée 1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)</i>	. aucune erreur . seulement 1 ou 2 erreurs . plus de 2 erreurs . le patient suit le rythme de l'examineur	= 3 = 2 = 1 = 0
6- Epreuve de Go - No Go <i>Le patient doit taper 1 fois quand l'examineur tape 1 fois et ne pas taper lorsque l'examineur tape 2 fois (1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)</i>	. aucune erreur . seulement 1 ou 2 erreurs . plus de 2 erreurs . le patient est perdu ou suit le rythme de l'examineur	= 3 = 3 = 1 = 0
Total		=

Annexe 8

évaluation de l'autonomie : les activités instrumentales de la vie quotidienne échelle de Lawton (IADL, instrumental activities of daily living)

Cette échelle doit être remplie par un membre du personnel médico-social en utilisant une ou plusieurs des sources d'informations suivantes : le malade, sa famille, ses amis.

1- Utiliser le téléphone	
<input checked="" type="checkbox"/>	Se sert du téléphone de sa propre initiative. Recherche des numéros et les compose, etc.
<input type="checkbox"/>	Compose seulement quelques numéros de téléphone bien connus
<input type="checkbox"/>	Peut répondre au téléphone, mais ne peut pas appeler
<input type="checkbox"/>	Ne se sert pas du tout du téléphone
2- Faire ses courses	
<input checked="" type="checkbox"/>	Peut faire toutes les courses nécessaires de façon autonome
<input type="checkbox"/>	N'est indépendant que pour certaines courses
<input type="checkbox"/>	A besoin d'être accompagné pour faire ses courses
<input type="checkbox"/>	Est complètement incapable de faire des courses
3- Préparer des repas	
<input checked="" type="checkbox"/>	Peut à la fois organiser, préparer et servir des repas de façon autonome
<input type="checkbox"/>	Peut préparer des repas appropriés si les ingrédients lui sont fournis
<input type="checkbox"/>	Peut réchauffer et servir des repas précuits ou préparer des repas mais ne peut pas suivre le régime qui lui convient
<input type="checkbox"/>	A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas
4- Faire le ménage	
<input checked="" type="checkbox"/>	Fait le ménage seul ou avec une assistance occasionnelle (par exemple pour les gros travaux ménagers)
<input type="checkbox"/>	Exécute des tâches quotidiennes légères, comme faire la vaisselle, son lit
<input type="checkbox"/>	A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien de la maison
<input type="checkbox"/>	Ne participe à aucune tâche ménagère
5- Faire la lessive	

<input checked="" type="checkbox"/>	Fait sa propre lessive
<input type="checkbox"/>	Peut faire le petit linge, mais a besoin d'une aide pour le linge plus important tel que draps ou serviettes
<input type="checkbox"/>	Nettoie et rince le petit linge, chaussettes, etc.
<input type="checkbox"/>	La lessive doit être faite par un tiers
6- Utiliser les transports	
<input checked="" type="checkbox"/>	Voyage tout seul en utilisant les transports publics, le taxi, ou bien en conduisant sa propre voiture
<input type="checkbox"/>	Utilise les transports publics à condition d'être accompagné
<input type="checkbox"/>	Ses déplacements sont limités au taxi ou à la voiture avec l'assistance d'un tiers
<input type="checkbox"/>	Ne se déplace pas du tout à l'extérieur
7- Prendre des médicaments	
<input checked="" type="checkbox"/>	Prend ses médicaments tout seul, à l'heure voulue et à dose prescrite
<input type="checkbox"/>	Est capable de prendre tout seul ses médicaments, mais a des oublis occasionnels
<input type="checkbox"/>	Est capable de prendre tout seul ses médicaments s'ils sont préparés à l'avance
<input type="checkbox"/>	Est incapable de prendre ses médicaments
8- Gérer ses finances	
<input checked="" type="checkbox"/>	Gère ses finances de manière indépendante (tient son budget, libelle des chèques, paye son loyer et ses factures, va à la banque). Perçoit et contrôle ses revenus
<input type="checkbox"/>	Gère ses finances de manière indépendante, mais oublie parfois de payer son loyer ou une facture ou met son compte à découvert
<input type="checkbox"/>	Parvient à effectuer des achats journaliers mais a besoin d'aide pour s'occuper de son compte en banque ou pour des achats importants. Ne peut rédiger des chèques ou suivre en détail l'état de ses dépenses
<input type="checkbox"/>	Est incapable de s'occuper d'argent
9- Bricoler et entretenir sa maison	
<input checked="" type="checkbox"/>	Peut réaliser tout seul la plupart des travaux et bricolage (réparer la tuyauterie, réparer un robinet qui fuit, entretenir la chaudière et les radiateurs, réparer les gouttières...)
<input type="checkbox"/>	A besoin d'une aide ou de directives pour réaliser quelques réparations domestiques
<input type="checkbox"/>	Peut uniquement réaliser des travaux de bricolage élémentaires, ou des travaux tels que suspendre un cadre ou tondre la pelouse
<input type="checkbox"/>	Est incapable de bricoler ou d'entretenir sa maison

Score aux IADL =

Annexe 9

DAD

Tableau récapitulatif

ACTIVITES	FACTEURS	Oui	Non	NA
Hygiène	Initiation			
	Planification et organisation			
	Action efficace			
Habillage	Initiation			
	Planification et organisation			
	Action efficace			
Contenance	Initiation			
	Action efficace			
Alimentation	Initiation			
	Planification et organisation			
	Action efficace			
Préparation de repas	Initiation			
	Planification et organisation			
	Action efficace			
Utilisation du téléphone	Initiation			
	Planification et organisation			
	Action efficace			
Déplacement à l'extérieur	Initiation			
	Planification et organisation			
	Action efficace			
Finances et correspondance	Initiation			
	Planification et organisation			
	Action efficace			
Médication	Initiation			
	Action efficace			

Annexe 10

Liste des items du NPI

A. Idées délirantes

B. Hallucinations

C. Agitation/Agressivité

D. Dépression/Dysphorie

E. Anxiété

F. Exaltation de l'humeur/Euphorie

G. Apathie/Indifférence

H. Impulsivité

I. Irritabilité/Instabilité de l'humeur

J. Comportement moteur aberrant

K. Sommeil

L. Troubles de l'appétit et de l'alimentation

Annexe 11

Quelques adresses utiles :

- Association France Alzheimer
21 boulevard Montmartre. 75002 PARIS
08.11.11.21.12

- Fondation Médéric Alzheimer
30 rue de Prony. 75017 PARIS
01.56.791.791

- France Alzheimer Corrèze
6 rue Marcellin Roche.19100 BRIVE
05.55.17.70.76

- France Alzheimer Creuse
Le Saillant. 23200 ST MEDARD LA ROCHETTE
05.55.66.88.38

- France Alzheimer Haute-Vienne
1 rue André Messager. 87000 LIMOGES
05.55.01.38.52

- Centre Mémoire de Ressources et de Recherche
15 rue du Dr Marcland.87025 LIMOGES
05.55.43.12.15

Annexe 12

	OUI	NON	NE SE PRONONCE PAS
Avez- vous déjà administré Exelon gélules ?			
Avez-vous déjà appliqué Exelon patch ?			
Avez-vous constaté une différence en terme d'efficacité ?			
Si oui diriez-vous que le patch est plus efficace ?			
En terme de praticité, diriez-vous que le patch est plus pratique que la voie orale ?			
En terme d'observance, diriez-vous qu'il est plus facile de la respecter avec le patch ?			
En terme de tolérance cutanée, diriez vous qu'elle est bonne pour le patch ?			
En terme de tolérance digestive, avez-vous constaté une différence ?			
Si oui diriez-vous que le patch est mieux supporté ?			
En terme de sécurité diriez-vous que le patch permet moins de risque d'erreur de surdosage ?			
Diriez-vous de façon générale que le patch apporte un progrès ?			

Avez-vous des commentaires particuliers sur l'Exelon gélules ?

Avez-vous des commentaires particuliers sur l'Exelon patch ?

Avez-vous d'autres commentaires ?

BIBLIOGRAPHIE

1. www.alzheimer.ca
2. AMIEVA H., ANDRIEU S., BERR C. et al., « Maladie d'Alzheimer, enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux », Rapport d'expertise collective de l'INSERM, 2007, disponible sur www.ist.inserm.fr
3. AMOUYEL P., « Trois nouveaux gènes impliqués dans la maladie d'Alzheimer », n° 200909, sept 2009, disponible sur www.larecherche.fr
4. « L'apport de la rivastigmine par voie percutanée », janv 2009, le Quotidien du Médecin.
5. BERAUD C., « Le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer », juin 2008, disponible sur www.esculape.com
6. BERDOUGO B., GAUTHIER S., « Utilisation d'un timbre cutané dans la maladie d'Alzheimer, une nouvelle approche galénique », mai 2008, disponible sur www.pharmactuel.com
7. BESSON J.M., BASSANT M.H., CALVINO B., et al., « De la neurophysiologie à la maladie d'Alzheimer », éditions Solal, 1997, 220 p.
8. BIRGE J., « Les médicaments de la maladie d'Alzheimer », Commission de la Transparence de la HAS, nov 2007, disponible sur www.ammpu.org
9. BOMBOIS S., PASQUIER F., « Identifier le Mild Cognitive Impairment : quel bénéfice ? », la revue du Praticien, sept 2007, tome 21, n°780/781, p. 767-770.
10. www.ch.oddb.org
11. CHOUETTE I., « Quid de l'observance d'un traitement anti-Alzheimer ? », mai 2008, Congrès SGOC.
12. www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco
13. <http://cm2r.enamax.net/onra>
14. DELACOURTE A., Site de l'association ADNA, juin 2006, disponible sur www.alzheimer-adna.com
15. ETIEN S., « Alzheimer : le vaccin déçoit », oct 2008, la Recherche n° 426, disponible sur www.larecherche.fr
16. ETIEN S., « Immuniser contre Alzheimer », janv 2009, la Recherche n°427.
17. « Etudes sur le regard porté sur la maladie d'Alzheimer », mars 2009, le Quotidien du Médecin.

18. FOUQUET M., VILLAIN N., CHETELAT G. et al., « Cerebral imaging and physiopathology of Alzheimer's disease », déc. 2007, disponible sur <http://hal.archives-ouvertes.fr>
19. www.francealzheimer.org
20. GUERIN O., « La rivastigmine transcutanée : une nouvelle approche thérapeutique intéressante pour nos patients », déc. 2008, disponible sur www.serdi-fr.com
21. Haute Autorité de Santé, « Alzheimer : synthèse des recommandations professionnelles », mars 2008, disponible sur www.has-sante.fr
22. JEANBLANC A., « Alzheimer : mise au point d'une technique de détection précoce », juin 2009, disponible sur www.lepoint.fr
23. KURZA A., FARLOW M., LEFEVRE G., « Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review », 2009, International Journal of Clinical Practice, vol. 63, p. 799-805.
24. LEFEVRE G., SEDEK G., JHEE S.S. et al., « Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice daily capsules in Alzheimer's disease patients », 2008, Clin. Pharmacol. Ther., p. 106-114.
25. « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées », mai 2009, disponible sur www.3.chu-rouen.fr
26. « Monographie du produit Exelon® patch », déc.2008, disponible sur www.ask.novartispharma.ca
27. MOREAUD O., « La maladie d'Alzheimer », oct.2004, disponible sur www.sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/
28. www.novartis.fr
29. www.novartis-pharma.ch
30. OERTEL W., ROSS J.S., EGGERT K. et al., « Rationale for transdermal drug administration in Alzheimer disease », 2007, Neurology, compl.69, p. S4-S9.
31. www.plan-alzheimer.gouv.fr/
32. RAPOPORT S.I., PETIT H., LEYS D. et al., « Imaging, cerebral Topography and Alzheimer's Disease », éditions Springer-Verlag, 1990, 176 p.
33. « Regard porté sur la maladie d'Alzheimer », dossier de presse de l'INPES, 2009, disponible sur www.inpes.sante.fr
34. « Rivastigmine : dose et réponse », revue de presse, avr.2009, disponible sur www.fondation-mederic-alzheimer.org

35. www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/index.htm
36. SELLAL F., KRUCZAK E., « Maladie d'Alzheimer », 2^{ème} édition, collection Conduites, éditions Doin, 2007, 152 p.
37. SIGNORET J.L., HAUW J.J., « Maladie d'Alzheimer et autres démences », éditions Médecine - Sciences Flammarion, 1991, 511 p.
38. SMALL G., DUBOIS B., « A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease : potential benefits of a transdermal patch », 2007, Current Medical Research Opinion, vol. 23, n°11, p. 2705-2713.
39. TESSIER S., BAUER C., « Observance thérapeutique chez les personnes âgées », nov. 2001, colloque CRESIF, disponible sur www.cresif.org
40. TOUCHON J., PORTET F., « Guide pratique de la maladie d'Alzheimer », éditions MMI, 2000, 151 p.
41. VIDAL 2009, le dictionnaire, 85^{ème} édition, éditions du Vidal.
42. VIVIER A., HIDA H., MALLON A.C., « Les anticholinestérasiques centraux dans le traitement de la maladie d'Alzheimer », 2000, Lyon Pharmaceutique, disponible sur <http://ispb.univ-lyon1.fr>
43. WINBLAD B., CUMMINGS J., ANDREASEN N. et al., « A six month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer disease – rivastigmine patch versus capsules», 2007, Int. Journal Geriatr Psychiatry, n°22, p. 457-467.
44. WINBLAD B., GROSSBERG G., FROLICH L., et al., « A six month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease », 2007, Neurology, n°69, p. 14-22.
45. WINBLAD B., KAWATA A.K., BEUSTERIEN K.M., et al., « Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease», 2007, Int. Journal Geriatr Psychiatry, n°22, p. 485-491.
46. YANG L., KEATING G., « Rivastigmine transdermal patch in the treatment of dementia of the Alzheimer's type », 2007, CNS drugs, vol. 21, n°11, p. 957-965.

TABLE DES MATIERES

LA MALADIE D'ALZHEIMER

INTRODUCTION.....	12
I. GENERALITES.....	13
A. HISTORIQUE.....	13
B. EPIDEMIOLOGIE.....	15
C. ETIOLOGIE.....	17
D. FACTEURS DE RISQUES	18
II. PHYSIOPATHOLOGIE	20
A. LES LESIONS CEREBRALES	20
1°) <i>Les mécanismes impliqués</i>	20
2°) <i>Conséquences sur les neurotransmetteurs</i>	23
3°) <i>Topographie des lésions</i>	23
B. LES SYMPTOMES.....	25
1°) <i>Troubles mnésiques</i>	25
2°) <i>Agnosie</i>	26
3°) <i>Apraxie</i>	26
4°) <i>Aphasie</i>	26
5°) <i>Désorientation spatio-temporelle</i>	27
6°) <i>Troubles du comportement</i>	27
C. LES DIFFERENTS STADES DE LA MALADIE.....	27
1°) <i>stade léger</i>	28
2°) <i>stade modéré</i>	28
3°) <i>stade sévère</i>	28
4°) <i>stade terminal</i>	28
III. DIAGNOSTIC.....	28
B. EXAMEN CLINIQUE ET BIOLOGIQUE	30
C. OUTILS D'EVALUATION COGNITIVE	30
D. EXAMENS COMPLEMENTAIRES	32
E. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	34
F. VERS UN DIAGNOSTIC PRECOCE.....	36
G. ANNONCE DU DIAGNOSTIC	36
IV. TRAITEMENT.....	38
A. LES ANTICHOLINESTERASIQUES.....	38
1°) <i>Tacrine COGNEX®</i>	39
2°) <i>Donépézil ARICEPT®</i>	39
3°) <i>Rivastigmine EXELON®</i>	40
4°) <i>Galantamine REMINYL®</i>	41
B. LES ANTIGLUTAMATES	41
C. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE.....	42
1°) <i>Traitement de la dépression</i>	42
2°) <i>Traitement de l'anxiété</i>	42
3°) <i>Traitement de l'agitation et de l'agressivité</i>	42
D. REEDUCATION COGNITIVE	43
E. PERSPECTIVES : TRAITEMENT ETIOLOGIQUE	43
V. MESURES PREVENTIVES.....	45
A. L'ACTIVITE PHYSIQUE ET CEREBRALE	45
B. LA NUTRITION.....	45
VI. PRISE EN CHARGE DE LA PERSONNE ATTEINTE D'ALZHEIMER	45

A. CONSEILS AUX PROCHES.....	45
B. QUELLES SONT LES AIDES ET LES STRUCTURES EXISTANTES ?.....	47
CONCLUSION	50

LA RIVASTIGMINE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE - COMPARAISON DE LA FORME ORALE ET TRANSDERMIQUE

INTRODUCTION.....	52
I. LA RIVASTIGMINE : PRINCIPE ACTIF D'EXELON®	53
A.COMPOSITION ET FORMES PHARMACEUTIQUES ORALES D'EXELON®.....	53
1°) <i>Composition</i>	53
2°) <i>Formes pharmaceutiques</i>	54
B.PHARMACODYNAMIQUE ET PHARMACOCINETIQUE PAR VOIE ORALE.....	54
1°) <i>Pharmacodynamique</i>	54
2°) <i>Pharmacocinétique</i>	55
1°) <i>Indications thérapeutiques</i>	57
2°) <i>Posologie</i>	57
3°) <i>Effets indésirables</i>	58
4°) <i>Contre-indications et précautions d'emploi</i>	59
5°) <i>Interactions médicamenteuses</i>	60
D. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE.....	60
E. EFFICACITE ET INTERET DE LA RIVASTIGMINE.....	61
1°) <i>Efficacité</i>	61
2°) <i>Intérêts et avantages</i>	63
II. UNE NOUVELLE FORME GALENIQUE : LE DISPOSITIF TRANSDERMIQUE.....	65
A. COMPOSITION ET DOSAGES EXISTANTS.....	66
1°) <i>Composition</i>	66
2°) <i>Dosages</i>	66
B. PHARMACOCINETIQUE.....	67
1°) <i>Absorption</i>	67
2°) <i>Distribution</i>	67
3°) <i>Métabolisme</i>	68
C. DONNEES CLINIQUES.....	68
1°) <i>Indications thérapeutiques</i>	68
2°) <i>Posologie</i>	68
3°) <i>Effets indésirables</i>	70
4°) <i>Interactions médicamenteuses</i>	71
D. MODE D'EMPLOI.....	71
E. EFFICACITE DU PATCH DE RIVASTIGMINE.....	72
A. EFFICACITE.....	73
1°) <i>Amélioration de L'ADAS-Cog</i>	73
2°) <i>Modification du score ADCS-ADL</i>	73
3°) <i>Amélioration du score MMSE</i>	74
B. PHARMACOCINETIQUE.....	75
1°) <i>Concentrations plasmatiques du principe actif</i>	75
2°) <i>Indice de fluctuation</i>	76
3°) <i>Variabilité interindividuelle</i>	76
4°) <i>Interprétation des résultats</i>	77
C. TOLERANCE.....	77
E. OBSERVANCE.....	79
E. PREFERENCE DES AIDANTS ET DU PERSONNEL SOIGNANT.....	81
F. COUT.....	81
G. QUESTIONNAIRE.....	82
CONCLUSION	85

ANNEXES.....	86
BIBLIOGRAPHIE.....	102

TABLE DES FIGURES

LA MALADIE D'ALZHEIMER

FIGURE 1 : ALOÏS ALZHEIMER (1864 -1915).....	13
FIGURE 2 : DESSIN REALISE PAR A.ALZHEIMER REPRESENTANT LES AMAS DE FIBRILLES ANORMAUX.	14
FIGURE 3 : PREVALENCE DES DEMENCES CHEZ LES HOMMES ET LES FEMMES.....	16
FIGURE 4 : SCORE DE RISQUE DE DEMENCE DE CAIDE, KIVIPELTO ET AL., LANCET NEUROLOGY 2006.....	19
FIGURE 5 : PROBABILITE DE DEMENCE 20 APRES LE SCORE REALISE, KIVIPELTO ET AL., LANCET NEUROLOGY 2006.....	20
FIGURE 6 : DEUX PATHOLOGIES RESPONSABLES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER,.....	20
FIGURE 7 : ILLUSTRATION DE DEPOTS AMYLOÏDES.....	21
FIGURE 8 : ILLUSTRATION DE PLAQUES NEURITQUES.....	22
FIGURE 9 : HYPOTHESE DE LA CASCADE AMYLOÏDE, RAPPORT D'EXPERTISE COLLECTIVE DE L'INSERM.....	22
FIGURE 10 : EVOLUTION DES LESIONS AU COURS DE LA MALADIE, RAPPORT D'EXPERTISE COLLECTIVE DE L'INSERM.....	23
FIGURE 11 : TOPOGRAPHIE DES LESIONS NEUROFIBRILLAIRES, C.DUYCKAERTS, LABORATOIRE DE NEUROPATHOLOGIE, LA SALPETRIERE 2006.....	24
FIGURE 12 : PROGRESSION DE LA TAUOPATHIE, A.DELACOURTE, INSERM U422, LILLE.....	25
FIGURE 13 : EVOLUTION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	27
FIGURE 14 : PROGRESSION DES SYMPTOMES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER, D'APRES FELDMAN ET WOODWARD, 2005.....	31
FIGURE 15 : FREQUENCE DES SYMPTOMES PSYCHOPATHOLOGIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'ALZHEIMER, EXPERTISE COLLECTIVE DE L'INSERM, 2008.....	32
FIGURE 16 : IRM D'UN CERVEAU SAIN ET MALADE, WOMEN'S COLLEGE HEALTH SCIENCE.....	33
FIGURE 17 : ZONES D'ACTIVITE CEREBRALE ANORMALE, UNITE INSERM E 0218, CAEN.....	34
FIGURE 18 : CRITERES DIFFERENCIANT LA DEPRESSION DE LA DEMENCE, E.G. HANTOUCHE.....	35
FIGURE 19 : MODELE DE VACCINATION ACTIVE CHEZ LA SOURIS, INSERM 422 LILLE.....	44
FIGURE 20 : FORMATION DES AIDANTS, DOSSIER DE PRESSE SUR LA REUNION DE FEVRIER 2009 DU PLAN ALZHEIMER.....	46

LA RIVASTIGMINE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE-COMPARAISON DE LA FORME ORALE ET TRANSDERMIQUE

FIGURE 21 : COMPARAISON DE LA RIVASTIGMINE PAR VOIE ORALE ET DU DONEPEZIL, LABORATOIRES NOVARTIS.....	63
FIGURE 22 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DIFFERENTES COUCHES DU DISPOSITIF, PHARMACTUEL VOLUME 41.....	66
FIGURE 23 : SCHEMA THERAPEUTIQUE D'ADMINISTRATION DU PATCH, NOVARTIS PHARMA.....	69
FIGURE 24 : ABSENCE DE TOXICITE CARDIO-VASCULAIRE, NOVARTIS PHARMA.....	70
FIGURE 25 : MISE EN PLACE DU PATCH SUR LA PERSONNE, NOVARTIS PHARMA.....	72
FIGURE 26 : MODIFICATION DU SCORE ADCS-ADL, HEALTH AND SCIENCE, NOV 2008.....	74
FIGURE 27 : AMELIORATION DU SCORE MMSE, HEALTH AND SCIENCE, NOV 2008.....	74
FIGURE 28 : COMPARAISON DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE RIVASTIGMINE, HEALTH AND SCIENCE, NOV 2008.....	75
FIGURE 29 : COMPARAISON DE LA TOLERANCE DIGESTIVE, HEALTH AND SCIENCE, NOV 2008.....	78
FIGURE 30 : PREFERENCE DU PERSONNEL SOIGNANT, HEALTH AND SCIENCE, NOV 2008.....	81

DON A IMPRIMER N° 3334

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

La maladie d'Alzheimer est une pathologie chronique évolutive touchant près de 25 millions de personnes dans le monde, et dont l'incidence est en nette augmentation.

Elle induit des altérations cérébrales causées par des lésions particulières, provoquant le déclin progressif et irréversible des fonctions cognitives.

La difficulté du diagnostic, basé presque uniquement sur la clinique, empêche une prise en charge précoce du malade. De ce fait il n'existe à ce jour aucun traitement curatif.

Cependant, les anticholinestérasiques ont montré leur efficacité vis-à-vis des symptômes de la maladie, en permettant de maintenir un taux physiologique d'acétylcholine dans la fente synaptique et de compenser la perte neuronale.

Parmi cette classe thérapeutique, la rivastigmine présente certaines particularités pharmacologiques qui la distinguent des autres molécules.

Depuis 2007, en plus de la voie orale, la rivastigmine est aussi commercialisée sous forme de dispositif transdermique, forme pionnière dans cette pathologie. Cette nouvelle galénique a fait l'objet d'études comparatives, visant à évaluer ses éventuels bénéfices par rapport à la voie orale.

MOTS-CLES : Alzheimer, rivastigmine, comparaison, gélules, patch.

TITLE : ALZHEIMER'S DISEASE AND ITS TREATMENT BY RIVASTIGMINE – COMPARISON BETWEEN ORAL AND TRANSDERMAL FORMULATION.

SUMMARY :

Alzheimer's disease is an evolutive chronic pathology. It currently affects nearly 25 millions people worldwide and its occurrence is increasing rapidly.

It induces cerebral damages due to characteristic lesions that lead to progressive and irreversible decline of the cognitive functions.

Because of the difficulty of diagnosis, nearly based entirely on clinical evidence, this prevents early care of the patient. Therefore there is currently no curative treatment.

Nevertheless, anticholinesterases have been shown to be effective towards the disease symptoms, by maintaining physiological rate of acetylcholine in the synaptic cleft and compensating for neuronal loss.

Among this therapeutic group, rivastigmine shows pharmacological properties that differ from other molecules.

Since 2007, for the first time for this pathology, rivastigmine has been commercialized as a transdermal patch in addition to the oral formulation. This new galenic formulation has been the subject of several comparative surveys, which aimed to estimate its possible benefits compared to the oral formulation.

KEY-WORDS: Alzheimer, rivastigmine, comparison, capsules, patch.

BECHU (Maeva) _ La maladie d'Alzheimer et son traitement par la rivastigmine-comparaison de la forme orale et transdermique_ 107 p. ; ill.

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie
Faculté de pharmacie, Limoges, 2009.
