



Au cours de la maladie
D'Alzheimer, quand faut-il
arrêter les traitements
anticholinestérasiques ?

- * Quelles molécules ?
- * Qu'en attendre ?
 - * Un effet symptomatique ?
 - * Un effet au long terme ?
 - * Pas d'effet curatif ?
 - * Un investissement symbolique ?
 - * Les formes sévères en bénéficient-elles encore ?
- * Qu'en craindre ?
 - * Des évènements cardiovasculaires ?
 - * Des évènements digestifs ?
 - * Des évènements divers ?
 - * Des interactions médicamenteuses ?
- * Que craindre de leur abandon ?
 - * Un syndrome de sevrage ?
 - * Un déclin brutal ?
- * Quand arrêter le traitement ?
- * Coût collectif / Soin individualisé

* PLAN

Maladie D'Alzheimer

- * Tacrine (COGNEX)
- * Donezepil (ARICEPT)
- * Rivastigmine (EXELON)
- * Galantamine (REMINYL)

Myasthénie

- * Neostigmine (PROSTIGMINE)
- * Pyridostigmine (MESTINON)
- * Edrophonium (TENSILON)
- * Ambenonium (MYTELASE)

Glaucome : Pilocarpine

*** Quelles molécules ?**

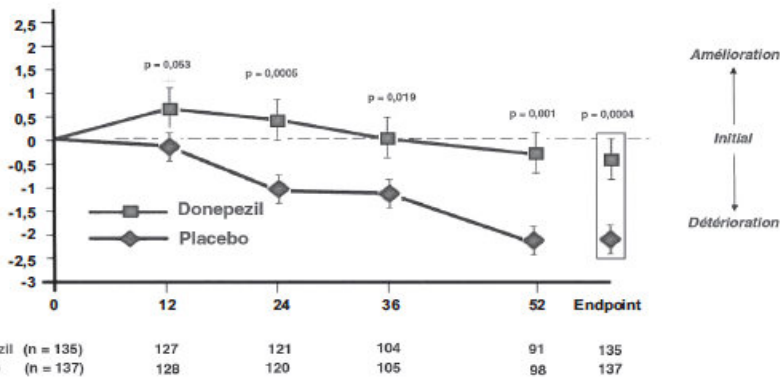
- * En intention de traiter

	IACE	placebo
* Amélioration de tous les scores 10 %	5%	
* Amélioration ADAS-Cog > 4 pts 20 %	10 %	
* Amélioration PDS > 10 %	25 %	15 %
* Amélioration CIBIC-Plus	30 %	20 %

- * Amélioration moyenne ADAS-Cog 2,7 Pts (/70) par rapport au placebo

- * Un déclin ensuite parallèle aux groupes placebo

- * Une seule étude comparative randomisée en double aveugle (Donézépil/ Rivastigmine) : pas de différence d'efficacité à deux ans



* Un effet
symptomatique ?

- * Les extensions en ouvert des études pivot permettent mal de répondre à la question du maintien de l'effet à long terme, les comparaisons n'utilisant pas des groupes placebo mais une évolution théorique estimée d'après l'histoire naturelle moyenne de la maladie
- * A trois ans il est estimé que l'effet est maintenu (les pentes de déclin restent parallèles sans se rejoindre)

* Un effet au long
terme ?

- * Pas d'AMM lorsque le MMS est < 10
- * Polémique sur l'intérêt de les continuer lorsque dans les formes sévères
 - * Outils d'évaluation essentiellement comportementaux
 - * Observations ponctuelles de déclin brutal au décours des arrêts de ces traitements
 - * Une seule étude : DOMINO : MMS 5 à 13 et Donepezil depuis plus de 3 mois, répartis en 4 groupes DNPZ PCB, DNPZ MMT, PCB MMT, PCB PCB

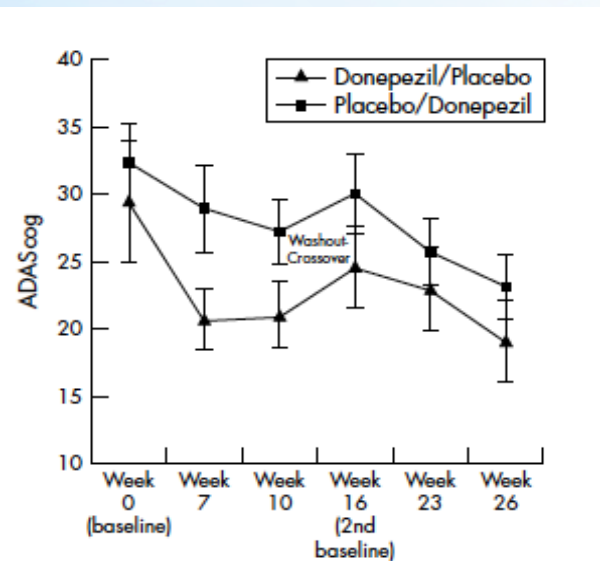
* Les formes sévères en
bénéficient-elles
encore ?

Winblad B. & Al. Donepezil in patients with severe Alzheimers disease : double blind, parallel-group, placebo controlled study Lancet 2006 ; 367 : 1057-65

Howards R. & Al. Donepezil and Memantine for moderate to severe Alzheimer's disease NE IM 2012 366 : 10 : 893-903

- * Les pentes globales du déclin des groupes traités et non traités sont parallèles
- * Néanmoins quelques études publiées ont observé que les groupes traités de façon différée de 6 mois à 1 an ne rattrapent pas exactement les performance de ceux traités d'emblée
- * Étude rétrospective de 1449 patients traités et 6119 non traités par Tacrine, gain de survie de 6 mois pour trois ans sous traitement*

*Ott BR, Laplane KL. Tacrine therapy is associated with reduced mortality in nursing home residents with dementia J Am Geriatr Soc 2002, 50: 35-40



* Pas d'effet curatif ?

Ravina B. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study JNNP 2005 ; 76: 934-9

- * Motivation du recours médical
- * Entretien de l'espérance
- * Entretien de l'estime de soi
 - * Se prendre en charge
 - * Prendre en charge
- * Déqualification ou requalification de l'aidant principal (déresponsabilisé car non prescripteur mais responsabilisé car garant de la compliance thérapeutique)

*** Un investissement symbolique ?**

- * Les plus fréquents des effets indésirables des anticholinestérasiques
 - * Nausées - vomissements
 - * Douleurs abdominales - diarrhées
- * Perte de poids 10 % des cas
- * Élévation des transaminases

*** Des signes digestifs ?**

- * Syncopes x 3,15 et PM x 1,5 Fractures de hanche x 1,2 parmi 19803 MA traités par anticholinestérasiques versus 61499 non traités (étude rétrospective et groupes non comparables)*
- * La bradycardie n'est un effet indésirable que si elle est symptomatique** et est en moyenne de -3 battement par mn... mais deux fois plus souvent symptomatique que sans anticholinestérasique***
- * Essais randomisés**** : syncopes x 1,5 mais pas de $\neq$ significative pour chutes et fractures
- * Mortalité identique avec ou sans ttt sauf dans les sous groupes à haut risque vasculaire et les essais portant sur les démences vasculaires
- * Démaquillage de troubles sous-jacents du tissu nodal et indication à surveiller la conduction au long cours même une fois le traitement arrêté

*Gill & AL. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors : a population based cohort study Arch Int Med 2009; 169: 867-73

**Benetos & AL. Influence of heart rate on mortality in e French population : role of ag, gender, and blood pressure Hypertension 1999; 33 44-52

***Park-Willie LY. & AL. Cholinesterase inhibitors and hospitalisation for bradycardia : a population-based study PLOS medecine 2009 ; 6: e1000157

****Kim & AL. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events : meta-analysis of randomized controlled trials J Am Geriatr Soc 2011; 59: 1019-31

* Des évènements cardiovasculaires ?

- * Troubles du sommeil
- * Intérêt d'une prise matinale des traitements, d'un relai par la galantamine (demi vie 8 heures et liaison réversible)
- * Paresthésies
- * Dysgueusies
- * Crises convulsives
- * Hypotonie musculaire, spasmes musculaires

* Des événements
divers ?

* Inhibiteurs du cytochrome P 450

(Donepezil et galantamine)

Amiodarone Vérapamil Diltiazem Flecainide Fluoxétine

Paroxétine Érythromycine Quinidine Fluconazole

Ketoconazole

* Bradycardisants

Bêta bloquants Anticalciques Digoxine

* Anticholinergiques

Psychotropes, traitements de l'instabilité vésicale

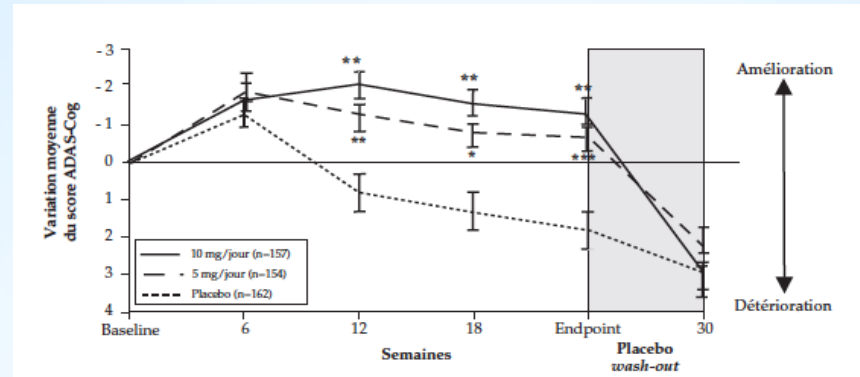
Association illogique avec un cholinergique mais aussi
risque de manifestation cholinergique brutale en cas de
sevrage inopiné

* Des interactions
médicamenteuses ?

* Quelques cas rapportés d'agitation, confusion, à l'arrêt des traitements et régressifs à la réintroduction

* **Syndrome de sevrage**

- * Après arrêt du traitement, retour au performances des groupes placebo en au plus six semaines dans les études pivots



- * Déclin perceptible même dans les formes très sévères de la maladie

* Un déclin brutal

- * En cas d'effet indésirable
- * En cas d'opposition du patient à la poursuite de son traitement
- * Après réévaluation en l'absence d'amélioration ou de stabilisation du MMS au 6^e mois suivant le début du traitement (recommandation du NICE)
- * En cas de perte de pertinence de la poursuite du traitement
C'est à dire si la survenue rapide d'une aggravation du déclin n'est considérée indésirable ou susceptible d'être évaluable par aucune des parties : phase terminale de la démence

* Quand arrêter le traitement ?

- * Vidal Recos :
 - * MA = 4,4 % de la population européenne de plus de 65 ans
 - * Quels patients traiter ? : « tous les patients présentant une maladie d'Alzheimer diagnostiquée »... traiter mais pas forcément par IACE : « formes légères à modérément sévères de la maladie »
- * HAS 19 10 2011 :
 - * Pertinence clinique discutable : seulement cognition et activités de la vie quotidienne, pas délai d'entrée en institution, qualité de vie ou morbidité
 - * ... néanmoins, dans le souci de ne pas priver les patients répondeurs (impossibles à identifier a priori) d'un éventuel bénéfice clinique à court terme... prise en charge par la solidarité nationale
 - * Réévaluation attentive à un an, au cas par cas. La pertinence de la poursuite du traitement au delà d'un an ne sera décidée qu'après une réunion de concertation pluridisciplinaire
- * HAS mars 2012 :
 - * Reprend les commentaires de 2011

* Coût collectif / Soins individualisés

* Participation à des actions de formation pour les laboratoires Esai Jansen Novartis Lundbeck Parke-Davis

*** Conflits d'intérêt**