



HAL
open science

Observation des pratiques d'évaluations des traitements par anticholinestérasiques et mémantine chez les patients atteints de maladies d'Alzheimer et apparentées dans les EHPAD en Sud-Landes

Nadège Fone Tchoura

► To cite this version:

Nadège Fone Tchoura. Observation des pratiques d'évaluations des traitements par anticholinestérasiques et mémantine chez les patients atteints de maladies d'Alzheimer et apparentées dans les EHPAD en Sud-Landes. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01492037

HAL Id: dumas-01492037

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01492037>

Submitted on 17 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 février 2017

Par Nadège FONE TCHOURA

Née le 21 mars 1985 à Mont-de-Marsan

Observation des pratiques d'évaluations des traitements
par anticholinestérasiques et mémantine
chez les patients atteints de maladies d'Alzheimer et apparentées
dans les EHPAD en Sud-Landes

Directeur de thèse
Monsieur le Docteur Sébastien CADIER

JURY

- | | |
|-----------------------|------------------------------|
| - Pr SALLES Nathalie | Président du jury |
| - Pr RAINFRAY Muriel | Membre du jury et rapporteur |
| - Dr ADAM Christophe | Membre du jury |
| - Dr CASTERA Philippe | Membre du jury |

REMERCIEMENTS :

A vous Madame le Professeur Nathalie Salles, président du jury, et à Messieurs les Docteurs Christophe Adam et Philippe Castera, j'adresse mes sincères remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, et pour votre disponibilité,

J'adresse un grand merci également à vous Madame le Professeur Muriel Rainfray, pour votre temps, votre lecture de cette thèse et vos conseils avisés qui ont permis son amélioration.

Soyez assurés de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Docteur Sébastien Cadier, directeur de thèse, je te remercie de m'avoir guidée et accompagnée tout au long de ce projet, de ton aide à la réflexion, d'avoir su faire parler EpiData quand je voulais le faire disparaître, de ta patience avec les thésards.

Un grand merci au Docteur Mathio et au Docteur Laterrade, aux services hospitaliers d'Endocrinologie de Mont de Marsan, de Gastro-entérologie du CHU Haut L'évêque (surtout à Anne!), de Gynécologie de Bayonne, des Urgences de Dax, de maladie infectieuse de Bayonne, aux équipes médicales et paramédicales, qui m'ont accompagnées dans la bonne humeur (pour la majorité du temps).

Treize ans ont passé depuis mon entrée dans les études médicales. Un long fleuve pour une personne de 31 ans!

Treize ans d'enseignements qui permettent d'entrer méticuleusement et progressivement dans le métier de médecin. Je regarde cette tranche de ma vie comme un long fleuve tranquille parce qu'elle s'est déroulée dans le travail, l'amitié et le partage. Les personnes citées plus haut font partie de ma construction, mais mon entourage familial et amical mérite également des remerciements (parce qu'ils ont dû supporter ma joie et ma bonne humeur).

Tout d'abord je citerai mes parents qui ont subvenu à mes besoins matériels et immatériels. Ils ont toujours été présents quand je devais être encouragée ou rassurée. Un très bon point pour Papa et Maman.

Un grand bisou affectueux pour Coco, mon grand frère si précieux et pour Pedro, Rapha et Elo, merci la famille!

Orpi, nous n'avons pas tardé à devenir amies depuis que tu as partagé ton livre avec moi en seconde année. Merci pour ton soutien, ta présence et ton humour. Tu rends la vie encore plus agréable. Et merci à Marmite pour les surnoms.

Faf-la-rage, ton soutien et ton amitié me sont précieux depuis longtemps. Tu fais partie de mes modèles de bienveillance, et j'aime à penser que nous partageons bien des valeurs et des idées.

Merci à Ade-les-boiboites, Petite Cuillère, Cœur de meule, Peio, La Basque et Sophiiiiie. Tant de choses partagées et à venir, (mais il ne faut pas que ces remerciements soient plus long que le travail qui suit alors...) Merci pour votre présence, votre solidarité et votre capacité à me supporter, même quand je commence à parler fort.

Grand Vallon, merci pour ton aide et pour ta disponibilité (malgré la distance), ton dynamisme et ta gaité. Nous avons partagé des doutes et encouragements mutuels.

Tchi-Tchi et Mémé, merci pour m'avoir entraînée et suivie dans nos voyages. Nous nous sommes plus souvent retrouvées hors de France, et toujours avec bonheur. Merci pour ces moments.

Merci également à La Marse et toute la classe tarusate, à Chouchou et Anaïs, à Margotte, à Agnès et Delphine, à mes co-thésardes, aux médecins et équipes de mes remplacements, à mes co-internes, de faire partie de tout ou partie de ces années.

Merci à l'internet, aux chatons, et à la saxo bic.

Pour moi la thèse représente le passage de la période d'étude et d'apprentissage vers l'exercice de cette profession qui s'est installée en moi pendant plus d'une décennie.

Vous êtes tous inscrits dans ces années, dans ce qui a occupé plus du tiers de ma vie, comme une solide fondation.

J'exercerai maintenant le métier que j'ai voulu, et vous resterez présents comme partenaires de ce long fleuve le plus souvent tranquille et toujours authentique, amical et vivant.

Maintenant, place aux choses sérieuses.

Table des matières

INTRODUCTION.....	9
Première partie : Contexte et synthèse des connaissances	11
I – RAPPEL SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER ET MALADIES APPARENTEES.....	12
I – 1 Dans la population actuelle	12
I – 2 Historique	12
I – 3 Physiopathologie	13
I – 4 Présentation clinique	14
I – 5 Evolution de la maladie.....	18
I – 6 Diagnostic précoce.....	18
I – 7 Répercussion de la maladie sur les aidants	19
I – 8 Prise en compte politique de la maladie	20
I – 9 Les différents traitements.....	21
II – ANTICHOLINESTERASIQUES ET MEMANTINE.....	29
II – 1 Les différents traitements.....	29
II – 2 AMM	31
II – 3 Effets secondaires – interactions médicamenteuses	32
II – 4 Mortalité	36
II – 5 Efficacité dans le traitement des patients atteints de maladie d'Alzheimer	37
II – 6 Conclusions de l'HAS.....	38
II – 7 Depuis les dernières recommandations	40
III - Justification de l'étude	42
Deuxième partie :	43
Observation des pratiques d'évaluation des traitements par anticholinestérasiques et mémantine.....	43
chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et apparentés dans les EHPAD en Sud-Landes	43
I – OBJECTIFS DE L'ETUDE	44
I – 1 Objectif principal.....	44
I – 2 Objectifs secondaires.....	44

II – MATERIELS ET METHODE	45
II – 1 Type d'étude	45
II – 2 Critères d'inclusion	45
II – 3 Réalisation.....	46
II – 4 Recueil de données.....	50
II – 5 Critère de jugement.....	51
II – 6 Analyse.....	51
III – RESULTATS.....	52
III – 1 Caractéristiques générales de la population étudiée	52
III – 2 Réévaluations.....	55
III – 3 Caractéristiques des prescriptions d'anticholinestérasiques et de mémantine.....	56
III – 4 Modalités de prescriptions et d'évaluations	62
III – 6 Critères d'alerte et dernier résultats MMS.....	64
III – 7 Associations thérapeutiques de psychotropes.....	67
III – 8 Prise en charge non médicamenteuse.....	70
IV – DISCUSSION.....	71
IV – 1 Résultat principal de l'étude.....	71
IV – 2 Limites et points forts de l'étude.....	72
IV – 3 Durée du traitement.....	74
IV – 4 Médecins évaluateurs.....	75
IV – 5 Signes d'alertes et prescriptions non justifiées	76
IV – 6 Prescriptions de psychotropes	79
IV – 7 Propositions.....	81
V – CONCLUSION.....	83
Références bibliographiques :	84

LISTE DES FIGURES

Figure n°1 : Stades de sévérité de la maladie d'Alzheimer

Figure n°2 : Nombre de patients inclus, par établissements

Figure n°3 : Répartition des âges en fonction du sexe des patients

Figure n°4 : Répartition de la population selon le type de démence

Figure n°5 : Délai depuis la dernière réévaluation

Figure n°6 : Répartition globale des traitements

Figure n°7 : Répartition des traitements chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer

Figure n°8 : Répartition des traitements chez les patients atteints de démence mixte

Figure n°9 : Répartition des traitements chez les patients sans diagnostic étiologique retrouvé

Figure n°10 : Durée du traitement

Figure n°11 : Durée du traitement pour les patients sous anticholinestérasique seul

Figure n°12 : Durée du traitement par mémantine seul

Figure n°13 : Présence des différents signes d'alerte

Figure n°14 : Derniers résultats au MMSE dans la population globale

Figure n°15 : Derniers résultats au MMSE pour les patients traités par mémantine

Figure n°16 : Derniers résultats au MMSE pour les patients traités par anticholinestérasique

Figure n°17 : Répartition des différents psychotropes associés

Figure n°18 : Répartition des différents psychotropes chez les patients traités par anticholinestérasiques

Figure n°19 : Répartition des différents psychotropes chez les patients traités par mémantine

Figure n°20 : Prise en charge non médicamenteuse en EHPAD

Figure n°21 : Derniers résultats au MMSE pour les patients traités par anticholinestérasique

Figure n°22 : Derniers résultats au MMSE pour les patients sous mémantine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n°1 : Mortalité et effets indésirables des traitements anticholinestérasiques

Tableau n°2 : effets indésirables des anticholinestérasiques et interactions médicamenteuses sous anticholinestérasiques

Tableau n°3 : Mortalité, effets indésirables, et interactions médicamenteuses sous mémantine

Tableau n°4 : Répartition de la population incluse par âge et sexe

Tableau n°5 : Répartition des principales démences et traitements

Tableau n°6 : Répartition des médecins primoprescripteurs (n=128)

Tableau n°7 : Détails des médecins évaluateurs (n=128)

Tableau n°8 : Prescriptions associées de psychotropes

Tableau n°9 : Taux de prescriptions associées avec les traitements symptomatiques de la démence

LISTE DES ABREVIATIONS

- EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
- MMS (ou MMSE) : mini mental state (ou mini mental state examination)
- ARS : agence régionale de santé
- HAS : haute autorité de santé
- PASA : pôle d'activités et de soins adaptés
- CH : centre hospitalier
- NICE : National Institute for health and Care Excellence
- PenTAG : Pensulina Technology Assesment Group
- vs : versus
- ADAS-Cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale
- ADCS-ADL : Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living
- DAD : Disability Assessment of Dementia
- BADLS : Bristol Activity of Daily Living Scale
- ADAS : Alzheimer's Disease Assessment Scale
- BEC96 : Batterie d'Evaluation Cognitive selon Signoret
- CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux
- RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- EI : Effet Indésirable
- IACHe : Inhibiteur de l'AcetylCholinEstérase

INTRODUCTION

Durant mon cursus médical, j'ai été amenée à croiser et à traiter de nombreux patients présentant des troubles cognitifs, parfois très évolués, à type de maladie d'Alzheimer ou autre. Certains de ces patients avaient un traitement médicamenteux, d'autres non. Je n'ai pas de mon propre chef arrêté de traitement, et n'ai pas la formation requise pour être habilitée à une prescription initiale, mais il m'est arrivée de me poser la question de leur prescription ou de leur arrêt, notamment chez des patients grabataires ou avec altération de l'état général (pour un arrêt).

Cette méconnaissance partielle m'a donné envie d'approfondir mes recherches sur ce vaste sujet.

D'autre part, j'ai souvent noté un phénomène de déni chez les patients présentant manifestement des troubles cognitifs. A l'image des patients atteints de cancer qui prononcent rarement le nom de leur maladie, certains patients et leurs aidants semblent ne pas oser prononcer le nom de maladie d'Alzheimer, préférant parler de « petit problème de mémoire », probablement par crainte de ses représentations culturelles, et dans le cadre des démences de son pronostic avec dégradation cognitive progressive. Cela peut être accentué du fait qu'il n'existe pas à ce jour de traitement curatif.

Il est possible que ce ressenti ralentisse l'accès des patients au diagnostic et donc à un traitement éventuel.

Il existe toutefois des traitements symptomatiques visant à ralentir le déclin cognitif et la perte d'autonomie (anticholinestérasiques et mémantine).

Quand bien même chez les patients traités, j'ai parfois noté une difficulté à les amener consulter annuellement les médecins spécialistes initiateurs des traitements, et j'ai ressenti une réticence à aborder le sujet, à ne pas vouloir modifier un traitement paraissant bien toléré. Cette impression m'a été donnée par certains patients, mais aussi par certains aidants. Cet état d'esprit, ces difficultés dans l'accès au diagnostic des démences, dans un contexte de population vieillissante, participent à la difficulté de prise en charge de cette maladie, qui est un problème de santé publique.

Aussi j'ai souhaité réaliser mon travail de thèse sur le sujet des anticholinestérasiques et mémantine, dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Il est recommandé par l'HAS de réévaluer du traitement après 6 mois, puis après un an, avec possibilité de poursuivre ce traitement après discussion pluridisciplinaire et en fonction de la réponse du patient à ce traitement. Un suivi spécialisé annuel est aussi recommandé. Cependant, je crains que peu de réévaluations soient peu réalisées en pratique.

Mon objectif dans cette étude est d'observer si les traitements anticholinestérasiques et mémantine sont réévalués annuellement.

Première partie : Contexte et synthèse des connaissances

I – RAPPEL SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER ET MALADIES APPARENTÉES

I – 1 Dans la population actuelle

La population française était évaluée par l'INSEE, au premier janvier 2016, à 66 627 602 habitants¹.

L'espérance de vie à la naissance en France est estimée à 82,6 ans, 79 ans pour les hommes, 85,1ans pour les femmes².

Dans cette population vieillissante, l'incidence de la MA était de 494/100 000 patients par an en 2012, dont 26,8 % d'hommes, et 73,2 % de femmes. (Calcul fait selon les demandes de déclaration d'ALD).

La maladie d'Alzheimer est une maladie rare avant 65 ans. Moins de 2 % des cas surviennent avant cet âge, essentiellement chez des personnes atteintes de formes familiales héréditaires rares. Après 65 ans, la fréquence de la maladie s'élève à 2 à 4 % de la population générale, augmentant rapidement pour atteindre 15 % à 80 ans.

Au total, 850 000 à 900 000 personnes sont atteintes de maladie d'Alzheimer ou apparentée³, et on compte 160 000 nouveaux cas de maladie d'Alzheimer par an en France. La population atteinte devrait être de 1,3 million en 2020⁴, soit une personne sur 4 chez les plus de 65 ans⁵, compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie.

La population vieillissante et la maladie touchant les patients âgés, l'amélioration de la prise en charge globale de cette maladie est enjeu de santé publique, en France comme à l'étranger.

I – 2 Historique

La Maladie a pris le nom du Dr Alois Alzheimer⁶, qui a rencontré pour la première fois en 1901 Mme Auguste Deter. Elle présentait à ses 51 ans une détérioration intellectuelle évoluant progressivement depuis 8 mois selon son mari, associant signes paranoïaques, confusion et désorientation. Après le décès de la patiente, en 1906, le Dr Alzheimer procéda à une autopsie et découvrit des lésions de plaques séniles et de dégénérescence neurofibrillaires dans le cortex cérébral.

C'est le psychiatre allemand Emil Kraepelin, en 1912, dans son Traité de psychiatrie, qui a donné officiellement le nom de maladie d'Alzheimer à cette démence.

Outre l'atrophie corticale, plusieurs phénomènes entrent en jeu dans maladie d'Alzheimer.

Les plaques séniles

Elles sont générées par l'accumulation de peptide béta-amyloïde, entourées par des épines dendritiques de neurones, par des astrocytes, et par des cellules inflammatoires de la microglie.

L'accumulation de peptide amyloïde (dont le rôle physiologique serait de réguler la sécrétion de l'APP son pré-curseur, et le transport des axones⁷), induirait une toxicité pour les cellules nerveuses.

Le précurseur du peptide amyloïde est l'APP (Amyloid Precuseur Protein). Il est clivé par une béta-sécrétase, puis par une gama-sécrétase afin de générer un fragment Abéta plus ou moins longue. La surproduction de ce fragment amyloïde entraîne la production d'oligomères, qui s'associent ensuite en fibres ou en fibrilles.

Ces dépôts amyloïdes auraient un effet neurotoxique direct et indirect, en formant des canaux ioniques au niveau des membranes le peptide amyloïde induit l'altération de l'homéostasie ionique, une hyperphosphorylation de la protéine tau, un dysfonctionnement neuronal, une perte de synapses, une diminution du nombre de dendrites, une diminution des neurotransmetteurs, et enfin une mort neuronale⁸.

La dégénérescence neurofibrillaire

La protéine tau est normalement associée aux microtubules composant le cytosquelette de la cellule, elle est stabilisatrice et joue un rôle important dans la division cellulaire.

La phosphorylation de cette protéine entraîne une désorganisation de la structure neuronale, en la détachant des microtubules.

Des fibrilles se forment par dimérisation des protéines phosphorylées, puis une agrégation se produit pour former les dégénérescences neurofibrillaires⁹.

La dégénérescence neurofibrillaire et les plaques amyloïdes se développent en concomitance. Les structures touchées en premier font partie des structures de la mémoire : l'hippocampe et le cortex entorhinal.

Génétique

Les formes familiales de cette maladie sont rares. Leur étude a permis d'identifier des gènes de susceptibilité à la maladie. Ont été identifiées des mutations sur le chromosome 21 (pour le gène codant de l'APP), sur le chromosome 14 et sur le chromosome 1 ; associées à des maladies préséniles. Des mutations du chromosome 19 (du gène codant de l'Apolipoprotéine E) constitueraient un facteur de risque à développer une maladie d'Alzheimer, pour les patients homozygotes mutés, qui seraient plus sensibles à l'hyperphosphorylation de la protéine tau⁷.

L'Acétylcholine

L'acétylcholine est un neurotransmetteur impliqué dans le déclenchement de la contraction musculaire, l'excrétion de certaines hormones, mais également dans l'éveil, l'attention, la colère, l'agression, la sexualité et la soif. Une diminution de production de ce neurotransmetteur intervient dans les troubles mnésiques.

I – 4 Présentation clinique

Le syndrome démentiel est caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives : mémoire, langage et attention, fonctions visuospatiales, fonctions exécutives d'anticipation, d'initiation et de planification des tâches, conscience de soi et de son environnement, capacités gestuelles (ou praxies) et capacité à reconnaître les êtres vivants et les objets (ou gnosies). Ces troubles s'accompagnent d'un retentissement significatif sur les activités professionnelles et sociales du malade.

I – 4 – 1 Maladie d'Alzheimer

Pour définition, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par l'association :

- d'une amnésie hippocampique (soit une amnésie antérograde, c'est-à-dire un oubli des événements survenus après la constitution de l'amnésie, sans signes positifs que sont les fabulations ou les fausses reconnaissances, et sans amélioration du rappel par l'indigage)¹⁰,
- à des troubles cognitifs instrumentaux (langage, praxies, gnosies) témoignant d'une atteinte corticale d'évolution progressive retentissant sur le comportement et l'autonomie¹¹.

C'est une maladie neurologique dégénérative du système nerveux central, sévère et invalidante, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables.

Elle est progressivement évolutive, impliquant une aggravation des troubles cognitifs, de la dépendance vis à vis de tous les actes de la vie et des troubles du comportement générant des difficultés croissantes pour les patients et pour leurs aidants (apathie, agitation, agressivité, fugues, délires, hallucinations). Dans les autres formes de démence, l'évolution est en général moins longue, moins insidieuse, moins chronique.

L'autonomie du patient est graduellement réduite selon le stade d'évolution de la maladie. Lorsque la perte d'autonomie devient complète, elle nécessite l'entrée en établissement spécialisé.

La maladie d'Alzheimer est définie par l'association d'un syndrome démentiel et par l'existence de lésions cérébrales spécifiques à l'examen histologique du cerveau : perte neuronale, présence de dégénérescences neurofibrillaires et de plaques amyloïdes.

I – 4 – 2 Démence mixte MA associée à des lésions vasculaires

L'association entre lésions cérébro-vasculaires et lésions dégénératives est fréquente, particulièrement chez la personne âgée, définissant alors une démence mixte.

La part respective des deux processus pathologiques est difficile à apprécier. Les deux processus pathologiques doivent être pris en charge.

Démence vasculaire

Il existe plusieurs formes de démence vasculaire, dont :

- Une forme comportant un lien chronologique entre un épisode cérébral vasculaire et l'apparition ou l'aggravation d'un trouble cognitif, évoluant par à-coups.
- Une forme plus progressive évoquée sur un profil de troubles neuropsychologiques prédominant sur les fonctions exécutives et comportementales (apathie, hyperémotivité et irritabilité).

Le diagnostic de la démence vasculaire s'appuie sur la présence de symptômes et signes neurologiques focaux et de facteurs de risque vasculaire (notamment hypertension artérielle et diabète), de maladies dysimmunitaires ou d'antécédents familiaux.

Le diagnostic doit être étayé par la présence de lésions cérébrales vasculaires.

Démence à corps de Lewy et démence associée à la maladie de Parkinson

La présence d'hallucinations précoces, essentiellement visuelles, de troubles cognitifs fluctuants centrés sur les fonctions exécutives et/ou de troubles visuo-spatiaux, de symptômes parkinsoniens, de cauchemars, de troubles du sommeil paradoxal (agitation nocturne), d'une somnolence inhabituelle, de fluctuations de la vigilance, de chutes, de pertes de connaissance inexplicables, d'idées dépressives et d'idées délirantes ou interprétatives doivent faire évoquer une démence à corps de Lewy.

En cas de doute avec la maladie d'Alzheimer ou une démence mixte, après une évaluation neuropsychologique et une IRM, une scintigraphie cérébrale au ioflupane et une polysomnographie (recherche d'un syndrome de troubles du sommeil paradoxal) peuvent être envisagées.

La survenue de troubles cognitifs après l'apparition d'une maladie de Parkinson idiopathique est en faveur d'une démence parkinsonienne.

Dégénérescence lobaire fronto-temporale

Il existe plusieurs formes de dégénérescence lobaire fronto-temporales. Elles sont plus fréquentes chez les sujets âgés de moins de 65 ans, souvent familiales, pouvant nécessiter le recours à une consultation génétique.

La démence fronto-temporale (variante frontale ou comportementale), l'aphasie primaire progressive et la démence sémantique (variante temporale) sont 3 formes de dégénérescence lobaire fronto-temporale.

Des troubles du comportement inauguraux (apathie, désinhibition) et prédominants par rapport aux troubles cognitifs évoquent une démence fronto-temporale.

Une réduction progressive et isolée de l'expression orale spontanée avec un manque du mot ou une anarthrie évoque une forme aphasique (aphasie primaire progressive). Les faibles performances aux tests cognitifs globaux, expliquées par l'aphasie, contrastent avec le maintien de l'autonomie.

Un trouble de compréhension des mots isolés ou une perte de reconnaissance des visages ou des objets évoque une démence sémantique.

Le diagnostic est porté grâce à l'évaluation comportementale, au bilan neuropsychologique centré sur les fonctions exécutives, le langage et les épreuves de cognition sociale, l'imagerie morphologique et fonctionnelle, et éventuellement dans les cas difficiles par la TEP.

I – 5 Evolution de la maladie

Des études ont permis d'estimer la décroissance annuelle attendue sans traitement en ce qui concerne les résultats MMS. Dans une méta-analyse, elle a été évaluée à une perte annuelle de 3,3 points (IC95 : 2,9-3,7)¹².

Par comparaison, l'étude PAQUID a étudié l'évolution des résultats du MMSE sur 5 ans, dans une population âgée de plus de 65 ans, dont les inclus n'étaient pas atteints de démence lors de leur admission dans l'étude. Il a été observé une amélioration des résultats lors du second test, ce qui peut être surestimé par l'effet de l'entraînement (le fait de se souvenir du premier questionnaire après la première année peut induire des résultats faussement supérieurs), puis une très légère décroissance des résultats d'années en années sur les 4 années suivantes (de -0,02 points pour les patients de 65 ans, et de -0,57 points pour les patients âgés de 85 ans à la date du premier recueil de données)¹³.

Une autre étude, réalisée par Izaks GJ sur 3 ans chez des patients de plus de 85 ans¹⁴ avait mis en évidence une dégradation des résultats MMSE de 4 points en moyenne sur les 3 ans. Cependant, cette étude incluait des patients très âgés (dont la moyenne d'âge était de 89 ans à l'inclusion), et certains patients présentant un déficit cognitif débutant ont pu être inclus dans les patients sans troubles cognitifs (par méconnaissance lors de la réalisation des échantillons), incluant un biais de classement pouvant accentuer faussement le déclin des résultats au MMSE.

Il est estimé que la durée moyenne de survie après la réalisation du diagnostic est de 8,5 années, mais avec une variation interindividuelle très grande, pouvant aller de 3 à 20 ans⁵.

I – 6 Diagnostic précoce

Il n'existe pas d'intérêt à un dépistage de la maladie d'Alzheimer dans la population générale, mais un diagnostic précoce aide à optimiser la prise en charge, en informant le patient et sa famille sur sa maladie, à un moment où il est à un stade pauci symptomatique, lui permettant d'être acteur de sa maladie¹¹ et de sa prise en charge, à un stade où ses capacités cognitives sont suffisamment conservées pour que la compréhension soit possible.

De plus, ce diagnostic précoce devrait assurer au patient et à son ou ses aidants une meilleure qualité de vie, sur un temps plus prolongé, permettrait de limiter les situations de crise, et pourrait retarder une entrée en institution.

I – 7 Répercussion de la maladie sur les aidants

Plusieurs composantes de l'état de santé ont été étudiées dans diverses études. Une revue de la littérature a été utilisée par l'HAS afin de réaliser des recommandations concernant le suivi médical des aidants naturels¹⁵.

Ils ont entre autre pris en compte une méta-analyse publiée en 2003 mettant en évidence une augmentation du stress perçu chez les aidants, d'autant plus chez les aidants de patients déments.

Leur revue de la littérature retrouve également une plus grande fréquence de dépression chez les aidants féminins, et un risque de dépression présent même si le proche malade est en hébergement. Il a été noté cependant une diminution du risque de dépression chez les patients pouvant bénéficier d'un accompagnement psychologique.

D'autres études prises en compte ont mis en évidence un risque de développer une maladie coronarienne à 10 ans, et une hypertension artérielle supérieur chez les aidants.

L'étude Pixel prise en compte montre une consommation de psychotrope majorée chez les aidants, notamment chez les conjoints qui prenaient pour un tiers des hypnotiques et pour un tiers des anxiolytiques (contre 20 et 25 % respectivement pour les enfants aidants).

Pour ces raisons une consultation annuelle dédiée aux aidants est maintenant recommandée, s'intéressant aux problèmes médicaux des aidants, mais également à leurs problèmes psycho-sociaux, majorés par l'état de santé de leur proche.

Le médecin traitant est souvent celui qui est le plus habilité à suivre l'évolution de la relation entre un patient et son aidant. Il peut donc dépister et intervenir précocement en cas de maltraitance non intentionnelle par méconnaissance de la maladie, ou maltraitance du dément auprès de l'aidant naturel, ou de souffrance de l'aidant¹⁶.

Une revue de la littérature de 2008 réalisée par Villar et al. a mis en évidence que le répit seul n'avait pas d'effet positif sur le fardeau de l'aidant, mais que les interventions multidimensionnelles comprenant soutien, conseil, éducation, information et répit semblaient plus efficaces¹⁵.

I – 8 Prise en compte politique de la maladie

Plusieurs plans Alzheimer nationaux ont été successivement mis en place, avec des objectifs évoluant.

Le premier plan Alzheimer 2001-2005¹⁷ avait pour objectifs principaux de faciliter le diagnostic de la maladie, d'améliorer la qualité de vie des patients et de soutenir et informer les aidants.

Le second, lancé de 2004 à 2007¹⁸ reprenait ces objectifs, en les détaillant et en introduisant l'intérêt de la formation des professionnels et l'aide aux bénévoles.

Ces deux premiers plans font état de l'intérêt des études et de la recherche clinique, mais c'est dans le troisième plan Alzheimer que cette notion a réellement été développée.

Ce troisième plan Alzheimer et maladies apparentées 2008-2012¹⁹ a été différent, de par la répartition des objectifs sociaux, médicaux, et de la recherche. Il était également spécial car ayant bénéficié d'un financement public de 1,2 milliard d'euros pour le volet social, de 200 millions d'euros pour le volet médical et de 200 millions d'euros pour le volet recherche.

Ce plan, plus détaillé, était organisé sur 3 axes : l'amélioration de la qualité de vie des malades et des aidants, l'amélioration des connaissances pour améliorer les actions, et la mobilisation pour faire de ce sujet un enjeu de société. C'est d'ailleurs de ce dernier objectif qu'a découlé en 2011 le projet ALCOVE européen, traitant entre autres les thèmes de la prévalence, et de la réduction du risque de la iatrogénie des neuroleptiques²⁰.

Le dernier plan, portant sur les maladies neurodégénératives plus largement, prévu pour 2014-2019, reprend comme priorités l'amélioration du diagnostic, de la qualité de vie des patients et de leurs aidants, et le développement de la recherche. Il ne bénéficie malheureusement pas de financement public²¹.

Malgré ces différents plans nationaux, et malgré le financement public accordé à la recherche, aucune avancée majeure permettant d'améliorer l'état cognitif des patients n'a été trouvée à ce jour.

I – 9 Les différents traitements

I – 9 – 1 Traitements curatifs

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif de la maladie d'Alzheimer mais plusieurs pistes thérapeutiques sont étudiées.

La recherche se fait pour de multiples traitements, dont voici quelques exemples⁹.

En dehors de la voie cholinergique, d'autres axes ciblent principalement la formation de dégénérescence neurofibrillaire, de plaque amyloïde et l'inflammation.

Parmi les études des thérapies ciblant la protéine Tau :

- Deux vaccins sont en cours d'étude, en phase 1.
- De même, un traitement par immunoglobuline dirigée contre la protéine Tau dans sa forme pathologique est en cours d'étude
- Le bleu de méthylène inhibant l'agrégation des protéines Tau a posé des problèmes de biodisponibilité, et une molécule optimisée (TRx0237) est actuellement en essai clinique (phase 3).

Pour les thérapeutiques ciblant le peptide amyloïde :

- L'immunothérapie active, avec pour but de stimuler la production endogène d'anticorps contre le peptide amyloïde. Deux des essais ont été stoppés devant l'apparition d'effets indésirables à type d'encéphalite²², sans mise en évidence de résultat cognitif positif.
- L'immunothérapie passive, par exemple avec le solanezumab, devant favoriser l'élimination des peptides amyloïdes. Un des problèmes de ces thérapies est la biodisponibilité intracérébrale. D'autres essais ont été stoppés devant l'hépatotoxicité des thérapeutiques.
- D'autres types de traitements sont étudiés pour cette voie, comme l'azeliragon et l'acitretin, (utilisé dans le traitement du psoriasis), inhibant les enzymes impliqués dans la formation du peptide amyloïde pathogène. L'ibuprofène et les immunoglobulines comme le Gammagard et le Gammunex sont également étudiées.

Parmi les traitements visant l'inflammation uniquement, l'etanercept est en cours d'étude.

I – 9 – 2 Traitements palliatifs des troubles cognitifs

Plusieurs traitements médicamenteux existent, ne traitant pas la maladie elle-même, mais visant à ralentir la progression des symptômes, notamment le déclin cognitif.

Leur prescription initiale est réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité en gériatrie.

Ces traitements sont des anticholinestérasiques :

- rivastigmine (EXELON), commercialisé le 01/04/2008 pour les patchs, le 16/09/1998 pour les gélules, le 04/04/2005 pour la suspension buvable
- donépézil (ARICEPT), commercialisé depuis le 01/05/1998, le 09/01/2007 pour les formes orodispersibles
- galantamine (REMINYL) ; commercialisé depuis le 30/01/2006 pour les gélules, le 15/01/2002 pour la suspension buvable, le 02/05/2001 pour les comprimés et depuis le 30/01/2006 pour les formes LP en gélules.

Et antiglutamate :

- mémantine (EBIXA), commercialisée depuis le 11/08/2003 pour les comprimés et la suspension buvable²³.

Leur indication varie en fonction du stade de la maladie d'Alzheimer :

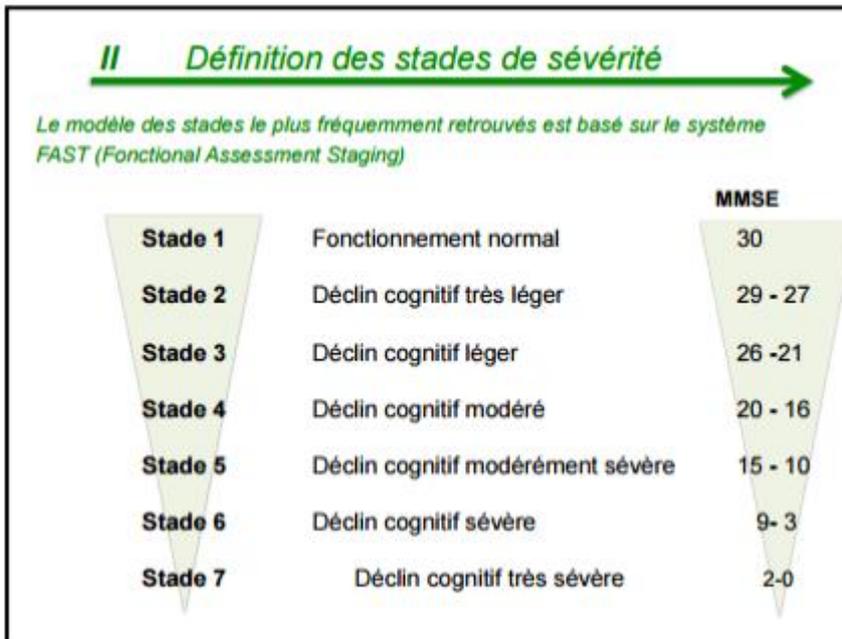


Figure n°1 : Stades de sévérité de la maladie d'Alzheimer

- au stade léger (MMSE > 20) on pourra proposer un inhibiteur de la cholinestérase ;
- au stade modéré ($10 < \text{MMSE} < 20$), on aura le choix entre un inhibiteur de la cholinestérase ou un anti-glutamate ;
- enfin, au stade sévère (MMSE < 10) le choix thérapeutique se portera sur un antiglutamate.

Il est à noter que le MMS est utilisé pour sa facilité de réalisation, mais ne reflète pas nécessairement l'intensité de la maladie. Son utilisation plus ou moins arbitraire se fait par rapport à l'autorisation de mise sur le marché des traitements palliatifs cognitifs.

En l'état actuel des données, il n'y a plus d'argument pour recommander une bithérapie (inhibiteur de la cholinestérase + inhibiteur de la cholinestérase ou inhibiteur de la cholinestérase + antiglutamate).

Se conformant aux recommandations en cours des agences internationales de régulation, les essais thérapeutiques ayant permis de valider la mise sur le marché des traitements spécifiques ont porté sur une période de 6 mois en double aveugle, le plus souvent suivie d'une période de 6 mois de suivi « en ouvert ». Il n'est donc pas techniquement possible de disposer de données d'efficacité indiscutables portant sur une période dépassant 6 à 12 mois. De ce fait, **la poursuite du traitement spécifique doit faire l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque par le spécialiste, idéalement une fois par an**²⁴.

La coexistence de lésions vasculaires et d'une maladie d'Alzheimer est fréquente et ne contre-indique pas la prescription d'un traitement anti-Alzheimer (inhibiteur de cholinestérase, mémantine). En revanche, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement anti-Alzheimer en cas de démence vasculaire pure.

Sur des bases théoriques, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent être envisagés pour les patients avec une démence parkinsonienne ou une démence à corps de Lewy (DCL). Toutefois, il convient de noter que des études démontrant un bénéfice pour la démence du Parkinson et la maladie à Corps de Lewy n'ont été déposées que pour la rivastigmine. Faisant référence aux difficultés connues du diagnostic de DCL, les autorités françaises n'ont accordé aucune AMM dans l'indication DCL. La rivastigmine est indiquée dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de démence chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique.

Il n'est pas recommandé de prescrire un médicament anticholinestérasique ou mémantine dans les dégénérescences lobaires fronto-temporales. Cependant, il existe des stratégies thérapeutiques pour les troubles du comportement, notamment l'utilisation des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ou des thymorégulateurs (par exemple la carbamazépine pour l'agitation ou l'agressivité).

D'autres traitements ne sont pas recommandés en France : le piribédil, les antioxydants dont la vitamine E, la sélégiline, les extraits de ginkgo biloba, les nootropes, les anti-inflammatoires, les hormones (dont la DHEA et les œstrogènes), les hypocholestérolémiants (dont les statines) et les omégas 3. Il n'est en effet pas prouvé d'amélioration symptomatique significative avec ces différents traitements.

I – 9 – 3 Traitements médicamenteux des troubles du comportement : psychotropes

Des recommandations professionnelles²⁵ ont été émises par l’HAS concernant la prise en charge des troubles du comportement perturbateurs chez les patients atteints de maladie d’Alzheimer ou apparentées. Ces recommandations prennent donc en compte, entre autre, les prescriptions de psychotropes.

Les traitements psychotropes ont une place dans la prise en charge de ces troubles du comportement. Ils ont une indication dans l’urgence, pour une sédation de très courte durée, ou en cas d’échec d’une prise en charge globale et non médicamenteuse et après contrôle des causes environnementales et somatiques des troubles comportementaux. Il est alors recommandé de faire appel à un traitement psychotrope de courte durée (à l’exception des traitements antidépresseurs). Il est également recommandé de revoir les prescriptions régulières et de considérer les prises continues ou itératives comme potentiellement nocives ou inutiles.

Pour les traitements antidépresseurs, il est logiquement recommandé d’utiliser un médicament sans effet cholinergique. Dans un contexte de dépression, il est recommandé d’éviter ou de limiter les coprescriptions, notamment à visée sédative, anxiolytique ou hypnotique.

Les traitements antipsychotiques exposent à un risque de mortalité et d’AVC. Leur usage est donc déconseillé. La prescription d’antipsychotique est recommandée uniquement en cas de trouble psychotique sévère et non contrôlable autrement. Il est recommandé de choisir une durée très limitée de prescription, et une posologie faible, pour un antipsychotique de demi-vie courte et d’effet anticholinergique faible.

Dans les traitements anxiolytiques également, la prescription de courte durée doit être préférée. Il est alors recommandé de privilégier les molécules de demi-vie courte, et sans métabolite actif.

En ce qui concerne les hypnotiques, les recommandations sont en faveur de prescription de courte durée, et au profit de molécules à durée d’action courte.

La prise en charge médicamenteuse n'étant pas curatrice, et la pathologie évoluant vers une dégradation neurologique, les traitements non médicamenteux, d'accompagnement sont bien évidemment justifiés et recommandés par l'HAS.

Aides au quotidien

Il est primordial de maintenir la qualité de vie des patients. Elle est conditionnée par un confort physique et psychique, et une adaptation de leur environnement. Aussi, un personnel formé pour les aides à domicile, et un ratio soignant en institution suffisant sont nécessaires.

Suivi psychologique - psychiatrique

La prise en charge psychologique et psychiatrique a pour principal objectif d'aider le patient à faire face aux bouleversements intrapsychiques et au traumatisme que constitue l'annonce de la maladie, de l'aider à maintenir une stabilité et une continuité de sa vie psychique, en dépit des troubles qui, par leur évolution, désorganisent de plus en plus ses processus de pensée. L'accompagnement psychologique des patients dans l'annonce de la maladie leur permet d'exprimer leurs ressentis, représentations, craintes en lien avec la pathologie, de révéler les mécanismes défensifs mis en œuvre et de prévenir et/ou détecter les problématiques psychopathologiques souvent associées aux maladies neurodégénératives ; le suivi psychologique a également pour objet de travailler au maintien d'une image de soi satisfaisante à mesure que la dépendance psychique et physique s'installe et s'aggrave.

La maladie d'Alzheimer bouleverse également l'équilibre familial (vie quotidienne, affective et relationnelle). Le soutien des familles leur permet d'être accompagnées dans l'acceptation (ou non) de la maladie et de ses troubles. L'objectif est de leur permettre de faire face aux souffrances psychoaffectives, modifications des rapports affectifs, difficultés de communication, gestion des troubles du comportement, épuisement familial, décision difficile de placement, etc.

La rééducation orthophonique

La prise en charge orthophonique vise principalement à maintenir et à adapter les fonctions de communication du patient (langage, parole et autres). Elle peut aussi aider la famille et les soignants à adapter leur comportement aux difficultés du malade. L'objectif principal est de continuer à communiquer avec lui, afin de prévenir d'éventuels troubles du comportement réactionnel.

Interventions portant sur la cognition

La stimulation cognitive est une intervention cognitivo-psychosociale écologique (en rapport avec les situations de la vie quotidienne). Les activités proposées sont des mises en situation ou des simulations de situations vécues (trajet dans le quartier, toilette, téléphone, etc.). Elle peut être proposée aux différents stades de la maladie d'Alzheimer et adaptée aux troubles du patient. Son objectif est de ralentir la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne.

- Le programme comprend un volet pour les patients et un pour les aidants. La prise en charge débutée par les psychologues, ergothérapeutes, psychomotriciens ou orthophonistes formés est prolongée par les aidants, à domicile ou en institution.
- La stimulation cognitive doit être différenciée des séances d'animation, d'ateliers mémoire ou autres à visée occupationnelle.
- La revalidation cognitive est une méthode de rééducation neuropsychologique visant à compenser un processus cognitif déficient. Elle peut être proposée aux stades légers de la maladie d'Alzheimer et jusqu'aux stades modérés dans certains troubles dégénératifs focaux.
- Elle ne se conçoit qu'individuellement. Cette prise en charge ne peut être réalisée que par un personnel spécialisé (ESA).

La stimulation physique

L'exercice physique (et notamment la marche) pourrait avoir un effet positif non seulement sur les capacités physiques et la prévention du risque de chutes, mais aussi sur certaines mesures cognitives, d'aptitudes fonctionnelles et certains aspects du comportement. L'intervention de kinésithérapeutes, de psychomotriciens et d'ergothérapeutes peut être sollicitée.

Interventions portant sur le comportement

Les symptômes non cognitifs entraînent une détresse ou des comportements à risque. Ils doivent faire l'objet d'une analyse afin d'identifier les facteurs qui peuvent générer, aggraver ou améliorer de tels comportements. Cette évaluation doit inclure l'état physique du patient, la dépression, l'angoisse et les manifestations anxieuses, les douleurs, la biographie individuelle, les facteurs psychosociaux, les facteurs environnementaux physiques, et l'analyse fonctionnelle et des comportements.

La musicothérapie, l'aromathérapie, la stimulation multisensorielle, la Reality Orientation, la réminiscence therapy, la thérapie assistée d'animaux, les massages, la thérapie de présence simulée (vidéo familiale) et la luminothérapie pourraient améliorer certains aspects du comportement

I – 9 – 5 Objectifs thérapeutiques

L'objectif des traitements médicamenteux anticholinestérasiques et antiglutamate est de ralentir le déclin cognitif.

Les thérapeutiques non médicamenteuses ont pour objectif de stimuler le patient, d'améliorer sa qualité de vie et de repousser une institutionnalisation.

I – 9 – 6 Signes d'alerte

Il n'est pas recommandé d'arrêter les traitements sur les seuls critères de score au MMSE, d'âge ou d'entrée en institution. En dehors de la situation d'intolérance malgré des adaptations thérapeutiques, l'arrêt des traitements doit être envisagé au stade très sévère lorsque l'interaction avec le patient n'est plus évidente, en tenant compte de l'ensemble du contexte et au cas par cas.

Bien que les recommandations ne soient pas extrêmement précises, laissant au clinicien le choix de ses critères de jugement pour l'arrêt ou la poursuite du traitement médicamenteux, certains éléments cliniques peuvent nous servir de signe d'alerte, amenant à reconsidérer la justification de la prescription en cours. Ces « signes d'alerte » seraient principalement centrés sur la qualité de vie, l'observance, et la tolérance du traitement.

On peut donc se demander si un traitement est justifié chez un patient :

- grabataire,
- ne s'alimentant pas seul,
- ayant des troubles de déglutition,
- pour qui la réalisation d'un MMS n'est plus possible,
- présentant une altération récente de l'état général,
- une opposition à la prise du traitement,
- ou ayant présenté un effet indésirable au traitement.

A ces signes d'alerte, dans une étude²⁶ réalisée dans le département du Nord a été rajouté aux critères ci-dessus l'absence de MMS réalisée depuis moins de 6 mois comme signal mettant en évidence une prescription qu'ils jugent non pertinente.

II – ANTICHOLINESTERASIQUES ET MEMANTINE

II – 1 Les différents traitements

II – 1 – 1 Anticholinestérasiques

Les médicaments anticholinestérasiques ont un effet inhibiteur de l'acétyl et de la butyrylcholinestérase, de type carbamate. On estime que ces traitements facilitent la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel. Ils sont donc susceptibles d'avoir un effet favorable sur les déficits dépendants de ces voies cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer. Les traitements actuellement utilisés sont : la rivastigmine (EXELON), le donépézil (ARICEPT), la galantamine (REMINYL).

Donépézil :

C'est un inhibiteur non compétitif spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase. Avec une demi-vie longue (70h), le médicament est pris en une prise/jour de préférence au coucher. La posologie habituelle est de 10 mg, après une initiation de traitement à 5 mg pendant 1 mois et évaluation de la réponse clinique. A l'arrêt du traitement il a été observé une réduction progressive des effets bénéfiques produits par le donépézil.

Le donépézil est métabolisé par le cytochrome P450, ce qui implique un risque d'interactions médicamenteuses.

Rivastigmine :

C'est un inhibiteur compétitif et pseudo-irréversible (apportant donc une action prolongée) de l'acétylcholinestérase. Ce traitement présente également une action inhibitrice sur la butyrylcholinestérase.

Il agit sur l'acétylcholinestérase en formant un complexe stable par liaison covalente entraînant ainsi une inactivation transitoire de l'enzyme. L'inhibition de la butyrylcholinestérase diminue l'hydrolyse de nombreux esters dont l'acétylcholine. Son action est plus lente que le donépézil.

Galantamine :

C'est un inhibiteur réversible compétitif et spécifique de l'acétylcholinestérase. La galantamine se différencie des deux autres inhibiteurs par le fait qu'elle présente en plus une action de potentialisation allostérique des effets de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiques. Elle se lie au récepteur pré-synaptique en utilisant un site de liaison différent de celui occupé par l'acétylcholine. Lorsque la galantamine et l'acétylcholine se fixent simultanément sur leurs sites de liaisons respectifs, le récepteur nicotinique pré-synaptique devient plus sensible à l'acétylcholine et la réponse de ces récepteurs est amplifiée, ce qui augmente ainsi la libération d'acétylcholine par ces neurones.

Néostigmine :

Commercialisée sous le nom de MESTINON, elle est utilisée dans le traitement de la myasthénie, pas dans le traitement symptomatique des démences.

Tacrine²⁷ :

C'était le premier médicament disponible dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, commercialisé anciennement sous le nom de COGNEX, mis sur le marché en 1994, réservée à l'usage hospitalier après 2000, et retiré du marché en 2004, du fait de son hépatotoxicité, des troubles digestifs et cardiaques qu'il induisait.

II – 1 – 2 Mémantine

La mémantine (EBIXA) est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée.

Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal. En effet le glutamate neurotransmetteur excitateur dans le cerveau, est impliqué dans les processus physiopathologiques conduisant au dysfonctionnement puis à la mort des cellules nerveuses au cours de la maladie d'Alzheimer.

Il intervient dans la modulation des fonctions exécutives et de la mémoire et permet l'acquisition des informations nouvelles et la consolidation mnésique.

Chez le patient atteint de maladie d'Alzheimer on note une augmentation du taux de glutamate inter synaptique suite à la perturbation de sa recapture et à sa libération continue par les astrocytes et donc une suractivité des neurones glutaminergiques.

La rivastigmine (EXELON), est indiquée dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, de même que le donepezil (ARICEPT), la galantamine (REMINYL).

La rivastigmine (EXELON), a également une indication dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique.

La mémantine (EBIXA), est indiquée dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. A ce stade de sévérité, le bénéfice clinique attendu est cependant très limité.

Ces traitements ne sont pas indiqués en cas de syndrome pré-démontiel, une étude de cohorte américaine²⁸ parue en 2011 ayant mis en évidence une altération cognitive plus rapide chez les patients atteints de déficit cognitif léger (Mild Cognitive Impairment), traités par anticholinestérasiques.

Il n'y a pas d'argument pour privilégier un médicament anticholinestérasique plutôt qu'un autre dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Le choix de la posologie minimale (évaluée comme la plus efficace chez un patient) est recommandée pour limiter le risque de survenue des effets indésirables.

L'intérêt d'administrer la rivastigmine sous forme de dispositif transdermique (patch) par rapport à la voie orale est discutable, un possible risque de mésusage aux conséquences parfois graves étant possibles.

II – 3 Effets secondaires – interactions médicamenteuses

Prises en compte pour la rédaction du rapport de réévaluation des traitements médicamenteux indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer²⁹, de nombreuses données ont été publiées dans le rapport de PenTAG (NICE, mars 2011).

Ci-dessous les tableaux récapitulatifs des principaux effets indésirables pour chaque médicament. Le profil de tolérance des trois traitements anticholinestérasiques apparaît moins favorable que lors de la dernière évaluation. En ce qui concerne la mémantine, son profil de tolérance paraît globalement bon. Ce médicament fait l'objet de peu de publications de pharmacovigilance.

Selon leur revue de la littérature, les troubles neuropsychiatriques sont de fréquence comparable entre les trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Les syndromes extrapyramidaux seraient rares sous donepezil, mais favorisée lors de l'association avec neuroleptiques.

L'Afssaps et l'HAS préconisent une prescription de courte durée et à faible posologie de la coprescription des antipsychotiques, de par l'observation d'une augmentation de la mortalité sous neuroleptique chez les patients déments.

Selon le système de classification par organe MedDRA, les effets indésirables sont listés dans les tableaux par ordre de fréquence observée. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau n°1 : Mortalité et effets indésirables des traitements anticholinestérasiques

	<p>ARICEPT Donepezil Date AMM 03/09/1997</p>	<p>EXELON Rivastigmine Date AMM 12/05/1998</p>	<p>REMINTYL Galantamine Date AMM 06/10/2000</p>
Mortalité	<p>-M. Alzheimer : les données disponibles ne suggèrent pas d'augmentation de la mortalité (RCP) -Démences vasculaires : on ne peut exclure une augmentation de la mortalité (RCP) -Très fréquents : diarrhée et nausées</p>	<p>-Les données disponibles ne suggèrent aucune augmentation de la mortalité en comparaison au placebo -Aucune mention dans le RCP</p>	<p>-M d'Alzheimer : les données disponibles ne suggèrent pas une augmentation de la mortalité -Troubles cognitifs légers : les données disponibles montrent une augmentation significative de la mortalité -très fréquents : nausées vomissement</p>
El gastro-intestinaux	<p>-Fréquents : vomissement et tr. abdominaux -Peu fréquents : hémorragies, ulcère</p>	<p>- très fréquents à fréquents : nausées, diarrhée, vomissement, dyspepsies, douleurs abdominales - peu fréquents à rare : ulcère -très rares : hémorragies, pancréatite</p>	<p>-fréquents : douleurs abdominale, épigastralgie, diarrhées, dyspepsie, gêne gastrique, inconfort abdominal -peu fréquents : régurgitations</p>
El cardiovasculaires	<p>-Risque accru de bradycardie avec survenue de syncopes, fractures et pose de stimulateurs cardiaques avec IACHE (effet dose dépendant sous donepezil). -Autre : tr du rythme : signal d'allongement de l'intervalle QT (cas rapportés sous donepezil), BAV, bloc sino-auriculaire</p>	<p>-rare : angine de poitrine -très rare : arythmie, par exemple bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire, tachycardie et hypertension -indéterminée : maladie du sinus -Risque accru de bradycardie avec survenue de syncopes, fractures et pose de stimulateurs cardiaques avec IACHE</p>	<p>-fréquents : bradycardie, hypertension -peu fréquents : extrasystoles supra ventriculaires, bloc auriculo-ventriculaires de 1^{er} degré, bradycardie sinusale, palpitation, hypotension, bouffée congestive -Risque accru de bradycardie avec survenue de syncopes, fractures et pose de stimulateurs cardiaques avec IACHE</p>
El neuro-psychiatriques	<p>-Très fréquents : céphalées -Fréquents : hallucinations, agitation, agressivité, vertiges et insomnie. « rêves anormaux et cauchemars » (inclusion dans le RCP en cours) -Autres : convulsions, syndromes extrapyramidaux</p>	<p>-très fréquents : vertige -fréquents à peu fréquents : agitation, confusion, anxiété, céphalée, dépression, insomnie, somnolence, tremblements, syncope -rars convulsion -très rares syndromes extrapyramidaux -indéterminées : hallucination, agressivité, agitation</p>	<p>-fréquents : syncope, vertiges, tremblements, céphalées, somnolence, léthargie, hallucinations, dépression -peu fréquents hallucinations visuelles et auditives, paresthésie, dysgueisie, hypersomnie :</p>

Tableau n°2 : effets indésirables des anticholinestérasiques et interactions médicamenteuses sous anticholinestérasiques

	ARICEPT Donepezil Date AMM 03/09/1997	EXELON Rivastigmine Date AMM 12/05/1998	REMINYL Galantamine Date AMM 06/10/2000
Interactions médicamenteuses	-IAChE + Antipsychotique : effets extrapyramidaux -IAChE + Médicaments à effet atropinique : aggravation paradoxale des troubles cognitifs -IAChE + médicament à effet bradycardisant -donepezil + inducteurs/inhibiteurs des isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P ₄₅₀	-IAChE + Antipsychotique : effets extrapyramidaux -IAChE + Médicaments à effet atropinique : aggravation paradoxale des troubles cognitifs -IAChE + médicament à effet bradycardisant	IAChE + Antipsychotique : effets extrapyramidaux -IAChE + Médicaments à effet atropinique : aggravation paradoxale des troubles cognitifs -IAChE + médicament à effet bradycardisant
EI cutanées	Fréquent : rash, prurit	-fréquent : rash, hyperhidrose -rare rash -indéterminée : prurit, érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergiques A noter que ces effets indésirables sont plus spécifiques de la forme transdermique.	fréquents : hypersudation
Risque mésusages et de surdosages	Surdosage des IAChE peut entraîner une crise cholinergique (nausées sévères, vomissement, salivation, transpiration, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, collapsus et convulsion)	Surdosage des IAChE peut entraîner une crise cholinergique (nausées sévères, vomissement, salivation, transpiration, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, collapsus et convulsion) Avec la formulation dispositif transdermique : mésusage (oubli de retrait du dispositif transdermique précédent avant l'application) entraînant des risques de surdosage (nausées vomissement, diarrhée, hypertension, hallucination).	Surdosage des IAChE peut entraîner une crise cholinergique (nausées sévères, vomissement, salivation, transpiration, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, collapsus et convulsion)

Tableau n°3 : Mortalité, effets indésirables, et interactions médicamenteuses sous mémantine

	Mortalité	EI cardiovasculaires	EI neuro-psychiatrique
	Pas de données spécifiques dans le RCP et la littérature	-fréquent : hypertension -peu fréquent : Insuffisance cardiaque (ajoutée au RCP en 2008) thrombose veineuse/thrombo embolisme -Bradycardie mentionné dans le RCP USA et non RCP européen	-Fréquent : somnolence, sensation vertigineuse, céphalée -peu fréquent confusion, hallucination, trouble de la marche -très rare convulsions
EBIXA Memantine	EI gastro-intestinaux	interactions médicamenteuses	fréquence indéterminée réactions psychotiques
Date AMM 15-02-2001	-fréquent : constipation -peu fréquent : vomissement -fréquence indéterminée : pancréatite, (cas isolée)	-Mémantine+ agoniste dopaminergiques /anticholinergique → augmentation de la L Dopa* -Mémantine+neuroleptiques → Diminution de l'effet des neuroleptiques -Mémantine+ cimetidine, ranitidine, quiniidine nicotine (fumeurs) → Surdosage (théorique) de mémantine -Mémantine + hydrochlorothiazide → diminution de hydrochlorothiazide -Mémantine + warfarine → Cas isolés d'augmentation de l'INR	mésusage et surdosage Surdosage de la mémantine associée avec des symptômes de faiblesse, fatigue, diarrhée, confusion, sensation ébrieuse, somnolence, vertige, agitation, agressivité, hallucination, troubles de la marche Lors du changement récent de conditionnement de la solution buvable de mémantine, cas de mésusage entraînant des surdosages

II – 4 Mortalité

Au sujet de la mortalité, les informations peuvent être divergentes selon les études. Les données prises en compte par l'HAS pour la réévaluation de l'intérêt des traitements sont résumées dans les tableaux 1 et 3 présentés dans les pages précédentes.

Pour le donepezil : aucune étude ne montre d'augmentation de la mortalité dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Pour la galantamine : une étude a démontré un taux de mortalité significativement plus élevé sous galantamine que sous placebo chez les patients présentant des troubles cognitifs légers. Cette étude a été réalisée sur une durée de 2 ans²⁸, elle ne concerne toutefois pas les patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Pour la rivastigmine : une étude publiée en 2010, réalisée pour rechercher si la rivastigmine, chez des patients recevant déjà de l'halopéridol, permet de réduire la durée d'un épisode de délire, a été stoppée prématurément devant la surmortalité constatée dans le groupe rivastigmine. C'est une étude qui n'était pas réalisée chez des patients déments.

II – 5 Efficacité dans le traitement des patients atteints de maladie d'Alzheimer

Les traitements par anticholinestérasiques et par mémantine ont pour but de ralentir le déclin cognitif, et sont prescrits en tant que traitement symptomatique. La commission de transparence a basé son rapport d'évaluation des différents traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer²⁹ en se basant sur une revue de la littérature, et notamment sur le rapport du PenTAG (NICE, mars 2011). Ci-dessous les informations principales utilisées.

II – 5 – 1 Donepezil :

La méta analyse a relevé un effet significatif du donepezil par rapport au placebo, plus important à 24 qu'à 12 semaines, sur la cognition.

Pour les effets sur les activités de la vie quotidienne, l'effet serait en faveur du donepezil, mais n'a pas pu être quantifié du fait de l'hétérogénéité des critères de jugements utilisés dans les différentes études. Sur les troubles du comportement, dans les différentes études, aucune différence entre le traitement actif et le placebo n'a été observée. Il ressort également un effet en faveur du donepezil sur l'impression globale clinique sur la méta-analyse.

Au total les effets mis en évidence sont en faveur du donepezil vs placebo pour les troubles cognitifs et l'impression clinique globale.

II – 5 – 2 Galantamine :

La Galantamine a un effet significatif sur la cognition, avec meilleurs scores sur l'ADAS-Cog à 21-26 semaines, ce qui a été noté par la méta-analyse.

L'effet sur les activités de la vie quotidienne est également meilleur avec traitement actif qu'avec placebo, selon la méta-analyse, de manière significative avec meilleurs scores ADCS-ADL et DAD. Les études prises en compte étaient réalisées sur 21 à 26 semaines. L'effet bénéfique sur les troubles du comportement n'a pas été mis en évidence dans toutes les études, est confirmé dans la méta-analyse mais seulement à 21-26 semaines, et non à 13 semaines. Pour l'effet sur l'impression clinique globale, les résultats sont également contradictoires, et l'effet reste donc également mal établi.

Au total, les résultats retenus sont en faveur de la galantamine vs placebo sur les troubles cognitifs et fonctionnels.

II – 5 – 3 Rivastigmine :

L'effet étudié sur les troubles cognitifs a été démontré sur les dernières études, avec effet significatif sous 12mg/j de rivastigmine à 24-26 semaines, sur les scores ADAS-Cog et MMSE.

L'effet sur les activités de la vie quotidienne est également en faveur de la rivastigmine dans les différentes études. Les résultats des études sont contradictoires pour l'effet sur les troubles du comportement. Et aucun bénéfice n'est mis en évidence en méta-analyse du fait de l'hétérogénéité des résultats. Pour l'impression clinique globale, les résultats étaient contradictoires dans les nouvelles études.

Au total, Pour la rivastigmine, l'effet a été mis en évidence sur les troubles cognitifs et fonctionnels, les résultats contradictoires sur les troubles du comportement font que le bénéfice n'est pas retenu.

II – 5 – 4 Mémantine :

L'effet de la mémantine sur les troubles cognitifs a été retrouvé dans des études compilées dans le rapport PenTAG. Cependant les bénéfices ont été jugés comme marginaux, présents à 12 semaines mais non retrouvés à 24-28 semaines.

L'effet est difficile à établir également sur les activités de la vie quotidienne. La méta-analyse a montré un effet significatif avec l'échelle FAST à 24-28 semaines avec traitement par mémantine contre placebo, et des résultats à la limite de la significativité avec l'échelle ADCS-ADL. La méta-analyse n'a pas mis en évidence d'efficacité sur les troubles du comportement. Enfin, elle a montré un effet marginal significatif sur l'impression globale de la mémantine à 24-28 semaines, mesuré avec l'échelle WDM.

Au total pour la mémantine, le rapport PenTAG a retenu des effets marginaux sur les troubles cognitifs à 12 semaines, mais pas à 24 semaines. L'évaluation sur l'impression clinique globale est en faveur de la mémantine mais l'effet de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne n'est pas assuré.

II – 5 – 5 Bithérapie

Les données des études comparatives randomisées ne démontrent l'intérêt d'associer la mémantine à un IChE par rapport à une monothérapie par IChE sur la cognition, le retentissement sur les activités de la vie quotidienne, les troubles du comportement, selon l'impression clinique globale et sur la qualité de vie.

II – 5 – 6 Stades précoces

Une étude de cohorte américaine parue en 2011 a mis en évidence une altération cognitive plus rapide chez les patients atteints de déficit cognitif léger (Mild Cognitive Impairment), traités par anticholinestérasiques²⁸.

II – 6 Conclusions de l'HAS

L'HAS, après la revue de toutes ces informations, a conclu aux données suivantes²⁹, pour le rapport d'évaluation de ces traitements médicamenteux dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.

L'efficacité vs placebo est principalement établie sur la cognition à court terme mais de pertinence clinique discutable, avec différentes limites :

- le suivi des essais était au maximum de 6 mois, rendant une extrapolation difficile à moyen et long terme,
- aucun essai n'avait réalisé des analyses en sous-groupe sur la gravité de la maladie en fonction des stades,
- la qualité globale des études était estimée modérée à faible,
- l'utilisation de certaines méthodes de comptabilisation des données manquantes pouvait amener à une surestimation des bénéfices en faveur des traitements,
- certaines mesures utilisées sont insensibles à l'évolution de la maladie d'Alzheimer, pouvant avoir impliqué une sous-estimation des effets des traitements.

Il n'y a pas de preuve en faveur d'une bithérapie entre anticholinestérasique ou anticholinestérasique-mémantine. L'impact sur la qualité de vie reste hypothétique.

Dans plusieurs études, est rapportée une amélioration clinique globale, après 6 mois de traitements, sous principe actif. Un impact, même si très modeste, sur le retentissement des activités de la vie quotidienne a aussi été établi. L'existence de patients « plus répondeurs au traitement » a été soulevée par les experts. Il est également noté qu'il n'existe pas à ce jour d'alternative médicamenteuse à ces traitements médicamenteux.

Des effets indésirables digestifs, cardiovasculaires, et neuropsychiatriques ont été étudiés, pouvant être graves, jusqu'à nécessiter l'arrêt du médicament. Le risque d'effet secondaire est également confirmé du fait de la polymédication habituelle des patients concernés. Les médicaments ne semblaient pas avoir d'effet sur la mortalité des patients (ni en réduction, ni en augmentation de celle-ci).

Les recommandations de la commission sont pour la réévaluation du Service Médical Rendu, que les résultats des études sont convergents sur l'existence d'un bénéfice faible des traitements sur la cognition, le fonctionnement global, et sur les activités de la vie quotidienne.

Puisque l'effet attendu avec ces médicaments est imprévisible, limité dans le temps et de pertinence clinique discutable et pour réduire le risque de survenue d'effets indésirables graves ou altérant la qualité de vie du patient, la Commission propose que, en concertation avec le patient si possible et l'aidant :

- l'opportunité de la prescription soit réévaluée après les premiers 6 mois de traitement afin de vérifier que le médicament a été efficace (objectivation d'une stabilisation voire d'un ralentissement du déclin cognitif par exemple) ou qu'il n'altère pas la qualité de vie du patient.
- la poursuite du médicament chez les patients «répondeurs» ou la substitution d'un médicament par un autre est alors envisageable.

Et que devant l'absence de preuve solide démontrant l'utilité de la poursuite de ces médicaments au long cours et devant les risques d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses qui augmentent avec la durée d'exposition (comme avec tout médicament), la poursuite du traitement au-delà de 1 an soit décidée en concertation avec l'aidant et le patient si possible, à la suite d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant médecin traitant, gériatre et neurologue ou psychiatre, en relation avec le réseau de soins prenant en charge le patient, et dans la mesure où l'efficacité à 1 an a été maintenue.

La Commission de transparence considère que ces médicaments n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.

II – 7 Depuis les dernières recommandations

Depuis ces dernières recommandations, d'autres études ont été publiées.

L'étude dite DOMINO réalisée par Howard et al. au Royaume-Uni³⁰, totalement indépendante de l'industrie pharmaceutique, a mis en évidence un effet positif statistiquement significatif sur les fonctions cognitives à 1 an chez les patients poursuivant un traitement par donepezil (avec score moyen supérieur de 1,9 point au MMSE, et score inférieur de 3 points au test de BADLS. Il est noté dans cette étude que le bénéfice est moins important à 6 semaines que plus tard dans le suivi. Le bénéfice statistique du traitement par mémantine est également significatif avec score MMSE plus élevé de 1,2 et BADLS plus bas de 1,5 point. Cependant, pour que le résultat soit cliniquement significatif, le score MMSE devait être supérieur de 1,4 point et de score BADLS devait être inférieur de 3,5 points.

Son complément d'étude (DOMINO-AD), a mis en évidence une réduction d'entrées en institutions à 1 an de traitement. Cet effet était cependant compensé avec taux similaires d'institutionnalisations à 3 ans.

Une autre étude, réalisée par Hager et al., européenne³¹, multicentrique, réalisée en double aveugle, étudiant des patients sous galantamine vs placebo, et parue en 2014, a présenté des résultats montrant un taux de décès significativement plus bas chez les patients sous galantamine, conduisant le DSMB (data safety monitoring board) à faire arrêter l'étude précocement. L'étude a également noté une dégradation des résultats MMSE moins importante dans le bras galantamine que dans le bras placebo, de -1,41 vs -2,14 à 24 mois, cette modification est notée comme faible mais statistiquement significative. Enfin, l'étude a observé une dégradation plus importante des scores DAD chez les patients sous placebo, à 12 et 24 mois. Le point négatif de l'étude étant la forte perte de patients, en effet, en fin d'étude, 70 % des patients avaient quitté l'étude.

Une étude suédoise réalisée par Wattmo et al.³² entre 1997 et 2013, observationnelle, ouverte, sans randomisation, multicentrique et incluant 1021 personnes, avec suivi sur 3 ans, a mis en évidence que la durée et la dose de traitement anticholinestérasique avaient un effet positif sur la survie des patients. Cet effet est significatif mais avec hazard ratio faible : de 0,98 (IC95 0,97-0,98) pour la durée du traitement, et de 0,992 (IC95 0,988-0,996) pour les hautes doses d'anticholinestérasiques. Une autre critique est que les patients se voyant prescrire de la mémantine ont été exclus de l'étude à partir de la prescription, ce qui aurait pu impliquer que des patients ne tolérant plus les anticholinestérasiques, mauvais répondant, ou se dégradant cognitivement, (ce qui aurait pu justifier la mise en place du nouveau traitement), aient été exclus, ce qui peut engendrer des résultats faussement meilleurs pour les patients traités.

Une étude complémentaire a mis en évidence que les différents aspects du traitement anticholinestérasique (la molécule, la posologie, le niveau de réponse à court terme, la durée du traitement), ne modifie pas la durée de survie en institution³³.

Un rapport d'incident a été publié au Canada³⁴ en janvier 2015 décrivant un risque de survenue de troubles neurologiques rares mais potentiellement graves (rhabdomyolyse et syndrome malin des neuroleptiques) chez les patients traités par donepezil.

Jusque dans les derniers articles parus, le sujet des traitements reste très controversé, malgré l'adaptation de recommandations de l'HAS.

Le principal reproche des soignants réticents est que le bénéfice attendu avec les traitements anticholinestérasiques ou mémantine, est faible, par rapport aux effets indésirables ; et que des études supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer si un traitement prolongé est efficace.

D'un autre côté, certains médecins considèrent qu'on se doit de faire bénéficier les patients d'un traitement tant qu'on en attend un gain, certes modeste.

III - Justification de l'étude

Il est donc décidé qu'un suivi régulier des patients est indispensable, afin de vérifier l'efficacité des traitements prescrits et la survenue des effets indésirables, ainsi que les conséquences d'interactions médicamenteuses.

Il est recommandé par l'HAS que la poursuite du médicament au-delà de 6 mois doit faire l'objet d'une réévaluation attentive en tenant compte de l'avis de l'aidant. Si le patient a atteint les objectifs fixés pour son traitement (stabilisation ou ralentissement du déclin cognitif par exemple) et en l'absence d'effets indésirables graves, et/ou altérant la qualité de vie selon le patient et/ou l'aidant, ce dernier peut être renouvelé 1 fois.

Chez les patients pour qui l'efficacité du traitement est maintenue, la poursuite du traitement au-delà de 1 an peut être décidée en concertation avec l'aidant et le patient si possible, à la suite d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Par ailleurs, il semble important d'apporter une vigilance particulière en ce qui concerne les effets secondaires, dont le risque est majoré avec les prescriptions associées de neuroleptiques et antidépresseurs en particulier.

En ce qui concerne le risque d'interactions médicamenteuses, la vigilance doit en effet être portée sur les expositions associées aux neuroleptiques, étant montré à la suite d'une étude de données de la sécurité sociale entre 2003 et 2011, que 33 % des patients inclus ont eu une prescription de neuroleptique contemporaine à un traitement par anticholinestérasique³⁵. En ce qui concerne les neuroleptiques encore, leur exposition concerne 3 % de la population âgée globale, mais 18 % des patients âgés atteints de maladie d'Alzheimer et jusqu'à 27 % pour les résidents d'institution, selon une étude de Barnes et al. Réalisée au Royaume-Uni³⁶.

La médiatisation sur ce sujet est importante depuis quelques mois, et ce d'autant plus depuis le 21 septembre, qui était la journée mondiale Alzheimer. En effet On a pu entendre parler de la maladie d'Alzheimer et des traitements médicamenteux utilisés chez les patients atteints sur France Culture dans des émissions comme Répliques et Du grain à moudre ayant parlé, comme France Info, du village Alzheimer à venir sur Dax ; sur France Inter dans l'émission « zoom de la rédaction », évoquant le principe de l'établissement partagé, dans lequel plusieurs malades atteints de démence cohabitent ; et sur France 2 dans un téléfilm « la vie à l'envers » qui expose la vie d'une famille dans laquelle la mère développe des troubles cognitifs ; sur France 5, dans l'émission « le journal de la santé » ayant exposé le conflit entre l'HAS ayant recommandé récemment le déremboursement des traitements anticholinestérasiques et mémantine, et la ministre Marysol Touraine s'étant opposée à ce déremboursement.

Le nombre de patients, et par extension le nombre d'aidants est grandissant. Les patients, mais également leur entourage, trouvent des informations dans les médias, et auront sans doute de plus en plus de questions à poser à leur médecin.

De ce fait, la recherche d'information sur ce sujet peut être utile à tous les médecins.

L'objectif de cette étude est d'observer les modalités d'évaluation annuelle de ces prescriptions, et de calculer la proportion de prescriptions réévaluées depuis moins de 1an. Cette étude est conduite chez les patients résidant en EHPAD en Sud-Landes, atteints de maladie d'Alzheimer ou apparentés. Nous suspectons que les réévaluations annuelles soient insuffisamment réalisées. L'étude s'intéresse aussi aux traitements psychotropes.

Deuxième partie :

Observation des pratiques d'évaluation des traitements par anticholinestérasiques et mémantine chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et apparentés dans les EHPAD en Sud-Landes

I – OBJECTIFS DE L'ETUDE

I – 1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de calculer la proportion de prescriptions d'anticholinestérasiques et/ou mémantine évaluées annuellement ; chez les patients résidant en EHPAD en Sud-Landes, atteints de maladie d'Alzheimer ou apparentés.

Hypothèse : le taux d'évaluation des traitements anticholinestérasiques et /ou mémantine, notamment lors de la décision de poursuivre le traitement était faible.

On pouvait craindre en effet que chez les personnes âgées démentes ayant des troubles de la communication, ces traitements, comme l'ensemble des traitements médicamenteux, aient été peu réévalués, soit par crainte de perte d'un état de stabilité, soit par difficulté de coordination médecin généraliste-établissement-spécialiste, soit par manque de temps.

I – 2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient de :

- Décrire ces prescriptions médicamenteuses en cours, en évaluer la durée moyenne.
- calculer le taux de patients présentant un signe d'alerte remettant en cause la justification de leur traitement par anticholinestérasique, ou mémantine.
- Evaluer la proportion des traitements prescrits pour troubles du comportement associés (antipsychotiques, anxiolytiques, antidépresseurs, et hypnotiques).
- déterminer quels étaient les médecins qui ont procédé à ces évaluations thérapeutiques (médecin généraliste traitant médecin coordonnateur, gériatre, neurologue, psychiatre).

II – MATERIELS ET METHODE

II – 1 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive des pratiques, transversale, quantitative et observationnelle.

II – 2 Critères d'inclusion

La population étudiée comprenait les patients atteints de maladie d'Alzheimer ou apparentée, résidant en EHPAD en Sud-Landes.

Les critères d'inclusion étaient :

- être résident permanent de l'établissement, au moment du recueil de données. Ainsi les résidents temporaires ont été exclus,
- être traité au moment du recueil par anticholinestérasique et/ou mémantine.

Critère d'exclusion :

- Les patients traités pour une maladie de Parkinson ont été exclus, le traitement de cette maladie relevant de recommandations spécifiques.

II – 3 Réalisation

Pour réaliser cette étude, ont été sélectionnés parmi les EHPAD des Landes, ceux du territoire de proximité « Sud-Landes ».

Ce territoire bénéficie d'un recours primaire aux soins aisé (avec une densité en médecins généralistes de 121,6/100 000hab, alors que ce taux est de 114,4 dans les Landes, et 96,9 en France métropolitaine). La capacité d'accueil en établissement médicalisé (EHPAD, USLG, accueil temporaire), est de 128,6 places pour 1000 personnes de plus de 75 ans dans les Landes (en 2011). Il comprend 153 communes, dont 75 % en zone rurale. La population du territoire s'élève à 207 273 habitants dont 11,2 % de plus de 75 ans. Avec une densité de 64,9hab/km², il est moins dense en population que la moyenne française (11,8hab/km²), mais bien plus que le reste du département³⁷.

Il a été également choisi pour des contraintes logistiques, pour pouvoir recueillir suffisamment de données dans un territoire de proximité, au sein duquel j'ai effectué de nombreux déplacements.

Chaque directeur d'établissement et chaque médecin coordonnateur d'EHPAD en Sud-Landes a été contacté par courrier postal, afin de leur demander l'autorisation d'un recueil de données, dont le stockage et l'analyse ont été anonymisés.

Pour les EHPAD ayant transmis un refus, aucune relance n'a été faite, et aucune explication n'a été demandée.

Pour celles n'ayant pas répondu au courrier, une relance téléphonique a été réalisée. Pour celles dans lesquelles personne n'a été joignable après 3 appels, la démarche s'est arrêtée.

Il a été convenu d'un rendez-vous pour la réalisation du recueil de données dans les EHPAD pour lesquelles un accord a été trouvé.

Sur les 33 EHPAD de Sud-Landes, le recueil de donnée a été réalisé dans 20 EHPAD.

Deux des EHPAD contactées avaient donné leur accord mais n'avaient pas de patient en hébergement permanent traité. Ce sont l'EHPAD « Résidence de Mâa » de Rion des Landes, comptant 70 résidents, et l'EHPAD « L'Orée des Pins » de Lit-et-Mixe, comptant 50 résidents.

Le recueil de données a donc été réalisé dans les EHPAD suivantes :

- L'EHPAD « Gerard Minvielle » de Tartas, comptant 98 résidents, dont 12 en unité sécurisée,
- L'EHPAD « Lesgourgues » de Capbreton, comptant 80 résidents,
- L'EHPAD « Le Marensin » de Castets, comptant 67 résidents, dont 11 en unité sécurisée
- L'EHPAD « L'Alaoude » de Seignosse, comptant 62 résidents,
- L'EHPAD « Milles Lacroix » de Dax, avec 100 patients dont 30 en unité sécurisée,
- L'EHPAD « Les Hauts de Saubagnac » de Dax, avec 60 résidents,
- L'EHPAD « Les Albizias » de Dax, comptant 110 résidents,
- L'EHPAD « Bernède » de Pomarez, comptant 65 résidents,
- L'EHPAD « La Chaumière Fleurie » de Pouillon, comptant 79 résidents, dont 12 en unité sécurisée,
- L'EHPAD « Leon Lafourcade » de St-Martin-de-Seignanx, comptant 90 résidents, dont 9 en unité sécurisée,
- L'EHPAD « Lucienne Montot-Ponsolle » de Tarnos, comptant 70 résidents dont 10 en unité sécurisée,
- L'EHPAD « La Chenaie » de St-Vincent-de-Tyrosse, comptant 82 résidents, dont 12 en unité sécurisée,
- L'EHPAD « Les Cinq Etangs » de Soustons, comptant 93 résidents,
- L'EHPAD « Domaine Nauton Truquez » de Peyrehorade, comptant 131 résidents, avec unité sécurisée en construction,
- L'EHPAD « Le Berceau » de Saint-Vincent-de-Paul, comptant 85 résidents,
- L'EHPAD « Le Rayon Vert » de Capbreton, comptant 70 résidents,
- L'EHPAD « Notre Dame des Apôtres » de Capbreton, comptant 38 résidents,
- L'EHPAD « Gaston-Larrieu » de Dax, comptant 80 résidents,
- L'EHPAD « EHPAD du Louts » de Gamarde-les-Bains, comptant 51 résidents, dont 12 en unité sécurisée,
- L'EHPAD de Montfort-en-Chalosse, comptant 66 résidents.

La fiche de recueil de données a été divisée en plusieurs parties.

La première partie s'intéressait aux caractéristiques générales : Elle comprenait les 3 premières lettres du nom et du prénom, le sexe, la date de naissance, et l'établissement de résidence du patient.

La seconde partie, portait sur :

- l'étiologie de démence ;
- la date de diagnostic ;
- le traitement en cours : la date d'initiation de ce traitement, sa dernière réévaluation, et la spécialité du médecin ayant initié le traitement, ainsi que celle du médecin ayant effectué la dernière réévaluation.

Dans la troisième partie étaient recherchés : la présence ou non de trouble de la déglutition, la grabatisation, l'incapacité du patient à s'alimenter seul, l'apparition d'effet indésirable, l'altération de l'état général, l'opposition à la prise du traitement, et l'estimation de l'impossibilité de réaliser un MMS.

La quatrième partie s'attachait aux traitements associés. Les prescriptions associées de traitement psychotropes : antidépresseur, anxiolytique, hypnotique, et antipsychotique ont été recherchées.

La recherche d'activités en PASA et de vie en unité sécurisée ont également été recherchées.

La fiche de recueil de donnée utilisée est présentée dans la page suivante.

Evaluations des traitements symptomatiques des démences en EHPAD

Date de recueil : .././..

Numéro d'inclusion : ...

Nom (3lettres): ...

Prénom (3lettres): ...

Date de naissance : .././.. Âge : ...

Médecin traitant :

Etablissement :

Prescription en cours :

Traitement :

diagnostic/stade de démence :

Date de diagnostic :

Premier médecin prescripteur :

Date de première prescription:

Cs spécialiste :

Date de dernière évaluation :

Evaluation par :

Etat général du patient / Signes d'alerte :

- présence de troubles de la déglutition : oui / non
- état grabataire : oui / non
- patient ne sachant pas manger seul : oui / non
- opposition à la prise du traitement : oui / non
- altération de l'état général : oui / non
- apparition d'effet indésirable au traitement : oui / non
- test MMS non réalisable : oui / non
- date du dernier MMS :
- dernier résultat :

Autres traitements :

- anti dépresseurs :
- anxiolytiques :
- hypnotiques :
- neuroleptiques :

Traitements non médicamenteux :

- PASA :
- unité sécurisée

II – 4 Recueil de données

Le recueil de données a été effectué après avoir reçu l'accord de la direction et du médecin coordonnateur pour chaque EHPAD. Ce recueil a été effectué sur rendez-vous, avec la présence et l'aide d'un membre du personnel (médecin coordonnateur, cadre infirmier(e), psychologue, équipe soignante (infirmière, ou aide-soignante).

Les données ont été récoltées sur les dossiers papiers et informatisés.

Quand la date d'initiation du traitement n'était pas disponible, il était noté comme date de début du traitement médicamenteux la date d'entrée en EHPAD.

Dans un des EHPAD, je n'avais pas un accès complet aux dossiers, et le médecin coordonnateur m'a donc aidé en me renvoyant les données manquantes qu'elle avait à sa disposition. La date de recueil retenue a été la plus tardive, celle de réception du courrier contenant les feuilles de recueil de données complétées.

II – 5 Critère de jugement

Le critère de jugement principal était la réévaluation annuelle des prescriptions (anticholinestérasique ou mémantine).

La date de réévaluation correspondait à la date de dernière consultation ou avis spécialisé tracé dans les dossiers, ou la date de réalisation de dernier MMS réalisé, jugeant que son résultat serait forcément utilisé en vue d'une réévaluation thérapeutique.

II – 6 Analyse

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel EpiData.

Les tableaux et figures complémentaires ont été réalisés avec le logiciel Excel.

III – RESULTATS

III – 1 Caractéristiques générales de la population étudiée

III – 1 – 1 Etablissements d'accueil

Au total, sur les 1697 résidents, 128 patients dans les 22 EHPAD ont été inclus.

20 EHPAD accueillant 1697 résidents dont 128 recevaient un traitement médicamenteux pour leur maladie d'Alzheimer.

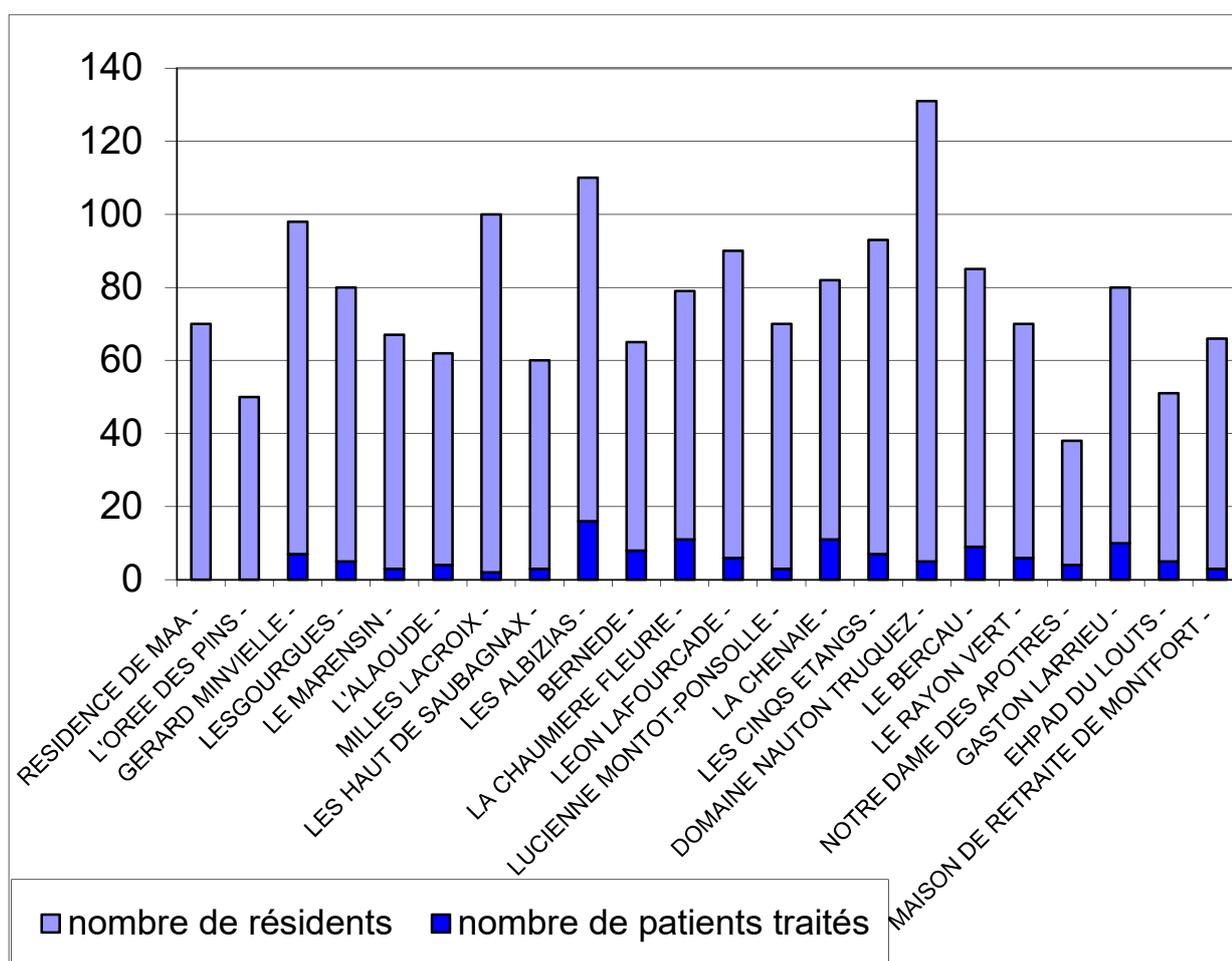


Figure n°2 : Nombre de patients inclus, par établissements

III – 1 – 2 Sexes et âges dans la population étudiée

Parmi les patients inclus, on comptait 110 femmes, et 18 hommes.

L'âge moyen des patients inclus était de 88 ans, (IC95 =87,18 – 88,95).

Pour les hommes l'âge moyen était de 86 ans, (IC95=83,25–89,21) (entre 73 et 96 ans).

Pour les femmes, l'âge moyen était de 88 ans (IC95=87,45-89,28) (entre 74 et 102ans).

Le tableau ci-dessous regroupe la répartition par âge et sexe des patients inclus. Peu de patients avaient moins de 80 ans, caractéristique des patients résidents en EHPAD.

Tableau n°4 : Répartition de la population incluse par âge et sexe

Age	Hommes	Femmes	Total
< 75 ans	1	2	3
75-79 ans	1	3	4
80-84 ans	7	17	24
85-89 ans	3	50	53
90 ans et plus	6	38	44
total	18	110	128
moyenne (p=0,339)	86	88	88

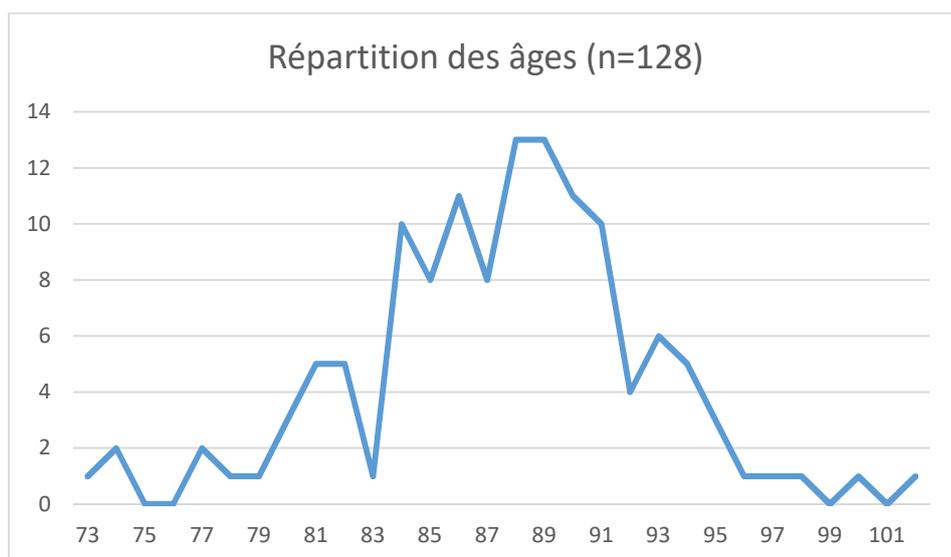


Figure n°3 : Répartition des âges en fonction du sexe des patients

III – 1 – 3 Répartition des différents types de démence

Parmi ces patients, une large majorité était atteinte d'une maladie d'Alzheimer, mais pas l'intégralité. La répartition des patients en fonction de leur diagnostic est la suivante :

- 100 patients présentaient une maladie d'Alzheimer,
- 2 patients présentaient une démence vasculaire,
- 13 patients étaient atteints d'une démence mixte,
- 2 patients étaient atteints de démence à corps de Lewy.
- Enfin, pour 11 patients, aucun diagnostic n'a été trouvé dans leurs dossiers.

Ci-dessous la répartition en pourcentage des patients par type de démence.

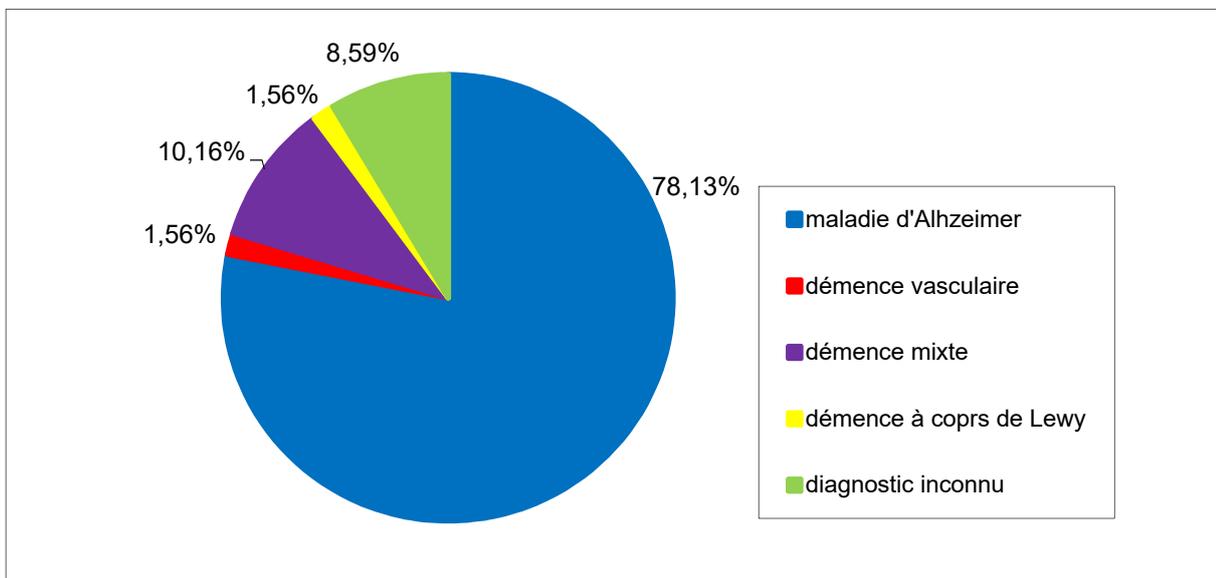


Figure n°4 : Répartition de la population selon le type de démence

III – 2 Réévaluations

Etait étudié comme critère principal la recherche d'une évaluation du traitement datant de moins d'un an.

Sur les 128 patients inclus, une ou plusieurs évaluations ont été trouvées pour 96 patients. On compte donc 32 patients pour lesquels aucune trace d'évaluation n'a été trouvée dans les dossiers.

Parmi les patients évalués, le délai moyen depuis la dernière évaluation était de 1,8 année, (IC 95 : 1.49-2.10).

La répartition du délai depuis la dernière évaluation est résumée dans le schéma ci-dessous

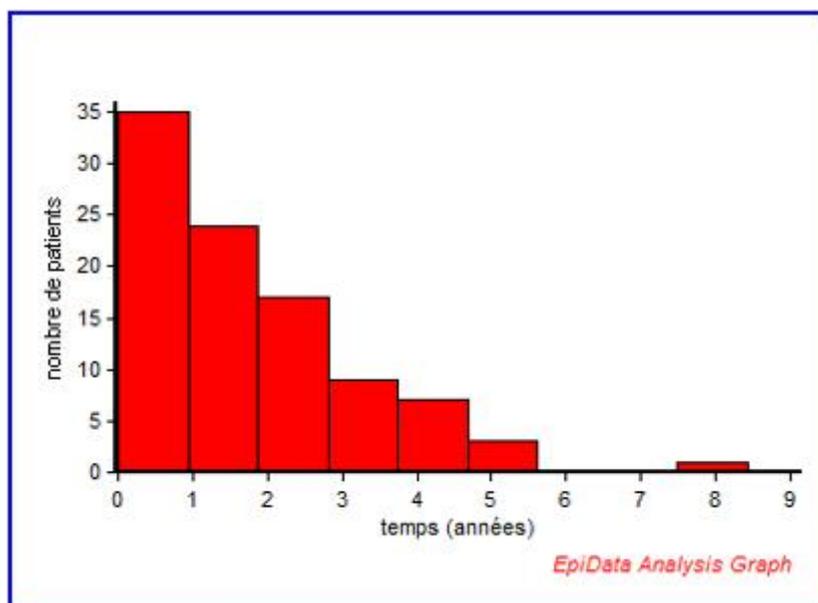


Figure n°5 : Délai depuis la dernière évaluation

Sur les 128 patients inclus dans cette étude, 5 d'entre eux avaient bénéficié d'une seule évaluation, qui correspondait à l'évaluation lors de la primoprescription du traitement, et cela il y a moins de 1an. Ce sous-groupe de 5 patients a donc été soustrait à l'échantillon de départ pour ce calcul.

Pour répondre à l'objectif principal, 31 de ces 123 patients ont eu une réévaluation datant de moins de 1 an, soit 25,20 % de l'échantillon.

Pour la suite des calculs, les 5 patients retirés du calcul de l'objectif principal ont été inclus, les objectifs secondaires s'intéressant à toutes les prescriptions en cours.

III – 3 Caractéristiques des prescriptions d'anticholinestérasiques et de mémantine

III – 3 – 1 Répartition globale

Parmi les traitements étudiés, la mémantine était la plus souvent prescrite, suivie de la rivastigmine, principalement sous forme de dispositif transdermique, mais pas seulement. La galantamine était l'anticholinestérasique le moins prescrit. La répartition globale des anticholinestérasiques et mémantine est représentée sur la figure ci-dessous.

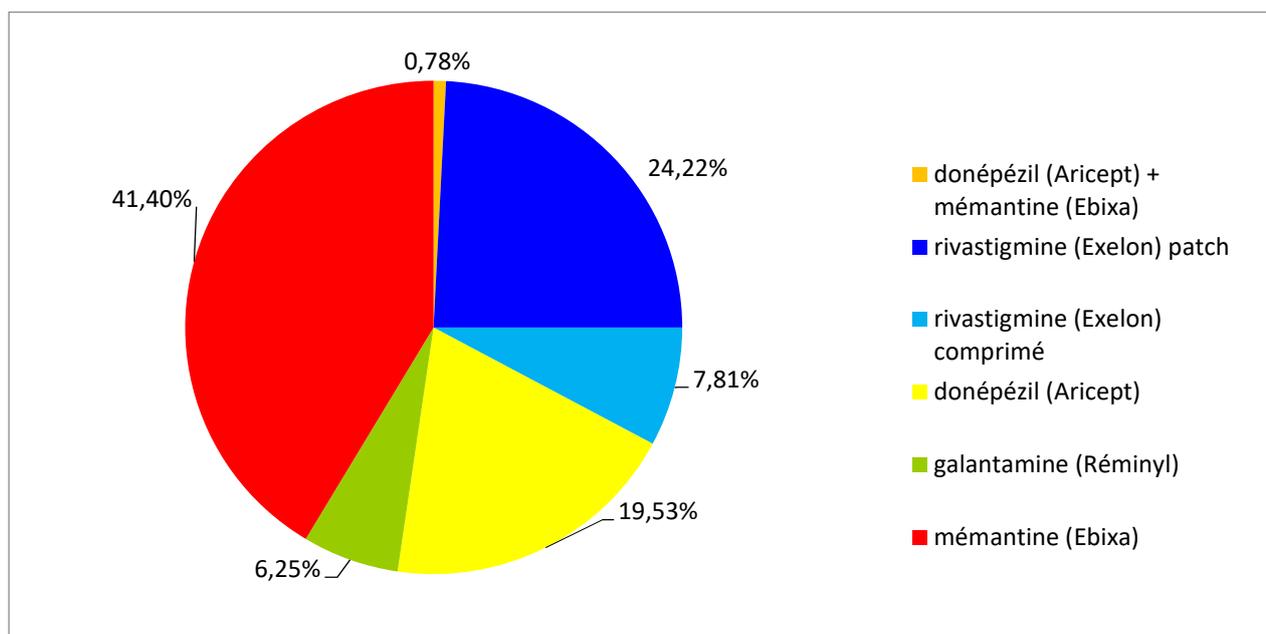


Figure n°6 : Répartition globale des traitements

Une patiente incluse était traitée par anticholinestérasique (l'Aricept, donepezil) et Ebixa (mémantine). C'était la seule bithérapie présente dans les données recueillies, pour laquelle la prescription initiale a été réalisée par un psychiatre, pour le traitement d'une maladie d'Alzheimer (diagnostiquée en 2006). Cette patiente était aussi traitée par antipsychotique, antidépresseur, hypnotique, et anxiolytique. Cette patiente comptait pour 0,78 % de la population étudiée.

Pour le reste de la population : 41 des patients inclus étaient traités par rivastigmine (Exelon), pour 31 patients sous forme de patch, et pour 10 patients en comprimés ; 25 des patients inclus étaient traités par donepezil (Aricept) ; 8 patients du groupe, étaient traités par galantamine (Réminyl) ; enfin, 53 patients étaient traités par mémantine (Ebixa).

III – 3 – 2 Répartition en fonction des sous-groupes, par étiologie de démence

Les schémas suivants détaillent les prescriptions en fonction des étiologies de démence.

La première figure concernant les patients traités pour maladie d'Alzheimer, montre une sous population qui comprenait 100 patients. 29 de ces patients étaient traités par rivastigmine, dont 21 sous forme de patch, et 8 sous forme de comprimés. 19 patients étaient traités par donepezil, 7 patients étaient traités par galantamine, 44 patients étaient sous mémantine, et 1 patiente était donc sous bithérapie mémantine – donepezil.

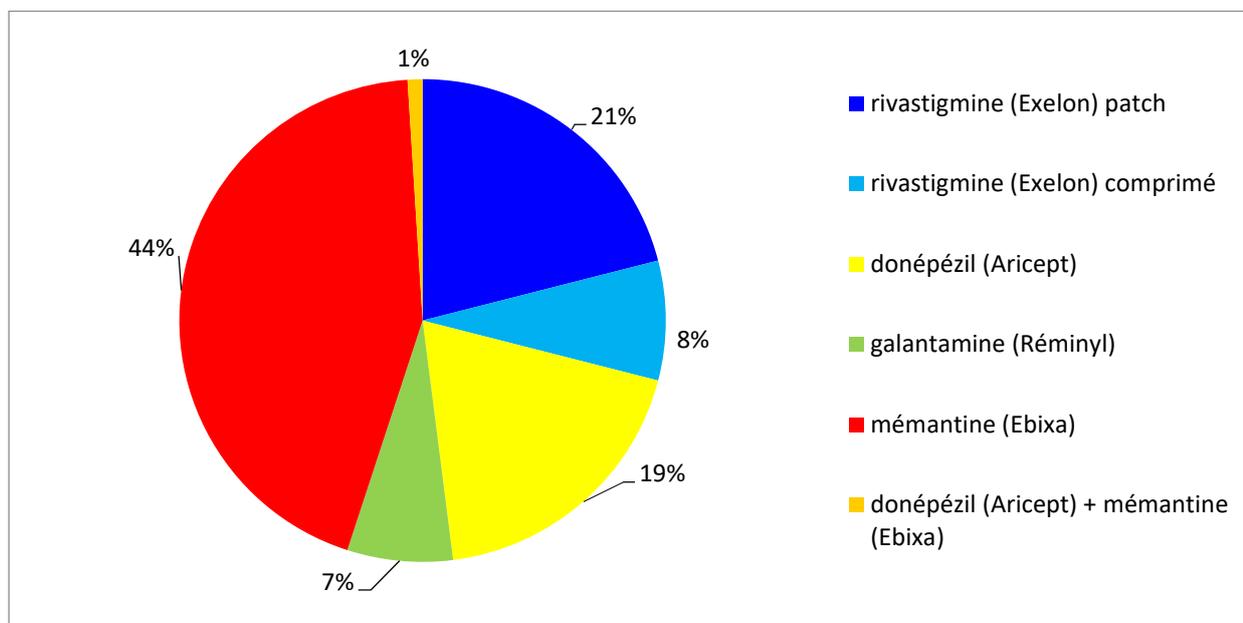


Figure n°7 : Répartition des traitements chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer

Pour le sous-groupe des patients atteints de démence vasculaire, 1 patient était sous rivastigmine sous forme de patch, et un patient était sous donepezil.

Les 2 patients traités pour démence à corps de Lewy l'étaient par rivastigmine sous forme de patchs.

Dans le sous-groupe de patients pour lesquels une démence mixte a été diagnostiquée (constitué de 13 patients), 5 d'entre eux étaient traités par rivastigmine, dont 4 sous forme de patches, 1 patient était traité par donepezil, 1 patient était traité par galantamine, et 6 patients étaient traités par mémantine.

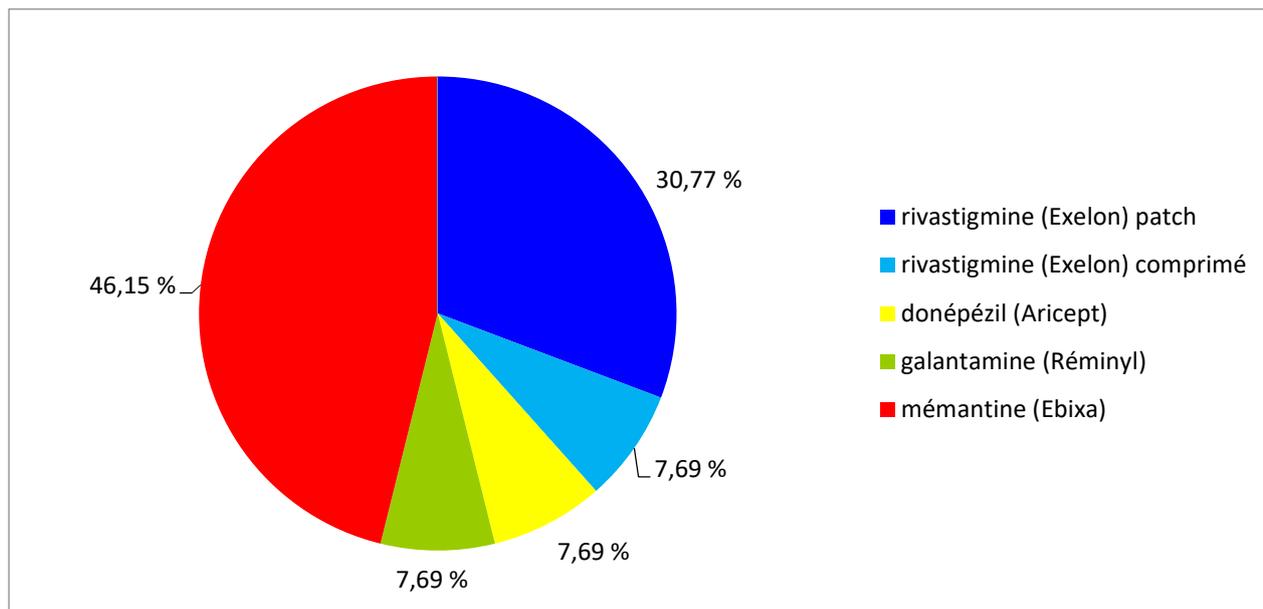


Figure n°8 : Répartition des traitements chez les patients atteints de démence mixte

Chez les 11 patients pour lesquels aucun diagnostic étiologique n'a été retrouvé dans le dossier informatique ni papier, la rivastigmine était prescrite pour 4 patients, pour 3 sous forme de patch, et pour 1 sous forme de comprimé, le donepezil pour 4 patients, il n'y avait pas dans ce sous-groupe de patient traité par galantamine, et 3 patients étaient traités par mémantine.

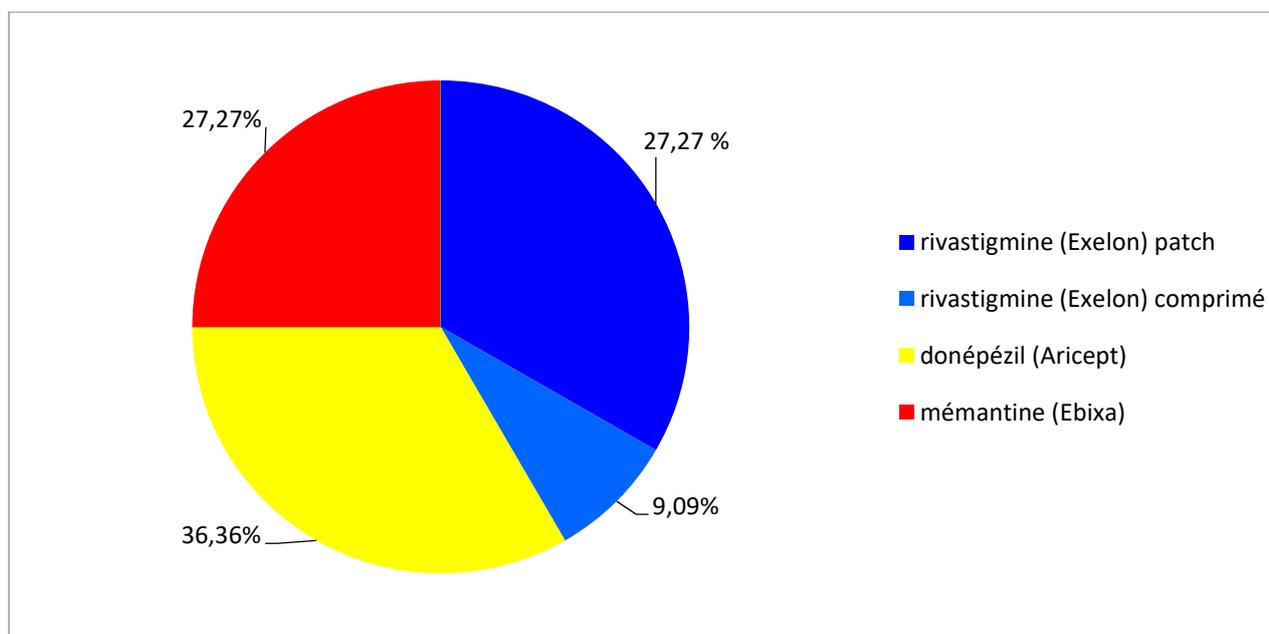


Figure n° 9 : Répartition des traitements chez les patients sans diagnostic étiologique retrouvé

Le Tableau ci-dessous récapitule la répartition des traitements en fonction des étiologies de démence

Tableau n°5 : Répartition des principales démences et traitements

TRAITEMENT	maladie d'Alzheimer		démence mixte		pas de diagnostic étiologique	
	répartition	pourcentage	répartition	pourcentage	répartition	pourcentage
rivastigmine (Exelon) patch	21	29,00 %	4	38,46 %	3	36,36 %
rivastigmine (Exelon) comprimé	8		1		1	
donépézil (Aricept)	19	19,00 %	1	7,69 %	4	36,36 %
galantamine (Rémínyl)	7	7,00 %	1	7,69 %	0	0,00 %
mémantine (Ebixa)	44	44,00 %	6	46,15 %	3	27,27 %
donépézil (Aricept) + mémantine (Ebixa)	1	1,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %

III – 3 – 3 Durée de traitement

Chez les patients inclus, les traitements étaient pris depuis en moyenne 3,5 ans. (IC 95=2,97-3,93).

Plus globalement, la durée du traitement en cours, au jour de recueil est reprise dans le schéma ci-dessous :

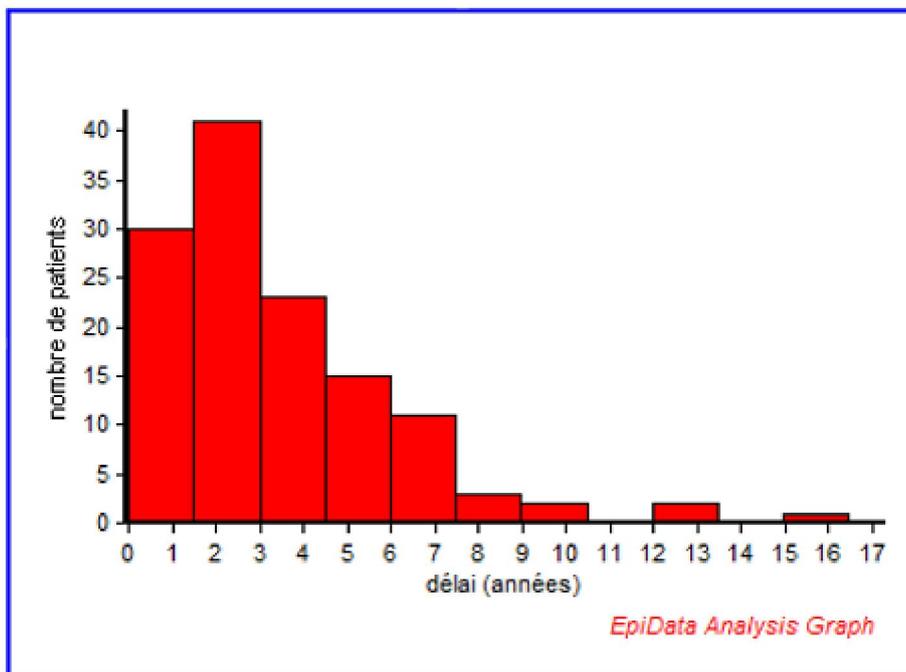


Figure n°10 : Durée du traitement

Pour les 74 patients traités par anticholinestérasique, le traitement était prescrit depuis en moyenne 3,5 ans, (IC95=2,81-4,22), avec une médiane de 2,9 ans, et une durée allant de 4 jours à 16,5 ans.

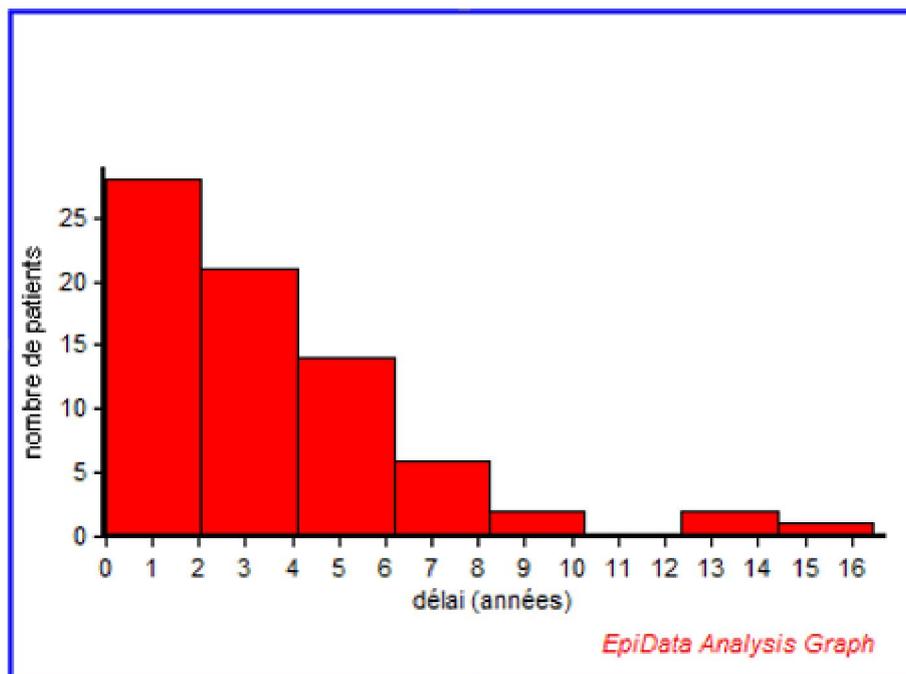


Figure n°11 : Durée du traitement pour les patients sous anticholinestérasique seul

Pour les 53 patients traités par mémantine, le traitement était prescrit pour le patient depuis en moyenne 3,3 ans, (IC95=2,70-3,94), avec une médiane de 2,5, et une durée allant de 14,6 jours à 9,4 ans. La répartition des durées de traitement se fait comme dans la figure ci-dessous.

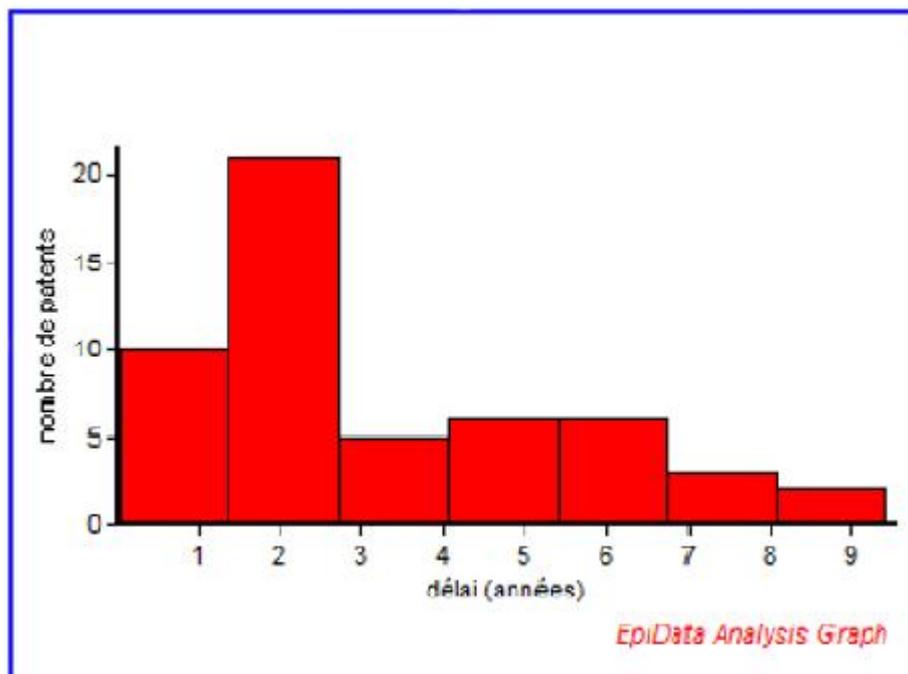


Figure n°12 : Durée du traitement par mémantine seul

La patiente traitée par bithérapie (anticholinestérasique et mémantine), bénéficiait de ces traitements depuis 5,6 années.

Durée moyenne des traitements :

- anticholinestérasique : 3,5 ans (IC95 : 2,81-4,22);
- mémantine : 3,3 ans (IC95 : 2,70-3,94) ;
- bithérapie : 5,6 ans

III – 4 Modalités de prescriptions et d'évaluations

III – 4 – 1 Médecin primoprescripteur

Les données pour le médecin primoprescripteur et pour les réévaluations étaient souvent manquantes.

Pour 58 des inclus, le primoprescripteur était un gériatre, pour 25 d'entre eux, c'était un neurologue, un psychiatre pour 2 d'entre eux. Enfin, cette donnée n'a pas pu être récupérée pour 43 des 128 patients inclus.

Tableau n°6 : Répartition des médecins primoprescripteurs (n=128)

médecin primoprescripteur	patients
gériatre	58
neurologue	25
psychiatre	2
non connu	43

III – 4 – 2 Médecin évaluateur

Pour 32 des patients, aucune information sur une réévaluation n'a été trouvée dans les différentes parties des dossiers.

Pour les autres, 48 d'entre eux ont été évalués par un gériatre en consultation mémoire, dont le primoprescripteur était identifié comme étant le même ou un autre gériatre pour 34 d'entre eux.

8 des 25 patients pour qui un neurologue était primoprescripteur ont été évalués par un neurologue.

Pour les autres (40 patients), l'évaluation a été faite au sein de l'EHPAD, par le/la psychologue et/ou le médecin coordonnateur.

Donc 70 % des prescriptions faites par des gériatres ont été évaluées par les gériatres. Et 32 % des prescriptions faites par des neurologues ont été évaluées par des neurologues.

Tableau n°7 : Détails des médecins évaluateurs (n=128)

médecin primoprescripteur	médecin évaluateur	patients
Gériatre (58)	gériatre	34
	neurologue	0
	psychiatre	0
	médecin coordonnateur	16
	pas de réévaluation	8
Neurologue (25)	gériatre	9
	neurologue	8
	psychiatre	0
	médecin coordonnateur	3
	pas de réévaluation	5
Psychiatre (2)	gériatre	0
	neurologue	0
	psychiatre	0
	médecin coordonnateur	2
	pas de réévaluation	0
non connu (43)	gériatre	5
	neurologue	0
	psychiatre	0
	médecin coordonnateur	19
	pas de réévaluation	19

III – 6 Critères d’alerte et dernier résultats MMS

III – 6 – 1 Signes d’alerte

Plusieurs critères cliniques pouvant constituer des signes d’alertes aidant à remettre en cause justification des prescriptions en cours ont été utilisés dans cette étude.

Les signes d’alertes utilisés ont été rappelés précédemment. La prescription de bithérapie était également utilisée comme signe d’alerte de prescription non pertinente.

En utilisant ces critères, 69 des prescriptions étaient jugées comme non pertinentes, soit 53,91 % des prescriptions.

Le test a également été fait en rajoutant comme critère de non justification l’absence de MMS datant de moins de 6 mois. Au total, en reprenant tous ces critères, ainsi que celui du MMS récent, 117 cas (soit 91,41 %) de prescriptions pouvaient être jugées comme non pertinentes.

Le facteur le plus souvent présent était l’absence de MMS de moins de 6 mois. La figure ci-dessous reprend les différents signes d’alerte.

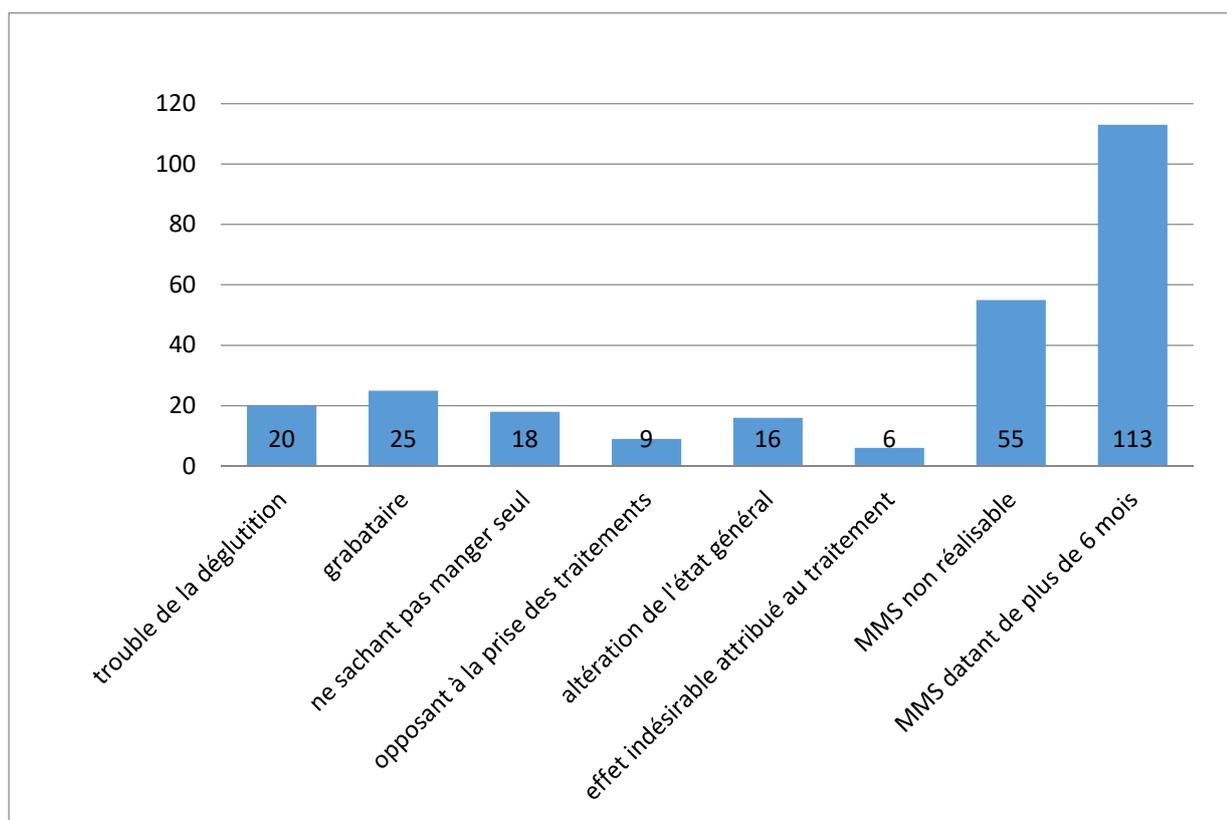


Figure n°13 : Présence des différents signes d’alerte

III – 6 – 2 Derniers résultats MMS

Pour certains patients, aucun MMS n'était disponible dans les dossiers. En effet aucun résultat n'a été trouvé pour 45 patients soit 35,16 % de la population incluse.

Pour les 83 patients pour lesquels le dossier comprenait un MMS, le résultat moyen était de 14,76 (IC 95 % : 13,76-15,76). La figure n°14 ci-dessous montre la répartition des patients en fonction des résultats.

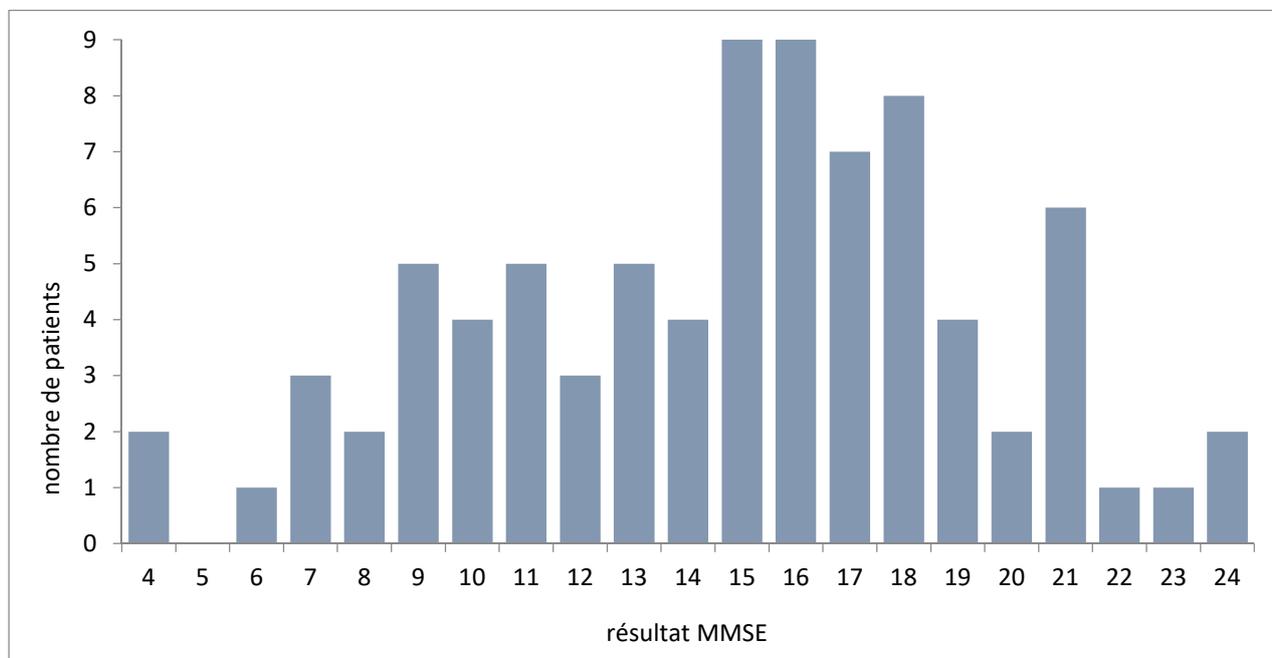


Figure n°14 : Derniers résultats du MMSE dans la population globale

Pour 33 des 53 patients traités par mémantine, au moins un MMS était présent dans le dossier.

La moyenne des résultats de MMSE est de 13,76 (IC 95 % : 12.09-15.43). Le détail des résultats au MMSE est mis en évidence dans la figure n°15.

Pour 3 des patients traités par mémantine, le dernier résultat MMS trouvé était supérieur à 20.

Pour 49 des 74 patients traités par anticholinestérasique seul, le dernier MMS était pour moyenne de 15,53 (IC 95 % : 14.26-16.80). Le détail des résultats au MMSE est repris dans la figure n°16.

Dans ce groupe, le dernier résultat MMS était inférieur à 10 pour 7 patients, classant donc le stade de sévérité de la démence comme sévère à très sévère.

La patiente sous bithérapie avait comme dernier MMS, un résultat à 10/30 (qui datait de plus de 4 ans).

Au total, le traitement était inapproprié pour 11 de ces 83 patients.

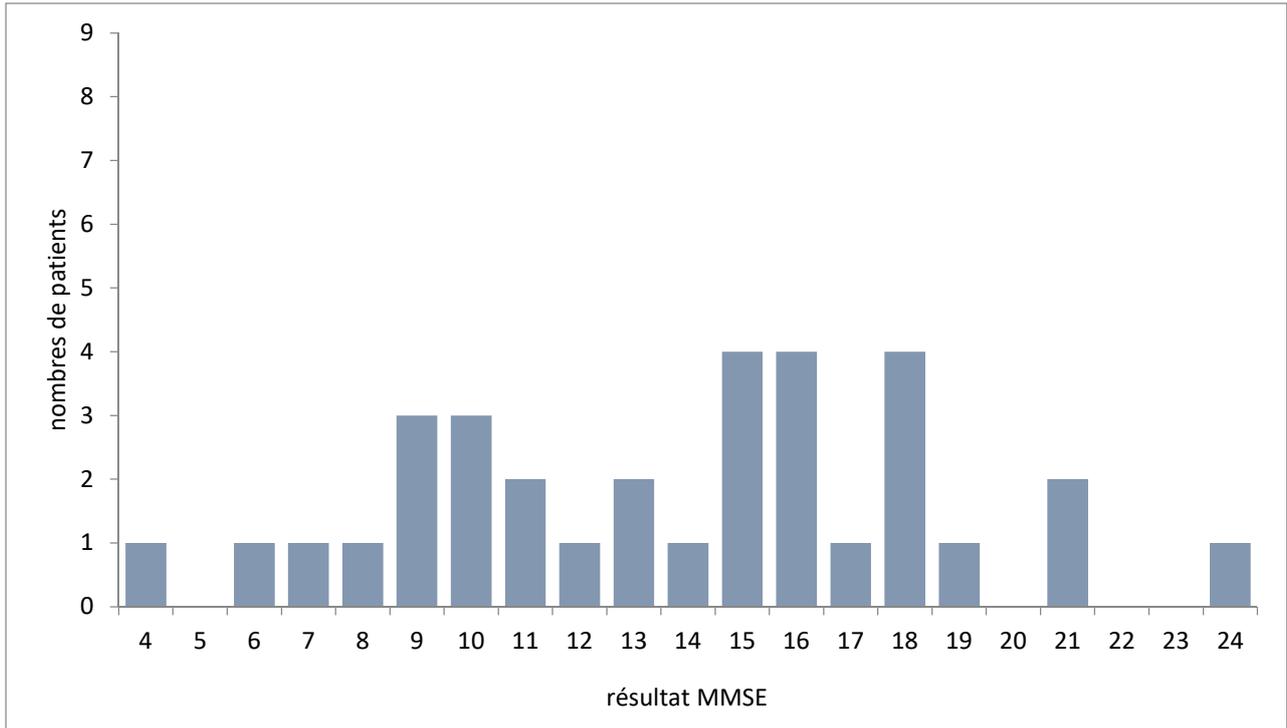


Figure n°15 : Derniers résultats du MMSE pour les patients traités par mémantine

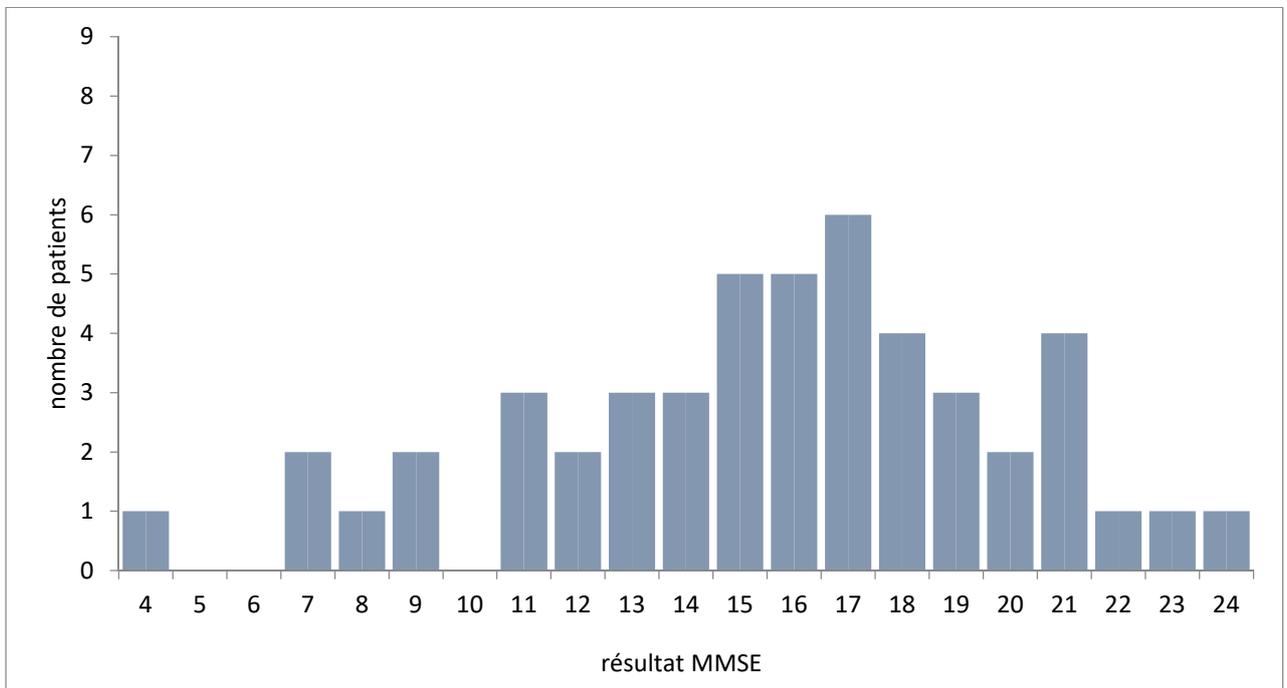


Figure n°16 : Derniers résultats du MMSE pour les patients traités par anticholinestérasique

III – 7 Associations thérapeutiques de psychotropes

Dans la population incluse, la proportion de patients ayant au moins un traitement psychotrope (anxiolytique, hypnotique, antipsychotiques, ou antidépresseur) associé s'élevait à 84,38 %.

Les deux traitements associés les plus fréquemment étaient les antidépresseurs et les anxiolytiques. Les antidépresseurs étaient prescrits chez 60,16 % des patients, et les anxiolytiques chez 59,38 % des patients.

Ci-dessous le tableau n°8 et la figure n°17 reflétant le nombre et les classes thérapeutiques (dans les psychotropes) associées aux traitements anticholinestérasiques et mémantine.

Tableau n°8 : Prescriptions associées de psychotropes (n=128)

association(s)	nombre de patients	
pas de traitement	20	15,63 %
1 traitement associé	36	28,13 %
2 traitements associés	50	39,06 %
3 traitements associés	17	13,28 %
4 traitements associés	5	3,91 %

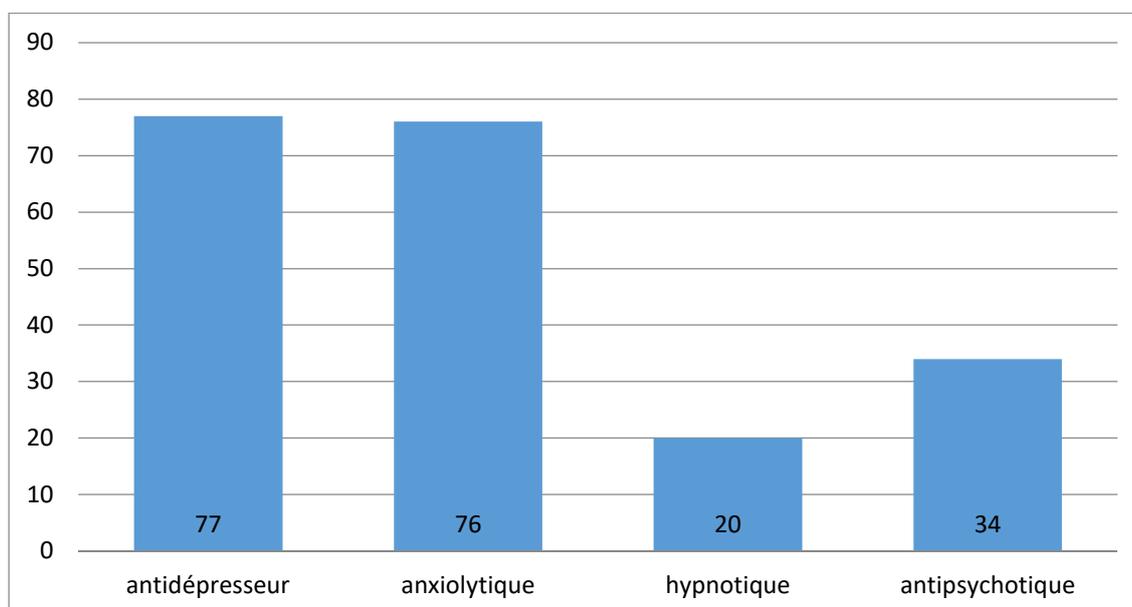


Figure n°17 : Répartition des différents psychotropes associés

Plus précisément pour l'association avec les différents psychotropes, sur les 74 patients traités par anticholinestérasique, 19 étaient sous antipsychotique, soit 25,68 % de la population étudiée.

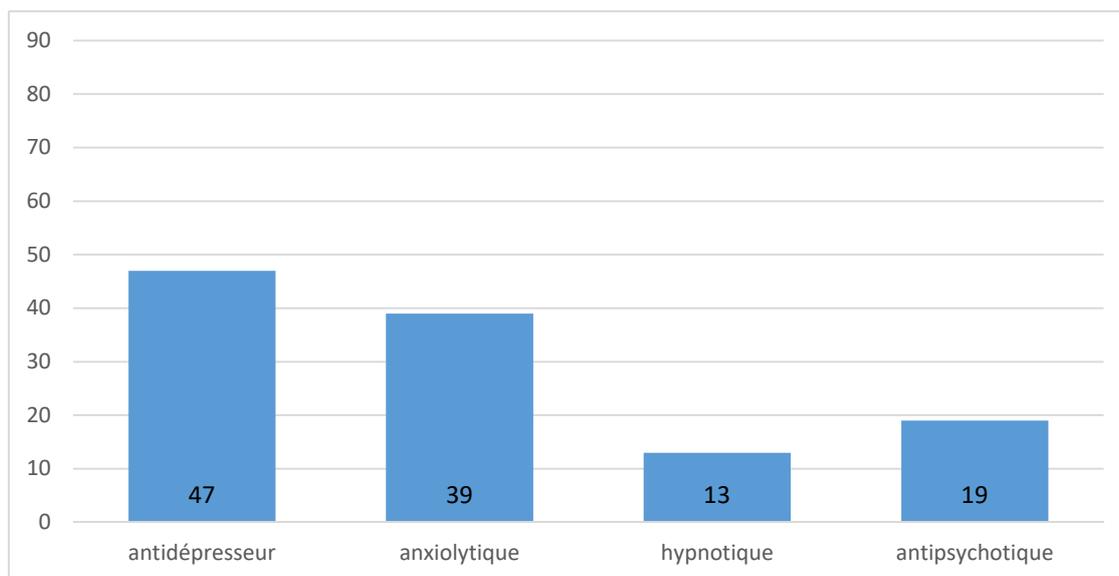


Figure n°18 : Répartition des différents psychotropes chez les patients traités par anticholinestérasiques

Pour les patients sous mémantine, 26,40 % étaient également sous antipsychotique, soit 14 des 53 patients.

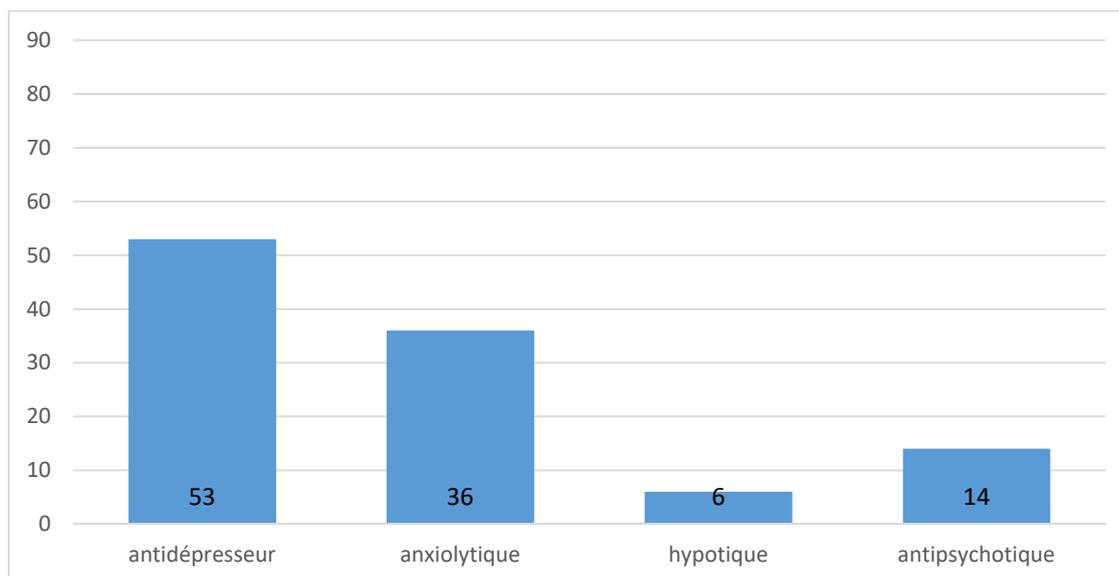


Figure n° 19 : Répartition des différents psychotropes chez les patients traités par mémantine

La patiente sous bithérapie était également sous antipsychotique. Elle avait d'ailleurs un de chaque traitement psychotrope associé.

Tableau n°9 : Taux de prescriptions associées avec les traitements symptomatiques de la démence (n=128)

prescriptions associées	anticholinestérasique	mémantine	AChE et/ou mémantine
antidépresseur	64,00 %	55,56 %	60,16 %
anxiolytique	53,33 %	28,91 %	59,38 %
hypnotique	18,67 %	12,96 %	15,63 %
antipsychotique	26,67 %	27,78 %	26,57 %

III – 8 Prise en charge non médicamenteuse

Dans la population de résidents d'EHPAD étudiés, tous n'avaient pas accès à une prise en charge non médicamenteuse.

En effet certaines EHPAD ne bénéficient pas de PASA ou d'unité sécurisée. Pour d'autres la mise en place de ces structures est en cours.

Ci-dessous la figure reprenant la répartition des patients bénéficiant ou non de l'une ou l'autre des prises en charge.

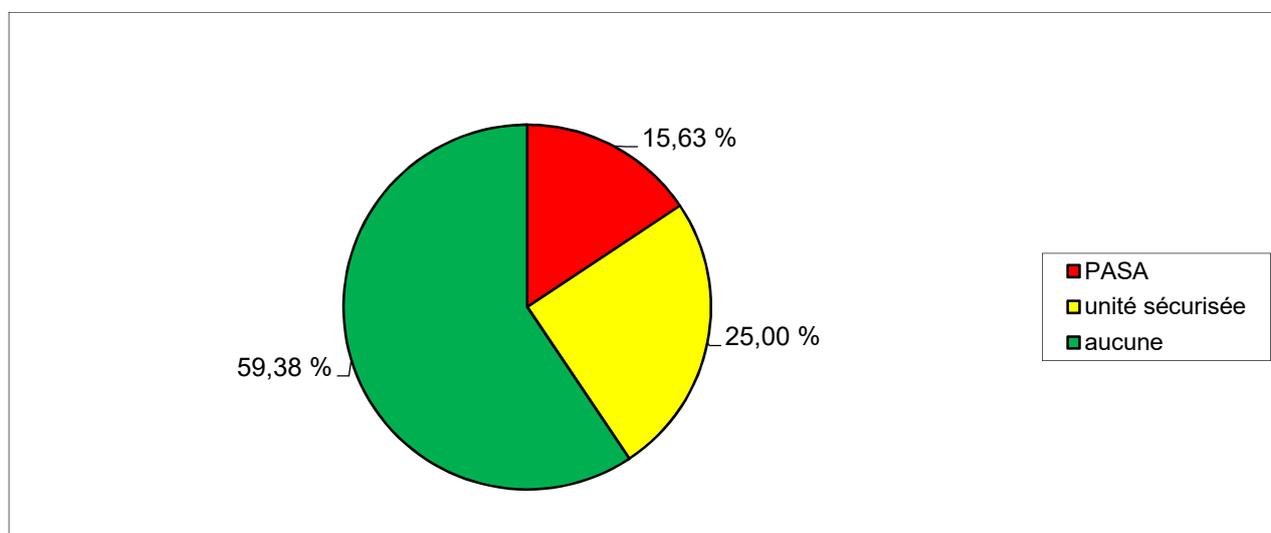


Figure n°20 : Prise en charge non médicamenteuse en EHPAD

IV – DISCUSSION

IV – 1 Résultat principal de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'observer le délai depuis la dernière évaluation des traitements, et plus précisément le taux de réévaluation datant de moins de 1 an.

Pour 32 des 128 patients (25,00 %), aucune réévaluation n'était notée dans les dossiers.

5 patients avaient bénéficié d'une seule évaluation, qui correspondait à l'évaluation lors de la primoprescription du traitement, et cela il y a moins de 1an. Ce sous-groupe de 5 patients a donc été soustrait à l'échantillon de départ pour ce calcul.

Au total, 30 des 123 patients ont eu une réévaluation datant de moins de 1 an, soit 25,20 % de l'échantillon.

La dernière évaluation trouvée dans les dossiers date de 3,7 ans en moyenne.

Ces données traduisent une insuffisance de réévaluations thérapeutique des divers traitements anticholinestérasiques et mémantine, chez les patients déments résidant en EHPAD.

Ce résultat ne peut pas être comparé, par manque de donnée trouvée dans la bibliographie sur ce point précis.

Ce résultat peut être minimisé par rapport à la population globale de patients atteints de maladie d'Alzheimer et assimilées, par le fait que cette étude n'inclue que des patients résidant de manière permanente en EHPAD. Cette population, plus dépendante, a probablement plus de difficulté à se rendre en consultation auprès des spécialistes réalisant une partie des réévaluations, d'autant plus après plusieurs années de traitement et donc de pathologie.

Le taux de réévaluations est peut être également minimisé par le manque de données notées dans les dossiers. En effet il existe peut-être des données dont le médecin traitant n'aurait pas fait part à l'EHPAD du résident par exemple. Comme mis en évidence par Cadier et al.³⁸, les dossiers médicaux d'entrée sont souvent incomplets, et il en va naturellement de même pour les dossiers médicaux de suivi. Les dossiers multiples (au cabinet médical, en EHPAD, sur informatique et/ou sur papier dans chaque endroit) favorisent la répétition mais aussi la dispersion des informations, certains courriers de spécialistes n'étant envoyés qu'au cabinet du médecin traitant ou qu'à l'EHPAD du patient par exemple.

IV – 2 Limites et points forts de l'étude

On peut noter plusieurs limites générées par le mode de réalisation de cette étude.

Le manque de données constitue évidemment un biais. Il peut être expliqué en partie par le fait que certains médecins traitants ne renseignent pas le dossier informatique des EHPAD. Le recueil de données est limité par le manque d'informations transmises dans les dossiers concernant le diagnostic précis, le primoprescripteur et le suivi.

Le choix a été de recueillir les données uniquement en EHPAD et les médecins traitants des patients n'ont pas été contactés pour compléter les fiches de recueils. Aussi il se peut que certaines données soient existantes mais manquantes, et que les réévaluations soient plus fréquentes que trouvées dans les dossiers. Les données ne figurant pas dans les dossiers médicaux intrinsèques aux EHPAD n'ont pas été prise en compte, et les résultats peuvent donc être biaisés par le manque de communication et le manque d'information disponible.

Dans les données recueillies, il y a pour un EHPAD une date de recueil qui a été modifiée. En effet par manque de disponibilité des dossiers, le recueil n'était pas optimal. Aussi, le médecin coordonnateur de cet EHPAD a complété les feuilles de recueils avec les données qu'elle avait, et a renvoyé ces feuilles de recueil complétées avec les informations disponibles sur les dossiers.

Entre mon premier passage et son envoi, un des patients a bénéficié de la réalisation d'un test MMS et donc d'une réévaluation. Le traitement n'a pas été modifié, et il a conservé les mêmes traitements associés. Pour les deux autres patients, il n'y a pas eu de réévaluation réalisée, pas eu de modification de la prise en charge. Cela a tout de même généré un biais de classement.

Il est également à considérer que les patients résidant en EHPAD y sont possiblement par isolement social, et dépendance. Leurs déplacements sont plus difficiles et le suivi en consultation par des spécialistes est sans doute moins fréquent que pour des patients résidant à leur domicile familial, avec entourage pouvant les accompagner en consultation par exemple. Il est possible que les réévaluations, au moins celles réalisées par un spécialiste gériatre, soient en moyenne plus fréquentes chez des patients ne résidant pas en EHPAD.

Le choix a été fait de noter pour chaque date approximative, quand seulement l'année d'introduction, de diagnostic, ou de réévaluation était disponible : de noter comme date le premier janvier de chaque année. De même quand le jour du mois était manquant, il était noté au premier de ce mois.

Ce choix a été fait, car même s'il pouvait créer un biais de classement, en majorant le délai depuis l'instauration, le diagnostic, ou la réévaluation, l'évaluation ne pouvait changer en terme de nombre d'année révolue. En effet si le premier aout avait été choisis, il se situait au milieu de la période de recueil. Certains auraient pu être « surclassés » et d'autres « sous classés ». Ce choix s'est donc fait de manière à se dire plus sévère envers les données partielles, n'ayant pas de preuve qu'elles étaient disponibles après le premier janvier de l'année trouvée, ou le premier du mois noté.

Le choix a été fait d'exclure les patients traités par anticholinestérasiques pour des troubles cognitifs liés à une maladie de parkinson. Cette pathologie semblant plus spécifique et avec une prise en charge et des recommandations qui lui sont propres.

Cette étude est multicentrique, représentative de la situation dans la majorité des EHPAD du sous-territoire donné. Elle n'est pas une estimation de représentativité nationale, et ses résultats ne peuvent pas être généralisés.

Les données locales n'ont pas pu être recueillies dans tous les EHPAD du sous-territoire, et n'ont pas pu être comparées.

L'inclusion et le recueil des données, réalisés in situ, ont été exhaustif pour chaque EHPAD visité, et chaque EHPAD de Sud-Landes a été contacté, afin que l'échantillon soit le plus complet possible.

Cette étude n'a pas à ce jour de point de comparaison, en effet aucune étude concernant l'observation des informations concernant les évaluations annuelle n'a été trouvée dans la bibliographie. Ceci la rend originale et des études similaires pourraient être réalisées dans l'avenir pour contrôler le résultat principal dans d'autres localisations.

IV – 3 Durée du traitement

Les patients inclus dans notre étude bénéficiaient donc d'un traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer depuis en moyenne 3,5 années. Cette moyenne varie entre 3,5 et 3,3 ans, en fonction des patients traités par anticholinestérasique ou mémantine respectivement.

De plus, la durée de traitement peut être minimisée. En effet, quand la date d'instauration n'a pas été trouvée dans le dossier, il a été pris en considération la première date connue de traitement, c'est à dire la date d'entrée en EHPAD. Il se peut donc que les prescriptions aient été plus longues pour certains patients, si les traitements leur étaient prescrits en amont de leur institutionnalisation. La durée du traitement peut donc être sous-estimée.

Cette étude n'étant pas rétrospective, elle ne prend pas en compte les patients institutionnalisés qui auraient bénéficié d'un traitement (durant six mois, un an, ou plus), qui aurait été stoppé. Ainsi les résultats ne reflètent probablement pas les prescriptions globales d'anticholinestérasiques et mémantine, et leur durée.

Dans les études disponibles, peu ont étudié les traitements et leur effet bénéfique sur les patients passés 2 ans, celles ayant étudié l'effet des traitements sur plus de 3 ans sont rare, nous n'en avons pas trouvé de récente (aucune publiée après 2010).

Une étude (publiée en 2000) par Rogers et al.³⁹, ayant une période de suivi allant jusqu'à 240 semaines s'est intéressée aux patients traités par donepezil sur une longue période, en étudiant la tolérance et l'efficacité du traitement. Cependant les résultats de la population étudiée étaient comparés avec les résultats d'autres études, il n'y avait pas de population contrôle placebo.

IV – 4 Médecins évaluateurs

32 des patients (soit 25 %) n'avaient pas d'évaluation dans leur dossier.

Ce résultat est notable, d'autant plus qu'il est important malgré la relative facilité d'accès au soin du sous-territoire Sud-Landes.

Ce taux de mauvaise adhérence au suivi pourrait être expliqué en partie par la perte d'autonomie des patients, se déplaçant difficilement en consultation, et à la crainte de leur entourage qu'un déplacement puisse majorer la désorientation d'un patient.

Comme évoqué dans un travail de thèse⁴⁰, la perte d'autonomie est importante chez les patients non suivis, et il est soupçonné que l'âge, la polypathologie avec fonctions cognitives plus altérées, la vie en institution, soient des facteurs de risque de moins bon suivi médical.

Dans les résultats, les spécialistes réalisant le plus de suivi après avoir mis en place le traitement sont les gériatres (effectuant leur suivi dans 70 % des cas), devant les neurologues (32 % des cas) et les psychiatres.

Le développement des consultations mémoire, réalisées par des médecins gériatre, peut favoriser cet effet. Les patients et leurs aidants sont peut-être plus adhérents au suivi par un médecin gériatre, qui habituellement programme la date de suivi avant le retour à domicile du patient, que par un neurologue.

Il semble également que lorsque le diagnostic ait été effectué par un neurologue, le suivi soit souvent fait par un gériatre.

IV – 5 Signes d’alertes et prescriptions non justifiées

IV – 5 – 1 Signes d’alerte

Si on compare les résultats secondaires avec ceux de l'étude réalisée dans le CH de Seclin²⁶, dans le département du Nord, dont le titre est Maladie d’Alzheimer : évaluation de la pertinence de la poursuite des traitements médicamenteux ; bien plus de prescriptions sont considérées comme non pertinentes dans nos résultats.

Pour rappel, dans leur étude, ils ont choisi de juger une prescription comme non pertinente devant la présence d'au moins un des critères ci-dessous :

- présence de troubles de la déglutition,
- patient grabataire,
- patient ne sachant pas manger seul,
- opposition à la prise du traitement,
- altération de l'état général,
- apparition d'effet indésirable lié au traitement,
- test MMS non réalisable,
- MMS datant de plus de 6 mois.
- La prescription de bithérapie a également été jugée non pertinente.

Dans leur échantillon, la prescription était jugée non pertinente dans 72% des cas en 2010 et dans 14% des cas en 2013.

Si on établit ces critères sur notre population étudiée, 91,41 % des prescriptions sont jugées non pertinentes, contre 72 % des prescriptions en 2010 et 14 % en 2013 dans leur étude.

Le critère de MMS datant de moins de 6 mois paraît difficile à réaliser en pratique, surtout hors du milieu hospitalier universitaire. C’est ici le critère qui revient majoritairement : chez 88,28 % des patients inclus.

Le délai choisi était choisi dans un service hospitalier, avec donc plus de personnel qu'en EHPAD pouvant réaliser une partie de ce suivi, il pourrait être adapté en acceptant une réévaluation annuelle du MMS (qui semble déjà très difficile à tenir en pratique). De plus, leur étude était monocentrique, réalisée dans un service de long séjour.

Par ailleurs, on note une nette amélioration lors de la seconde évaluation, après rectification des recommandations de l’HAS, mais surtout dans un service sensibilisé à la réévaluation de ces traitements.

Une sensibilisation au problème et la mise en place d’outil de rappel ou d’aide à l’évaluation pourrait améliorer nos résultats. De même, s’inspirer de certains points du fonctionnement hospitalier pourrait être bénéfique.

IV – 5 – 2 Prescriptions hors AMM

Comme rappelé dans la première partie, et d'après les recommandations de l'HAS, on peut proposer un anticholinestérasique dans les stades légers et modérés de la maladie d'Alzheimer, définis par des résultats MMS supérieur à 10.

Par ailleurs, comme écrit dans la revue de la littérature Cochrane⁴¹, un effet bénéfique d'un traitement par inhibiteurs de la cholinestérase a été mis en évidence dans seulement 2 essais clinique, apportant donc un très faible niveau de preuve. Or, dans notre étude, parmi les patients traités uniquement par anticholinestérasiques, 7 patients avaient un MMS inférieur à 10, et leur prescription n'était donc pas adaptée au stade de démence.

Le risque est donc de poursuivre un traitement au-delà de son efficacité, en exposant tout de même les patients aux effets secondaires du traitement et aux interactions médicamenteuses.

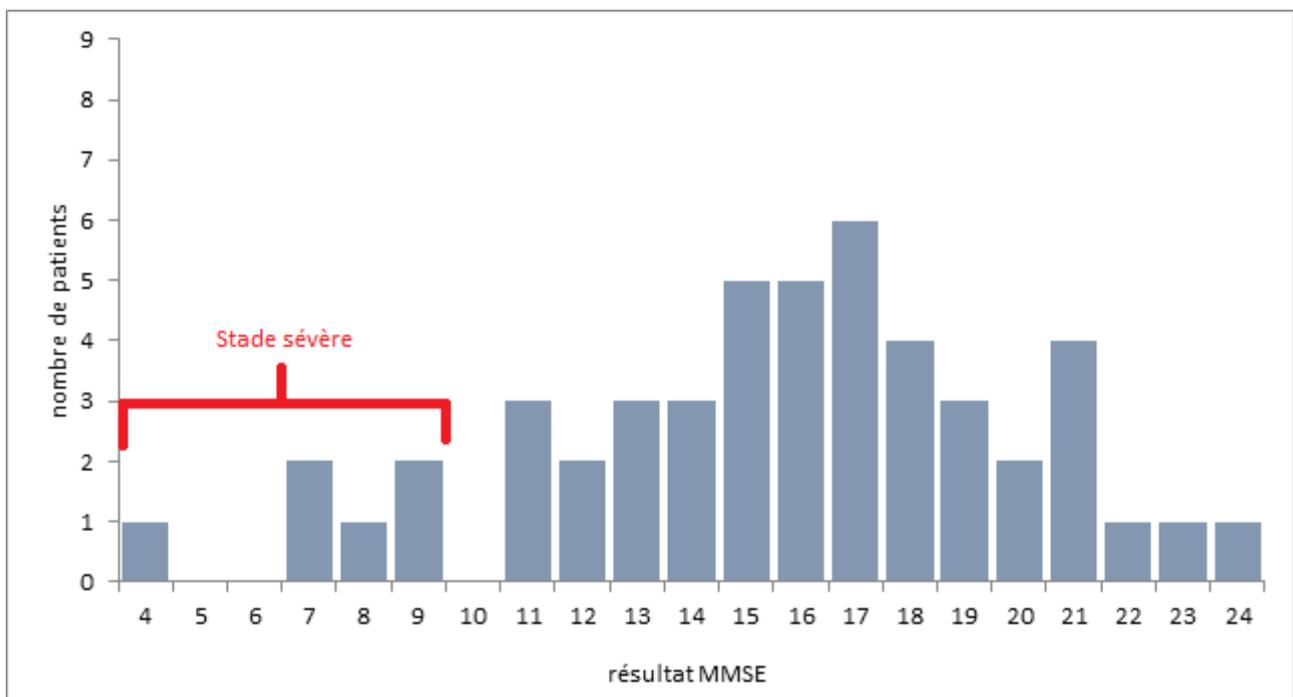


Figure n°21 : Derniers résultats au MMSE pour les patients traités par anticholinestérasique

Ce Phénomène peut être expliqué par un manque de réévaluation, ou par le fait que le clinicien ayant prescrit un traitement anticholinestérasique à des stades antérieurs de démence, ait choisi pour un traitement fonctionnant bien à son évaluation, de ne pas le modifier au changement de stade, et au passage en stade sévère de démence.

Parallèlement, selon les recommandations de l'HAS, le traitement par mémantine peut, lui, être proposé dans les stades modérés à sévère de la maladie d'Alzheimer, définis par des résultats au MMS entre 20 et 3.

Selon les données de revue de littérature par Cochrane⁴² sur le sujet, et pour des patients atteints de maladie d'Alzheimer à des stades léger à modéré, les résultats de trois études non publiées ont mis en évidence un effet bénéfique marginal de la mémantine sur la cognition à 6 mois. Les effets étaient tous justes détectables cliniquement.

Or, pour 3 des patients traités par mémantine, le dernier résultat MMS trouvé était supérieur à 20, et la prescription n'était donc pas adaptée au stade de la maladie.

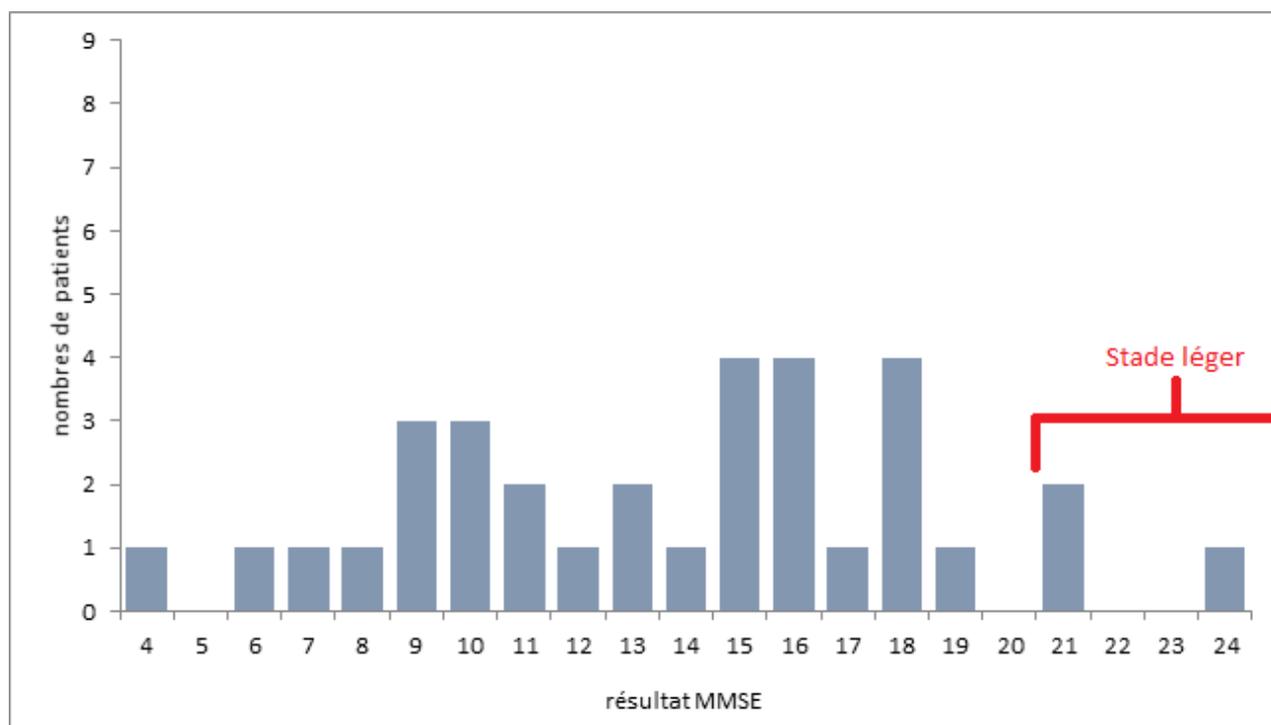


Figure n°22 : Derniers résultats au MMSE pour les patients sous mémantine

Ce phénomène peut être expliqué par le manque d'information dans les dossiers. En effet il se peut que le dernier MMS trouvé ne soit pas le dernier MMS réalisé, ainsi, le traitement a pu être modifié au cours d'une réévaluation sur laquelle aucune information n'aurait été laissée dans le dossier.

IV – 6 Prescriptions de psychotropes

Comme vu dans la première partie²⁹, chez patients déments, ceux traités par neuroleptiques ont un taux de mortalité plus important. Il a également été démontré que l'association antipsychotique-anticholinestérasique expose à une majoration des effets indésirables extrapyramidaux.

Pourtant, l'association des neuroleptiques est fréquente avec les traitements anticholinestérasiques et mémantine, en effet, 26,56% des patients ont ces deux traitements associés dans notre étude. En prenant le détail, ce taux est de 26,67% chez les patients traités par anticholinestérasiques.

Une proportion similaire (de 27 %) de prescription d'antipsychotique chez les patients déments institutionnalisés a également été retrouvée dans la population française, selon une publication de l'HAS⁴³. Par ailleurs, il est estimé que 33% des patients traités par anticholinestérasiques ont reçu au moins une fois durant ce traitement, une prescription d'antipsychotique³⁵. Ces taux de prescription paraissent similaires dans notre étude, ce qui confirme une prescription en cours chez plus d'un quart des patients déments.

Parallèlement, les résultats d'une étude allemande⁴⁴ réalisée par Schulze et al. entre 2004 et 2009 montrent que les avertissements des autorités internationales du médicament concernant le risque de survenue d'effets indésirables chez les patients déments recevant des antipsychotiques n'ont pas eu d'impact sur les modalités de prescriptions de ces antipsychotiques dans leur globalité. Ils montrent une diminution des prescriptions d'antipsychotiques typiques mais une augmentation des prescriptions d'antipsychotiques atypiques. Ceci, sans confirmer l'importance des prescriptions, confirme le fait que les prescriptions se modifient mais persistent.

Dans les études disponibles, on sait donc que les prescriptions de neuroleptiques antipsychotiques sont faites en excès, et ce dans tous les pays. Il en va de même avec les autres psychotropes, plus généralement.

Une autre étude française⁴⁵ conduite entre 2009 et 2011 par Breining et al. chez les patients de plus de 65ans, a estimé l'exposition aux traitements antipsychotiques à 15,50 % chez les patients déments, contre 2,20 % chez les patients de même âge ne présentant pas de dégradation cognitive connue. Dans cette étude, les prescriptions d'antidépresseurs étaient de 39,50 % chez les patients déments contre 12,60 % dans la population de patients non déments du même âge. Dans le même ordre d'esprit, les prescriptions d'anxiolytiques ou hypnotiques étaient de 39,60 % chez les déments contre 26,90 % dans le reste de la population âgée. L'étude montre aussi que 13,80 % des patients déments consommaient au moins 3 psychotropes. Pour comparaison, dans notre étude, 17 % des patients traités consommaient 3 psychotropes ou plus au moment du recueil de données. Cette proportion peut encore être majorée dans le contexte de vie en EHPAD, pour des patients dont l'entrée en EHPAD a pu être précipitée, ou a pu précipiter la majoration de ces prescriptions. La population diffère aussi, de fait, par la sélection ici des patients traités par anticholinestérasiques et/ou mémantine.

Cette hypothèse expliquant des taux plus élevés de coprescription vaudrait également pour ce qui est des prescriptions détaillées de psychotropes, qui sont plus fréquentes dans notre population exclusivement traitée par anticholinestérasique et/ou mémantine, et résidant en EHPAD.

Pour les antipsychotiques le taux est dans notre étude supérieur également (26,57 % contre 15,5 %), il en va de même pour les prescriptions d'antidépresseurs avec un taux ici de 60,16% (contre 39,5 %), et d'anxiolytique ou hypnotiques, avec un taux combiné de 53,13 % , contre 39,6 %. (68 patients recevant au moins un des deux traitements, en effet 14 des patients recevaient les deux et ne sont donc pas comptabilisés deux fois dans ce compte).

En ce qui concerne les antidépresseurs et leur prescription en France chez les patients déments, une étude⁴⁶ réalisée par David et al. a mis en évidence une augmentation des prescriptions entre 2010 et 2014, de 26 à 31 %. Cette étude n'était pas réalisée exclusivement en institution. Par rapport à notre étude, dans laquelle 60,16 % des patients recevaient des traitements antidépresseurs, on note donc une grande différence statistique. Elle peut être expliquée par la différence de population, en effet les prescriptions sont plus fréquentes en EHPAD, comme vu plus bas. La population sélectionnée est également très différente car n'incluant que les patients traités par anticholinestérasiques et/ou mémantine, et ne représente donc pas forcément l'ensemble des patients atteints de démence, (maladie d'Alzheimer ou apparentées).

Comme montré dans une étude réalisée par Zuidema Et al. aux Pays –Bas⁴⁷, certains facteurs sont associés aux prescriptions de psychotropes. L'angoisse du personnel envers l'agitation des patients est associée à une plus grande utilisation des anxiolytiques et des antipsychotiques, les prescriptions d'hypnotiques sont plus importantes dans les centres ayant un plus grand nombre de patients par salle commune, et un taux de personnel soignant par soignant faible est associé avec une plus grande prescription d'antidépresseurs Cette étude pointe du doigt certaines adaptations à mettre en place pour aider à la diminution de ces prescriptions dans l'avenir, comme une formation du personnel aux symptômes psychiatriques de la personne âgée, une adaptation des locaux, et cette étude est bien évidemment en faveur de l'augmentation du nombre de personnel soignant. L'application de ces données en France ne pourrait être que bénéfique, et pourrait aider à la diminution des prescriptions de psychotropes.

Par ailleurs, Sink et al. dans leur revue de la littérature⁴⁸, ont conclu que les traitements antipsychotiques n'ont pas démontré d'efficacité dans le traitement des symptômes neuropsychiatriques autre que la dépression. Ils ont également trouvé que seuls l'olanzapine et la risperidone ont fait preuve d'efficacité.

IV – 7 Propositions

Il semble y avoir de multiples freins à des prescriptions optimales.

Parmi eux, le fait que la maladie reste probablement sous diagnostiquée. Un médecin peut être réticent à faire réaliser des examens à un ou une patiente s'il évalue qu'il n'y a pas de traitement au décours des explorations une fois le diagnostic posé. Cette donnée peut limiter les études, en effet, les patients diagnostiqués précocement pourraient bénéficier d'études plus longues, étant établi que la maladie évolue sur 8,5 années en moyenne, mais avec grande variabilité interindividuelle (de 3 à 20 ans) années.

Un outil type STOPP/START⁴⁹ créé par O'Mahony et al., adapté par Lang et al. aux prescriptions françaises⁵⁰ pourrait être utilisé pour optimiser les prescriptions. Il stimule à la prescription d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase à un stade léger à modéré de maladie d'Alzheimer, à la limitation des traitements neuroleptiques, à la vigilance vis-à-vis des traitements à effet anticholinergiques en présence de démence, et à la surveillance des pathologies et coprescriptions pouvant favoriser l'apparition d'effet indésirable grave lié à un anticholinestérasique.

D'autres types d'outils pourraient être proposés, entre autre l'outil DICTIAS-OBCv⁵¹ pouvant aider à limiter la quantité de prescriptions inappropriées, ou encore le guide PAPA⁵² des prescriptions adaptées aux personnes âgées.

La mise en place de réunion de concertation pluriprofessionnelle en EHPAD pourrait améliorer les prises en charges des patients, y compris sur les prescriptions médicamenteuses. Si des difficultés d'organisation freinent la mise en place de ce genre de réunions, il reste intéressant d'essayer de mettre en place une telle coopération. Une étude réalisée en Gironde⁵³ par Grenouilleau et al. a montré qu'avec RCP annuelle pour 74 patients, des modifications des prises en charge médicamenteuse ont été effectuées pour 88 % des dossiers analysés. En pratique, il sera probablement très compliqué de réunir régulièrement différents médecins et/ou pharmaciens régulièrement pour ces réunions.

Une autre possibilité pour optimiser le suivi médical et les prescriptions médicamenteuses pourrait être une adaptation des logiciels ou dossiers papiers de suivi médical au sein des EHPAD. En affichant un signal après 6 mois et 1 an de prescriptions, afin que le/les prescripteur(s) puissent en réévaluer l'efficacité et la tolérance et décider de sa poursuite ou non.

Le temps est en médecine générale, un frein potentiel, d'autant plus en EHPAD, pour une réévaluation optimale des traitements.

Pour accorder une importance particulière aux consultations chez ces patients, l'assurance maladie a mis en places plusieurs actes médicaux codés supplémentaires dans la CCAM⁵⁴ pour essayer d'aider les médecins généralistes à adapter leurs consultations aux patients, Trois de ces cotations peuvent aider le médecin généraliste à adapter le temps de consultation et à programmer une évaluation, annuelle ou non, pour les patients atteints de maladie d'Alzheimer ou pathologie apparentée.

Parmi ces cotations, la première concerne le test d'évaluation d'un déficit cognitif, réalisable pour diagnostic initial puis annuellement. Codé ALQP006, et rémunéré 69,12€, remboursable, c'est un acte isolé d'une consultation. L'évaluation concerne de multiples échelles et tests. Elle comprend l'évaluation par l'ADAS, la BEC 96, la dementia rating scale de Mattis, l'évaluation d'un syndrome frontal, de trouble de mémoire épisodique, de trouble du langage, de négligence visuo-spatiale, et d'agnosie.

La seconde concerne la consultation annuelle aux patients en affection de longue durée, cotée CA (pour consultation approfondie), et ayant une valeur de 26€.

La troisième cotation, cotée MPA, a une valeur de 5€, et est payée en tiers payant au trimestre. Elle ne concerne pas tous les patients atteints de démence, mais s'applique pour tous les patients de plus de 85 ans, y compris en EHPAD.

L'HAS discute également le protocole de coopération⁵⁵ autorisant à confier à un(e) infirmier(e) une consultation pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une affection apparentée, (après le premier bilan réalisé par le médecin, et au sein d'une structure multiprofessionnelle assurant une consultation mémoire, les consultations sont alors réalisées en alternance avec celles du médecin).

Ce protocole permet de faciliter l'accès aux soins aux patients, augmente le nombre de patients suivis en consultation dédiée, réduit les délais de rendez-vous.

V – CONCLUSION

En conclusion, ces données mettent en valeur un suivi insuffisant de ces patients atteints de maladie d'Alzheimer et dépendantes, dont la prise en charge pourrait être optimisée.

Dans les EHPAD de Sud-Landes, les traitements par anticholinestérasiques et/ou mémantine sont peu réévalués, souvent associés à des traitements psychotropes, et paraissent fréquemment poursuivis de façon inappropriée. Cela majore le risque d'effets indésirables, notamment de mortalité en ce qui concerne l'association anticholinestérasique-antipsychotique.

Cette insuffisance de réévaluation est sans doute majorée par le manque de transmissions des données dans les dossiers médicaux d'EHPAD.

Il pourrait être intéressant d'interroger les différents soignants de ces patients atteints de maladie d'Alzheimer ou apparentée, et dépendants, afin de définir ce qui selon eux limite leur suivi médical.

Une amélioration du suivi médical, et l'utilisation d'outils d'aide à la prescription ainsi qu'aux réévaluations, sont des pistes pour améliorer la prise en charge des patients âgés, et plus particulièrement des patients atteints de maladie d'Alzheimer ou apparentée, résidents en EHPAD. La création d'une fiche informatique ou papier, qui pourrait se trouver dans le dossier du résident, rappelant au médecin traitant qui renouvelle les traitements les principales associations thérapeutiques à éviter, la date de dernière réévaluation du traitement, le dernier résultat de MMS, et différents signaux d'alerte, pourrait aider à apporter un suivi plus adapté à cette population de patients.

Une étude complémentaire pourrait être réalisée après sensibilisation des médecins et soignants de ces patients, afin de contrôler si une amélioration de cette insuffisance de suivi peut être stimulée.

Références bibliographiques :

1. Institut national de la statistique et des études économiques. Bilan démographique 2015 - Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2016. INSEE Internet Paris, 2016; Disponible sur : http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo®_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm.
2. Institut national d'études démographiques. Espérance de vie. Ined Internet Paris, 2016; Disponible sur : <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/esperance-vie/>.
3. Ministère des affaires sociales et de la santé. Plan maladies neurodégénératives. Ministère Aff Soc Santé Droits Femmes Internet 2014; Disponible sur : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_maladies_neuro_degeneratives_def.pdf.
4. Maladie d'Alzheimer. Toutes Les Statistiques Sur La Maladie D'Alzheimer. France, 2016; Disponible sur : <http://www.maladiedalzheimer.com/statistiques-alzheimer.html>.
5. Observatoire régional de la santé. Alzheimer et la longévité. ORS Nord-Pas-de-Calais. Lille, 2016; Disponible sur : <http://www.orsnpdc.org/wp-content/uploads/2016/02/5051-47.pdf>.
6. Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurol Sci* 2011;32:275-9.
7. Institut de la Maladie d'Alzheimer. Comprendre la Maladie. IMA Internet Marseille. Disponible sur : http://www.imaalzheimer.com/html/mal_glossO.htm.
8. Govaerts L, Schoenen J, Bouhy D. Pathogénie de la maladie d'Alzheimer : les mécanismes moléculaires et cellulaires. *Rev Med Liege*, 2007;209-16.
9. Gavard Amélie. Maladie d'Alzheimer : voies thérapeutiques présentes et à venir. Pharmacie. : Paul Sabatier, 2015.
10. Collège des enseignants en Neurologie. Sémiologie des fonctions cognitives. CEN Internet France. Disponible sur : <http://www.cen-neurologie.fr/1er-cycle/propedeutique/analytique/cognitives/index.phtml>.
11. Haute autorité de santé. Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. HAS Internet 2011; Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_668822/fr/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-maladie-d-alzheimer-et-des-maladies-apparentees.
12. Han L, Cole M, Bellavance F, McCusker J, Primeau F. Tracking Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Using the Mini-Mental State Examination: A Meta-Analysis. *Int Psychogeriatr* 2000;12:231-47.
13. Jacqmin-Gadda H, Fabrigoule C, Commenges D, Dartigues JF. A 5-year longitudinal study of the Mini-Mental State Examination in normal aging. *Am J Epidemiol* 1997;145:498-506.
14. Izaks GJ, Gussekloo J, Dermout KMT, Heeren TJ, Ligthart GJ. Three-year follow-up of Mini-Mental State Examination score in community residents aged 85 and over. *Psychol Med* 1995;25:841-8.
15. Haute autorité de santé. Maladie d'Alzheimer - suivi médical des aidants naturels - argumentaire. HAS Internet 2010; Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/maladie_dalzheimer_-_suivi_medical_des_aidants_naturels_-_argumentaire_2010-03-31_15-38-54_749.pdf.

16. Bismuth S, Bismuth M, Villars H, Oustric S, Andrieu S. Les « aidants naturels » du patient atteint de maladie d'Alzheimer. Le médecin généraliste peut-il les aider ? Brève revue de la littérature. *Médecine* 2010;6:470-4.
17. Ministère délégué à la Santé. Plan Alzheimer 2001-2005. Disponible sur : http://back-alz.cloud14-firststudio.com/blacktheme/scripts/tinymce_new/js/tinymce/plugins/moxiemanager/data/files/PLANS/Plan%20Alzheimer_2001-2005.pdf.
18. Ministère des solidarités, de la santé et de la famille. Plan Alzheimer 2004-2007. Disponible sur : http://back-alz.cloud14-firststudio.com/blacktheme/scripts/tinymce_new/js/tinymce/plugins/moxiemanager/data/files/PLANS/Plan%20Alzheimer_2004-2007.pdf.
19. Ministère de la santé. Plan Alzheimer 2008-2012. Disponible sur : http://back-alz.cloud14-firststudio.com/blacktheme/scripts/tinymce_new/js/tinymce/plugins/moxiemanager/data/files/PLANS/Plan%20Alzheimer_2008-2012.pdf.
20. Haute autorité de santé. Projet ALCOVE : maladie d'Alzheimer. HAS Internet 2011; Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498396/fr/projet-alcove-maladie-d-alzheimer.
21. Fondation plan Alzheimer. Les plans nationaux. Fond Plan Alzheimer Internet. Disponible sur : <http://www.fondation-alzheimer.org/0-Articles/29-Les-Plan-nationaux%20>.
22. Eleti S. Drugs in Alzheimer's disease Dementia: An overview of current pharmacological management and future directions. *Psychiatr Danub* 2016;28:136-40.
23. Ministère des affaires sociales et de la santé. Fiche info - EBIXA 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Base Données Publique Médicam Internet 2002; Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64898084>.
24. Centre mémoire de ressources et de recherche de Nice. Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des pathologies apparentées : recommandations. CMRR Nice Internet 2012; Disponible sur : <http://cmrr-nice.fr/?p=recommandations-5-traitements-medicamenteux>.
25. Haute autorité de santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs - recommandations. HAS Internet 2009; Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-recommandations.pdf.
26. Lemtiri-Florek J, Tayech N, Dubus M, et al. Maladie d'Alzheimer : évaluation de la pertinence de la poursuite des traitements médicamenteux. *Prescrire* 2014;tome 34:610.
27. Prescrire rédaction. Les anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer. *Prescrire* 2003;23:534-6.
28. Winblad B, al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2008;1-12.
29. Commission de transparence. Réévaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. HAS Internet France, 2011; Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/rapport_d_evaluation_mdc_alzheimer_-_ct_2011.pdf.
30. Howard R, McShane R, Lindsay J, et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2012;366:893-903.

31. Hager K, Baseman AS, Nye JS, et al. Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:391-401.
32. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Longitudinal Associations between Survival in Alzheimer's Disease and Cholinesterase Inhibitor Use, Progression, and Community-Based Services. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015;40:297-310.
33. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Cholinesterase inhibitors do not alter the length of stay in nursing homes among patients with Alzheimer's disease: a prospective, observational study of factors affecting survival time from admission to death. *BMC Neurol* 2016;16:156.
34. Santé Canada. Nouveaux avertissements à propos de graves risques de dégradation musculaire et de troubles neurologiques associés au médicament anti-Alzheimer Aricept (donépézil). *Santé Can Internet* 2015; Disponible sur : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43469a-fra.php>.
35. Prescrire rédaction. Alzheimer : trop de patients exposés à des interactions médicamenteuses. *Prescrire* 2014;34:114.
36. Barnes TRE, Banerjee S, Collins N, Treloar A, McIntyre SM, Paton C. Antipsychotics in dementia : prevalence and quality of antipsychotic drug prescribing in UK mental health services. *Br J Psychiatry* 2012;201:221-6.
37. Territoire de santé - Landes. Aquitaine Internet 2012; Disponible sur : http://www.ars.aquitaine.sante.fr/fileadmin/AQUITAINE/telecharger/01_votre_ars/04_Contexte_regional/02_territoires/02_02_proximite/Territoire_sante_Sept2012_Landes.pdf.
38. Cadier S, Hummers-Pradier E, Bail P, Le Reste JY. Transmission des données cliniques et paracliniques concernant les patients souffrant de démence lors de leur institutionnalisation. *Exercer* 2010; 94, 136-41.
39. Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:195-203.
40. Coupet Marie. Les facteurs déterminant le suivi en hôpital de jour gériatrique des patients ayant consulté pour troubles cognitifs. 2011.
41. Birks JS. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* Internet John Wiley & Sons, Ltd, 2006: Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005593/abstract>.
42. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* Internet John Wiley & Sons, Ltd, 2006: Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003154.pub5/abstract>.
43. Haute autorité de santé. Programme AMI - Alzheimer. HAS Internet 2010; Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/v18_brochure-ami_alzheimer.pdf.
44. Schulze J, Bussche H van den, Glaeske G, Kaduszkiewicz H, Wiese B, Hoffmann F. Impact of safety warnings on antipsychotic prescriptions in dementia: Nothing has changed but the years and the substances. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1034-42.
45. Breining A, Bonnet-Zamponi D, Zerah L, et al. Exposure to psychotropics in the French older population living with dementia: a nationwide population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016;n/a-n/a.

46. David R, Manera V, Fabre R, Pradier C, Robert P, Tifratene K. Evolution of the Antidepressant Prescribing in Alzheimer's Disease and Related Disorders Between 2010 and 2014: Results from the French National Database on Alzheimer's Disease (BNA). *J Alzheimers Dis JAD* 2016;53:1365-73.
47. Zuidema SU, Jonghe JFM de, Verhey FRJ, Koopmans RTCM. Psychotropic drug prescription in nursing home patients with dementia: influence of environmental correlates and staff distress on physicians' prescription behavior. *Int Psychogeriatr* 2011;23:1632-9.
48. Sink K, Holden K, Yaffe K. Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. *JAMA* 2005;596-608.
49. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2014;afu145.
50. Lang PO, Dramé M, Guignard B, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie* 2015;15:323-36.
51. Maronnat F. Evaluation d'un nouvel outil structuré de révision d'ordonnance des patients âgés : DICTIAS-OBCv. *Médecine générale*. : Diderot - Pais 7, 2015. Disponible sur : http://www.bichat-larib.com/publications.documents/4973_MARONNAT_these.pdf.
52. Hanon O, Jeandel C. Guide PAPA. Prescriptions médicamenteuses adaptées aux personnes âgées. Frison roche. 2015. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211104216300029>.
53. Grenouilleau V, Rey A, Faraggi L. Réunion de concertation pluriprofessionnelle en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes : quels impacts sur la prise en charge médicamenteuse des patients ? *Pharm Hosp Clin* 2016;51:304-11.
54. CCAM en ligne. Sécurité Sociale. Disponible sur : <http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/fiche-abregee.php?code=ALQP006>.
55. Haute autorité de santé. Avis n°2014.0069/DC/SEVAM du 16 juillet 2014 du Collège de la Haute Autorité de Santé relatif au protocole de coopération n°47 « Suivi, prescriptions et orientation de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou une affection apparentée par une infirmière en lieu et place du médecin ». HAS Internet 2014; Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/avis_2014_0069_du_16_07_2014.pdf.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME :

Les démences liées à maladie d'Alzheimer et aux maladies apparentées touchent entre 850 000 et 900 000 personnes en France. Le service médical rendu des anticholinestérasiques et de la mémantine a été jugé faible par la commission de transparence de l'HAS, et ils sont soumis à une prescription annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, ou en gériatrie.

L'objectif principal était de calculer la proportion de prescriptions d'anticholinestérasiques et/ou mémantine évaluées annuellement. Il s'agit d'une étude transversale observationnelle, réalisée chez les patients résidents en EHPAD en Sud-Landes. Les objectifs secondaires étaient de décrire ces prescriptions médicamenteuses en cours, de calculer le taux de patients présentant un signe d'alerte (centrés sur la qualité de vie, l'observance, et la tolérance du traitement) susceptible de remettre en cause la justification de leur traitement, d'évaluer la proportion des traitements psychotropes associés, et de déterminer quels sont les médecins qui procèdent à ces réévaluations thérapeutiques.

Sur 128 patients inclus, 74 étaient traités par anticholinestérasiques, 53 par mémantine, et une par bithérapie. Après soustraction des 5 patients ayant bénéficié d'une seule évaluation lors de leur primoprescription, 25,20 % avaient bénéficié d'une réévaluation dans l'année précédente. La durée moyenne de traitement était 3,5 années. Pour 25,00 % des patients inclus, aucune réévaluation n'a été trouvée. Pour 53,91 % des patients, au moins un des signaux d'alerte était susceptible de remettre en cause la pertinence de la prescription. Chez 84,00 % des patients inclus, il existait une prescription associée d'au moins un psychotrope, et 26,67 % des patients traités par anticholinestérasique un antipsychotique.

Les réévaluations de ces traitements étaient largement insuffisantes. Certains outils pourraient être utilisés pour aider aux évaluations régulières des divers traitements dans cette population.

ABSTRACT :

Dementia associated with Alzheimer's disease and related diseases affects between 850,000 and 900,000 people in France. The medical service rendered by anticholinesterasic drugs and memantine was considered weak by the Transparency Commission of the HAS and is subject to an annual prescription reserved for physicians specializing in neurology, psychiatry or geriatrics.

The main objective was to calculate the proportion of prescriptions of anticholinesterasic and / or memantine evaluated annually. This is an observational cross-sectional study, carried out in patients residing in EHPAD in Sud-Landes. Secondary objectives were to describe these ongoing drug prescriptions, to calculate the rate of patients with warning signs (centered on quality of life, adherence, and treatment tolerance) that could call into question their treatment's relevance, evaluate the proportion of associated psychotropic treatments, and determine which doctors conduct these therapeutic reassessments.

In the 128 patients enrolled, 74 were treated with cholinesterase inhibitors, 53 with memantine, and one was under dual therapy. After subtracting the 5 patients undergoing a single assessment at their primoprescription, 25.20% had benefited from a reevaluation in the previous year. The average duration of treatment was 3.5 years. For 25.00% of patients included, no reassessment was found. For 53.91% of patients, at least one of the warning signs was likely to call into question the relevance of the prescription. In 84,00 % of patients included, there was an associated prescription of at least one psychotropic agent, and 26.67% of patients treated with anticholinesterase an antipsychotic.

Re-evaluations of these treatments were largely insufficient. Some tools could be used to assist in the regular assessments of various treatments in this population.

DISCIPLINE : Médecine

MOTS-CLES : médecine générale, Alzheimer, évaluation, anticholinestérasiques, mémantine

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Université Bordeaux Segalen, 146 rue Léo Saignat, 33076 BORDEAUX CEDEX