

# Les médicaments procognitifs pour traiter la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer se caractérise par le déclin des facultés mentales et la difficulté à gérer le quotidien. Mais il existe des médicaments, appelés procognitifs, qui retardent quelque peu cette évolution. Pour une personne atteinte d'Alzheimer et pour ses proches soignants, cela permet d'améliorer la qualité de vie. Ces médicaments jouent donc un rôle important dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Pour traiter la maladie d'Alzheimer ou toute autre forme de démence, on conseille d'une façon générale de recourir aussi aux mesures psychosociales et aux thérapies non-médicamenteuses. La présente fiche d'information aborde plus spécifiquement le traitement médicamenteux des symptômes cognitifs et des difficultés croissantes dans les activités de la vie quotidienne en cas de maladie d'Alzheimer. Deux types de médicaments sont aujourd'hui utilisés pour le traitement de l'Alzheimer: les inhibiteurs de la cholinestérase (ChE) et la mémantine. Les inhibiteurs de la ChE sont prescrits aux stades léger et modéré de la maladie, la mémantine aux stades modéré et sévère. Ces procognitifs peuvent améliorer passagèrement les fonctions cognitives, les stabiliser ou retarder leur dégradation. Ils permettent par ailleurs d'atténuer à plus long terme les symptômes neuropsychiatriques (tels que l'agitation, l'irritation et l'apathie), ce qui peut améliorer de façon notable le bien-être de la personne atteinte de démence et la vie à ses côtés. Mais ils ne peuvent ni stopper la maladie, ni la guérir.

## Les inhibiteurs de la cholinestérase

### Mode d'action des inhibiteurs de la cholinestérase

Dans la maladie d'Alzheimer, mais aussi dans d'autres formes de démence, un manque d'acétylcholine entraîne un déséquilibre chimique dans le cerveau.

L'acétylcholine, un neurotransmetteur, assure plusieurs fonctions cérébrales telles que la mémorisation et l'apprentissage. Si son taux est insuffisant, le cerveau est moins performant.

La cholinestérase, une enzyme, détruit de son côté l'acétylcholine dans le cerveau. Afin d'éviter une baisse excessive du taux d'acétylcholine chez les personnes atteintes d'Alzheimer, le médecin peut prescrire des médicaments qui neutralisent l'action de la cholinestérase: les inhibiteurs de la cholinestérase. Chez les personnes atteintes d'Alzheimer, le traitement avec un inhibiteur de la ChE peut stabiliser les fonctions cognitives ainsi que les capacités fonctionnelles en moyenne pendant six mois et ralentir, même au-delà de cette période, la dégradation des facultés mentales. Les améliorations significatives sont néanmoins plutôt rares. Les inhibiteurs de la ChE peuvent par ailleurs atténuer les troubles neuropsychiatriques tels que l'apathie ou l'agitation. Ils ont ainsi un effet positif avéré sur la qualité de vie de nombreux malades Alzheimer et leurs proches.

### Trois substances actives

Les inhibiteurs de la ChE existent sous forme de trois substances actives: le donépézil [Aricept®], la rivastigmine [Exelon®] et la galantamine [Reminyl®] (entre parenthèses les noms des médicaments originaux). Désormais, des médicaments génériques sont également disponibles. L'effet et la tolérance de chaque substance varient d'un individu à l'autre et ne sont pas prévisibles. Si nécessaire, l'effet souhaité ou une

meilleure tolérance sera peut-être obtenu en passant à l'un des autres médicaments disponibles.

### **Prescription d'inhibiteurs de la cholinestérase**

Le médecin peut prescrire un inhibiteur de la ChE pour traiter une maladie d'Alzheimer à un stade léger à modéré. L'assurance maladie de base couvre ce traitement pour autant que le test cognitif MMSE (Mini Mental State Examination) présente un résultat d'au moins 10 points (sur 30). La substance rivastigmine (Exelon®) est également prescrite et remboursée pour le traitement de la démence de type Parkinson. Certaines études semblent attester que les inhibiteurs de la ChE agissent aussi en cas de maladie d'Alzheimer à un stade avancé, de démence vasculaire et de démence à corps de Lewy. Ils ne sont cependant pas admis pour ces indications en Suisse, en d'autres termes: ils ne sont prescrits qu'exceptionnellement (prescription hors indication, dite « off-label-use »), ce qui requiert une demande formelle du médecin à l'assurance-maladie afin d'obtenir la prise en charge du médicament.

### **Traitement avec des inhibiteurs de la cholinestérase**

Le traitement initial avec des inhibiteurs de la ChE doit commencer le plus tôt possible, donc dès qu'il y a une forte probabilité qu'il s'agisse d'Alzheimer ou que le diagnostic de la maladie a été posé. Pour que le médicament soit pris en charge par l'assurance, le médecin effectue un test cognitif MMSE au début du traitement, au bout de trois mois puis tous les six mois. On conclut à l'efficacité du médicament si les capacités cérébrales du malade ou encore son autonomie dans la vie quotidienne, son comportement ou son humeur se stabilisent ou s'améliorent. Ce contrôle d'efficacité s'établit sur la base des informations fournies par le patient lui-même, ses proches aidants et les professionnels impliqués. Si le médicament ne produit pas l'effet escompté, le patient, les proches et le médecin peuvent convenir de faire un essai avec un autre inhibiteur de la ChE.

Le traitement avec un inhibiteur de la ChE se fait toujours avec la dose la plus forte tolérée par le

patient. Il convient de discontinuer le traitement ou de le remplacer par un traitement à la mémantine une fois que le résultat du test MMSE est inférieur à 10 points.

### **Effets secondaires des inhibiteurs de la ChE**

Seuls ou associés à d'autres médicaments, les inhibiteurs de la ChE peuvent avoir des effets indésirables ou aggraver d'autres maladies présentes. C'est pourquoi le médecin traitant doit être informé avant le début du traitement des autres affections dont souffre le patient et de tous les médicaments qui lui sont administrés. Il s'agit en particulier d'éviter la prise de médicaments qui annulent ou diminuent l'effet des inhibiteurs de la ChE (médicaments à effet anticholinergique ou antimuscarinique). En présence de certaines autres maladies, le médecin préférera éviter un traitement par inhibiteurs de la ChE.

En général, les inhibiteurs de la ChE sont bien tolérés. Leurs principaux effets secondaires sont: nausées, vomissements, diarrhées et perte d'appétit. Ils apparaissent surtout en début de traitement et tendent à disparaître avec le temps. Parmi les effets plus rares figurent un ralentissement du rythme cardiaque, un collapsus cardio-vasculaire, des chutes ou une incontinence. L'augmentation par paliers du dosage du médicament permet d'atténuer les effets indésirables.

## **Mémantine**

### **Mode d'action de la mémantine**

La mémantine est une substance qui agit sur un autre déséquilibre chimique cérébral observé lors de démence. Dans ce cas, le neurotransmetteur impliqué est le glutamate dont il s'agit de neutraliser l'effet nocif pour le cerveau.

Le cerveau a besoin de glutamate pour certaines fonctions centrales. Or, dans la maladie d'Alzheimer, les neurones malades libèrent trop de glutamate dans le cerveau. Il va se fixer sur les récepteurs d'autres neurones qu'il va stimuler constamment, ce qui les affaiblit et finit par les détruire. Lorsque les neurones surstimulés ne parviennent plus à reconnaître les signaux d'information et d'apprentissage

normaux, les performances du cerveau fléchissent. La mémantine intervient dans ce processus en bloquant les récepteurs afin de ménager les neurones. Un traitement à la mémantine permet, en cas de maladie d'Alzheimer, de stabiliser pendant quelque temps les fonctions cérébrales et la capacité d'exécuter les activités de la vie quotidienne. De plus, la mémantine atténue les troubles du comportement liés à la démence, tels que l'agitation, le besoin de bouger, l'agressivité et les délires. La mémantine peut ainsi faciliter le quotidien des malades, de leurs proches soignants et des professionnels impliqués. Elle peut à ce titre rendre superflue l'administration d'autres médicaments (antipsychotiques) aux effets secondaires importants.

#### **Prescription de mémantine**

En Suisse, la substance active mémantine est commercialisée sous la forme des deux médicaments Axura® et Ebixa®. Depuis peu, des génériques sont également disponibles. La mémantine se prescrit en cas de maladie d'Alzheimer modérée à sévère. L'assurance maladie de base rembourse ce traitement tant que le résultat du test cognitif MMSE se situe entre 19 et 3 points. La mémantine n'est par contre pas homologuée pour traiter d'autres formes de démence. Le traitement à la mémantine fait souvent suite à un traitement avec un inhibiteur de la cholinestérase. Il se poursuit en général aussi longtemps qu'un effet positif sur les capacités cognitives, l'autonomie dans les actes du quotidien ou le comportement puisse s'observer.

#### **Effets secondaires de la mémantine**

Comme la plupart des médicaments, la mémantine peut avoir des effets secondaires, des interactions avec d'autres médicaments ou encore aggraver d'autres maladies. Avant le début du traitement, le médecin traitant doit donc être informé en détail sur les éventuelles autres maladies du patient et sur la liste complète des médicaments qu'il prend.

En général, la mémantine est bien tolérée. Parmi ses effets secondaires figurent: les maux de tête, la somnolence, la constipation, les vertiges et l'hyper-

tension. Ces effets secondaires apparaissent surtout en début de traitement et disparaissent souvent par la suite. L'augmentation du dosage se fait par paliers afin de minimiser les effets indésirables du traitement.

## **Extrait de ginkgo**

L'extrait de ginkgo est une substance active d'origine végétale obtenue à partir des feuilles de l'arbre Ginkgo biloba. Il favorise l'irrigation sanguine, raison pour laquelle il est prescrit aux personnes âgées souffrant de manque de concentration, de troubles de la mémoire, de vertiges et de fatigue.

L'extrait de ginkgo s'emploie aussi pour traiter les symptômes cognitifs, psychiques et comportementaux de la maladie d'Alzheimer. En Suisse, les médicaments fabriqués à partir d'extrait standardisé de ginkgo peuvent être prescrits sur ordonnance à tous les stades de la maladie en étant remboursés par les assurances maladie. Les marques suivantes en font partie: Symfona®, Tebokan®, Rezirkane® et Ginkgo Sandoz®.

Selon les connaissances actuelles, l'extrait de ginkgo a peu d'effets secondaires. Il peut entraîner des maux de tête et des nausées, voire dans de rares cas des hémorragies. Une grande prudence est de mise en cas de traitement simultané par anticoagulants.

## **Autres informations et conseils utiles**

#### **La prescription simultanée d'un inhibiteur de la ChE et de la mémantine est-elle possible ?**

Il a pu être démontré dans plusieurs études que la combinaison d'un inhibiteur de la ChE et de la mémantine permet de renforcer l'efficacité du traitement. Cette thérapie est déjà appliquée et dûment homologuée dans plusieurs pays d'Europe et d'Amérique. En Suisse, il n'y a pas d'homologation à ce jour. Au stade modéré de la maladie (MMSE 10 - 20), le médecin peut prescrire ce traitement combiné «off-label» (hors indication officielle), mais l'assu-

rance de base ne rembourse généralement que l'une des deux substances.

### **Quand faut-il terminer le traitement médicamenteux ?**

Les caisses maladie exigent un contrôle régulier de l'efficacité des médicaments procognitifs, à savoir au début du traitement, après trois mois et ensuite tous les six mois. Le médecin évaluera, par ex. au moyen du test MMSE, si l'autonomie dans les activités quotidiennes, le comportement et l'humeur du patient se sont améliorés ou stabilisés. Il prend en compte les observations détaillées et l'avis du malade, des proches et/ou des soignants professionnels sur l'efficacité du traitement. Si le traitement n'a (plus) aucun effet positif sur les capacités cognitives et fonctionnelles ni sur le comportement du malade, ou si le nombre de points requis du test MMSE n'est pas atteint, le traitement médicamenteux est généralement arrêté. Le séjour dans un home n'est par contre nullement une raison d'arrêter le traitement.

### **Que faut-il savoir sur la prise du médicament ?**

Il y a lieu de suivre les instructions du médecin quant à la prise de médicaments. D'une façon générale, pour qu'ils agissent, les médicaments procognitifs doivent être pris sans interruption sur une période prolongée et toujours au même moment de la journée. Le dosage ne doit pas être modifié sans en référer au médecin. Si on oublie une prise du médicament, il faut attendre la prochaine prise prévue et prendre la dose normale – il ne faut donc pas prendre deux doses en une fois. Si le médicament n'est pas pris pendant plus de trois jours d'affilée, il convient de discuter la suite avec le médecin.

Il est déterminant que les instructions de prise des médicaments procognitifs soient correctement suivies. Les proches ou les soignants, ou pour les personnes vivant seules les soins à domicile, doivent impérativement superviser la prise du médicament. Le semainier est une aide très pratique: il facilite le contrôle et assure la régularité de la prise des médicaments. Attention: en cas de surdosage, il faut immédiatement contacter le médecin ou Tox Info Suisse.

Le médicament Exelon® est disponible en comprimés, en solution buvable ainsi que sous forme de patch à coller sur la peau et à changer chaque jour. Par rapport à la forme orale, le patch a plusieurs avantages: en diffusant la substance active dans le corps en passant par la peau, il assure une concentration plus régulière de la substance active dans le sang et il ménage l'estomac et l'intestin. Il peut être une bonne alternative pour les malades qui ont de la peine à avaler des médicaments ou qui s'y refusent. Comme pour les préparations orales, les soignants, proches ou professionnels, doivent veiller à la bonne utilisation du patch: il doit être changé toutes les 24 heures et il est impératif d'enlever l'ancien patch avant d'en mettre un nouveau pour éviter tout risque de surdosage.

L'Aricept® est également disponible sous la forme de comprimé orodispersible qui fond dans la bouche et s'absorbe sans avaler. Les médicaments à base de mémantine sont disponibles sous forme de comprimés et de gouttes.

### **Informations complémentaires**

Si vous suspectez une intoxication: [toxinfo.ch](http://toxinfo.ch)

Tox Info Suisse: tél.145 (appel d'urgence 24h / 24)

Vous avez besoin d'un conseil personnalisé et adapté à votre situation individuelle ?

Les conseillères spécialisées du Téléphone Alzheimer répondent à toutes vos questions touchant à la démence.

**Téléphone Alzheimer : 058 058 80 00**

**lundi à vendredi : 8–12 h et 13.30–17 h**

Les 21 sections cantonales d'Alzheimer Suisse sont là pour vous dans votre région. Pour nous contacter: [alz.ch](http://alz.ch).

### **Impressum**

Rédaction et editrice:

Alzheimer Suisse

Conseil scientifique:

D<sup>r</sup> méd. Stephan Eyer, médecine interne, gériatrie

Prof. D<sup>r</sup> méd. Reto W. Kressig, médecine interne, gériatrie

D<sup>r</sup> méd. Andreas Studer, psychiatrie de l'âge avancé