
Maladie d'Alzheimer au stade avancé : approche clinique

La prévalence de la maladie d'Alzheimer (MA) augmente avec le vieillissement de la population canadienne, et atteindra progressivement des niveaux sans précédents. Le nombre croissant de patients en phase avancée de la maladie est particulièrement préoccupant. Le Dr Feldman et le Dr Qadi nous offrent ici un exposé de synthèse sur la MA avancée, qui va de l'ampleur du problème aux options thérapeutiques en passant par les caractéristiques cliniques.

Howard Feldman, M.D., FRCPC et Najeeb Qadi, M.D.

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative, qui progresse classiquement de l'atteinte mnésique du stade léger vers la détérioration de nombreux domaines cognitifs, accompagnée de perte d'autonomie et d'importants symptômes psychocomportementaux, caractéristiques du stade le plus avancé. En l'absence de marqueurs biologiques ou neuroradiologiques des divers stades de la MA, les cliniciens doivent se baser sur les symptômes cliniques, à partir desquels ont été créées des échelles de stadification.

La figure 1 illustre la progression des symptômes à travers les différents stades de la MA. Il faut souligner que les stades les plus avancés représentent environ 50 % de la prévalence de

Le Dr Feldman est professeur de médecine à l'Université de Colombie Britannique, où il dirige le Département de neurologie ainsi que la *Clinic for Alzheimer's Disease and Related Disorders*.

Le Dr Qadi est boursier en clinique au Département de neurologie et à la Clinique d'Alzheimer de l'Université de Colombie Britannique à Vancouver.

la maladie¹, laquelle est associée à des coûts importants, estimés à plus de 3,9 milliards de dollars en 1994. La figure 2 illustre comment les coûts liés à la maladie augmentent avec la gravité de l'atteinte. On estime que les coûts/année/patient de la MA avancée dépassent de 11 070 \$ ceux de la MA modérée, et de 27 343 \$ ceux de la MA légère². La principale cause de cette augmentation est le coût de l'institutionnalisation des patients (2,18 milliards de dollars). Les dépenses liées au diagnostic (13,5 millions de dollars) et à la pharmacothérapie (60 millions de dollars) constituent d'autres éléments contributifs moindres de cette augmentation. Toutefois, cette estimation du coût de la pharmacothérapie date d'avant l'introduction du traitement symptomatique par les inhibiteurs de la cholinestérase et la mémantine³. Jusqu'à très récemment, malgré l'importance du problème de la MA avancée, on a accordé assez peu d'attention aux détails de l'évaluation et du traitement.

Caractéristiques cliniques

Sur le plan cognitif, on constate que tous les domaines ou presque sont atteints dans la MA avancée. Le

MMSE⁴ (*Mini Mental Status Examination*), largement utilisé, manque toutefois de sensibilité et de fiabilité au stade avancé (MMSE < 10). On a donc élaboré d'autres instruments de mesure des fonctions cognitives, plus fiables en pratique clinique. Ils comprennent le SIB⁵ (*Severe Impairment Battery*), le M-OSPD⁶ (*Modified Ordinal Scales of Psychological Development*) et le TSI⁷ (*Test for Severe Impairment*). Le SIB est l'échelle la plus fréquemment utilisée, particulièrement dans le cadre d'études cliniques.

Sur le plan du déficit mnésique, dans la MA avancée, on constate que même lorsque la mémoire explicite et la mémoire épisodique sont très affectées, la mémoire implicite peut être quasi intacte. Par exemple, des patients qui ignorent le jour et l'heure et n'ont aucun souvenir de la veille savent encore fort bien s'ils aiment ou n'aiment pas telle ou telle personne. L'amorçage perceptuel peut également être intact, et certains patients sont remarquablement habiles à trouver la sortie pour faire une fugue⁸.

Sur le plan du langage, on retrouve classiquement une diminution très importante de l'aisance verbale et de la compréhension, ainsi qu'une

augmentation progressive des paraphrases. Au stade le plus avancé de la maladie, la parole est souvent réduite à l'écholalie, aux propos stéréotypés et aux cris, mais le mutisme demeure rare, même dans les cas les plus avancés⁸.

Sur le plan des fonctions exécutives, il ne reste que des vestiges des facultés de raisonnement et de résolution de problèmes ce qui signifie, en définitive, perte totale d'autonomie et passage aux soins à temps plein.

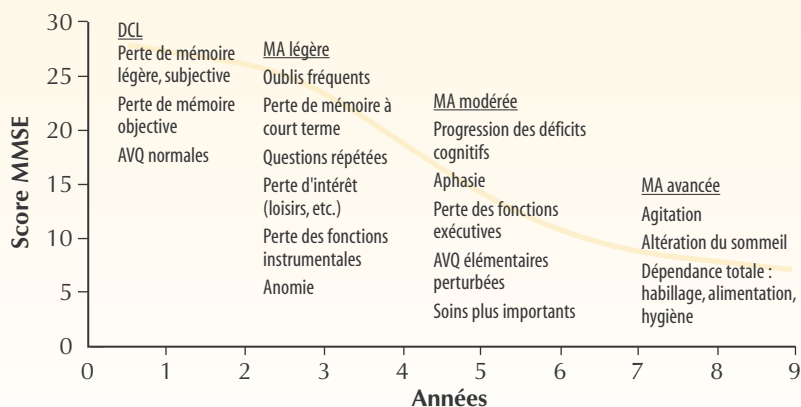
Stades de la maladie d'Alzheimer

Pour bien communiquer avec les familles, il est important de les familiariser avec les stades de la MA afin qu'elles sachent à quoi s'attendre. Le tableau 1 donne une idée globale des stades de la maladie, du début au stade le plus avancé.

Les échelles GDS⁹ (*Global Deterioration Scale*) et CDR¹⁰ (*Clinical Dementia Rating*) fournissent une évaluation multidimensionnelle de la cognition, du fonctionnement et du comportement, ce qui permet de préciser globalement le stade de la maladie. L'échelle GDS comprend 7 stades, les stades 6 et 7 correspondant à la MA avancée. Les patients au stade 6 n'ont aucun souvenir des événements récents et requièrent une assistance importante dans toutes les activités de la vie quotidienne (AVQ). Ils présentent également des troubles du comportement, de l'agitation et de l'anxiété. Au stade 7, la perte du langage est presque complète, les patients sont alités et incontinents. L'échelle GDS est d'emploi facile, et on l'utilise couramment dans de nombreux contextes de soins, dont les centres de soins prolongés. De même, l'échelle CDR est un outil global d'évaluation de la sévérité qui, au moyen d'une entrevue partiellement

Figure 1

Progression des symptômes dans la maladie d'Alzheimer

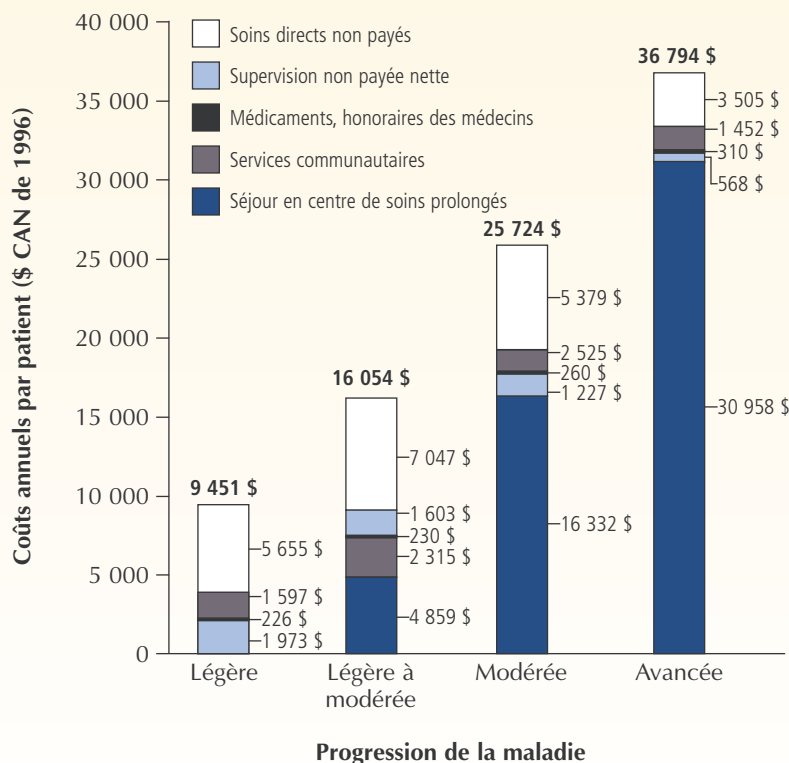


DCL : déficience cognitive légère
AVQ : activités de la vie quotidienne

Reproduit avec l'autorisation de : Feldman HH, Woodward M. *Neurology* 2005; 65:S10-S17.

Figure 2

Coûts en fonction du stade de la maladie d'Alzheimer



Reproduit avec l'autorisation de : Hux M, et coll. *Can Med Assoc J* 1998; 159(5):457-65. Copyright © 1998 CMA Media Inc.

structurée, permet d'évaluer trois domaines cognitifs (mémoire, orientation, jugement/résolution de problèmes) et trois domaines non cognitifs

(vie communautaire, maison et loisirs, soins personnels). Le degré global de sévérité s'établit à partir des scores obtenus dans chaque domaine, un

Tableau 1

Stades de la MA : échelles GDS (*Global Deterioration Scale*) et CDR (*Clinical Dementia Rating*)

Diagnostic clinique	Début de MA ou ? MA	MA légère	MA modérée	MA avancée	MA très avancée	
Stade CDR	0,5	1	2	3	4,5	
Stade GDS	3	4	5	6	7	
MMSE	29	26	15	10	0	
Années	0	7	9	10,5	13	19

Reproduit avec l'autorisation de : Feldman HH, Woodward M. *Neurology* 2005; 65:S10-S17.

résultat final de 3 ou de 4 représentant une démence avancée. Cette échelle requiert une entrevue pouvant durer jusqu'à 45 minutes. Elle peut être utile lors de l'arrivée en centre de soins prolongés, mais elle est plus complexe que l'échelle GDS et on l'utilisera rarement de façon répétée. Elle s'applique moins bien dans le contexte clinique que l'échelle GDS.

Autres problèmes importants

La maladie d'Alzheimer avancée s'accompagne d'un ensemble de problèmes importants, particulièrement en relation avec le poids et l'alimentation des patients. Il existe une relation clairement établie entre le risque de mortalité et la malnutrition dans la MA avancée, la perte de poids étant corrélée au déclin cognitif et fonctionnel ainsi qu'à l'aggravation des symptômes neuropsychiatriques. L'évaluation nutritionnelle en MA avancée peut être effectuée là où réside le patient au moyen d'instruments tels que le MNA¹¹ (*Mini Nutritional Assessment*).

Les troubles moteurs et la difficulté à marcher dans la MA avancée contribuent de façon significative au déclin fonctionnel. Trois ans après le diagnostic, on estime que 50 % des patients atteints de MA ont des difficultés à la marche¹². De 30 % à 60 % présentent des symptômes extrapyramidaux, dont : bradykinésie,

démarche anormale et parkinsonisme¹³⁻¹⁵. On constate également une fréquence augmentée d'apraxie à la marche chez les patients atteints de MA avancée, que l'on attribue à la détérioration progressive du fonctionnement du lobe frontal¹⁶. Cette apraxie comprend un ensemble d'atteintes de la motricité du tronc et des membres, ainsi que des anomalies des réflexes posturaux, une perte d'équilibre, de la dyskinésie et des troubles locomoteurs.

Dans la démence avancée, plus du tiers des patients font des chutes¹⁷. Plus les patients ont de troubles moteurs, plus ils sont confinés au lit, plus les contractures apparaissent¹⁸. Des myoclonies peuvent apparaître dans les cas avancés, parfois en période de délire¹⁹.

La MA avancée s'accompagne souvent d'incontinence urinaire et fécale, dont l'apparition déclenche souvent l'institutionnalisation du patient²⁰. Notons que l'utilisation de cholinergiques peut exacerber l'incontinence, et qu'il faut par ailleurs soigneusement éviter de prescrire des anticholinergiques pour traiter l'incontinence urinaire.

La MA avancée peut également être associée à une foule d'autres problèmes, comme les plaies de lit, les contractures des membres, et des douleurs qui peuvent se révéler très difficiles à évaluer et à traiter²¹.

Traitement de la MA avancée

Il existe actuellement deux classes de médicaments possédant une efficacité démontrée dans le traitement de la MA modérée et avancée : les antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA, représentés par la mémantine, et les inhibiteurs de la cholinestérase, représentés par le donépézil, la galantamine et la rivastigmine.

La recherche a identifié le glutamate comme molécule essentielle à la formation de la mémoire et à la synaptogénèse. L'utilité de la mémantine dans la MA provient de sa capacité d'inhiber la stimulation pathologique du récepteur NMDA sans en bloquer la stimulation physiologique. Cette double propriété permettrait de diminuer les effets d'une stimulation glutamatergique excessive et les dommages neuronaux liés au calcium durant le parcours neurodégénératif de la MA, tout en préservant les fonctions cognitives.

L'acétylcholine est également un neurotransmetteur excitateur important pour la cognition et la mémoire. La détérioration des neurones cholinergiques dans la MA est bien documentée, particulièrement en phase avancée. Les inhibiteurs de la cholinestérase (ICHÉ), en empêchant l'action de l'enzyme acétylcholinestérase, permettent à l'acétylcholine de demeurer active dans les synapses du SNC, facilitant la transmission de l'influx nerveux.

Dans le cadre de cet exposé de synthèse, nous restreindrons notre discussion du traitement aux médicaments déjà mentionnés, et nous n'aborderons pas le traitement spécifique des symptômes psychocomportementaux. La dose, la fréquence et l'augmentation graduelle de la posologie des médicaments figurent dans le tableau 2.

La mémantine. Actuellement, la mémantine est le seul médicament ayant obtenu une approbation conditionnelle au Canada dans le traitement de la MA modérée à avancée, à la suite de deux essais cliniques randomisés contre placebo en monothérapie et d'un essai en association avec le donépézil.

La première étude contre placebo en monothérapie, d'une durée de 12 semaines, a été menée auprès de 151 patients institutionnalisés présentant soit une MA, soit une démence vasculaire (DV), et dont les scores initiaux au MMSE étaient inférieurs à 10. Une réponse positive, telle qu'évaluée globalement par un clinicien (échelle CGI-C), fut constatée chez 73 % des patients traités à la mémantine, contre 45 % dans le groupe témoin ($p < 0,001$). Les patients traités à la mémantine obtinrent également de meilleurs résultats à l'échelle BGP²¹ (*Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients*; $p = 0,016$). Les résultats étaient similaires que les patients soient atteints de MA ou de DV²².

Ces résultats furent confirmés par une deuxième étude en monothérapie, d'une durée de 28 semaines, menée par Reisberg et coll. auprès de 250 patients atteints de MA modérée à avancée (MMSE entre 3 et 14). Le groupe mémantine obtint de meilleurs résultats aux échelles CGA (*Clinician's Global Assessment*), ADCS-ADLsev (*AD Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory for Severe AD*) et SIB (voir figure 3)²³. Les effets secondaires les plus fréquents dans le groupe mémantine comprenaient : agitation (18 %), incontinence urinaire (11 %), insomnie (10 %), diarrhée (10 %) et infections urinaires (6 %). Dans le groupe placebo, le taux d'agitation atteignit 32 % et le taux d'infection urinaire, 13 %.

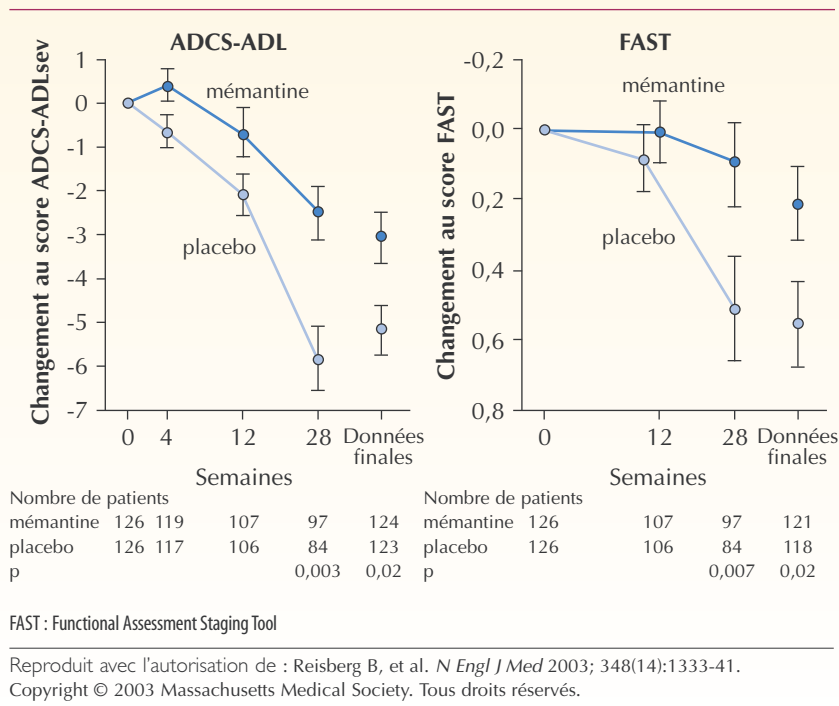
Tableau 2

Doses, fréquence d'administration des médicaments et augmentation progressive de la posologie

Médicament	Dose efficace	Fréquence	Posologie
mémantine	10-20 mg/jour	bid	5 mg die x 1 sem, puis augmenter de 5 mg/sem selon tolérance, maximum 10 mg bid
donépézil	5-10 mg/jour	die	5 mg die x 1 mois, puis augmenter à 10 mg die selon tolérance
rivastigmine	6-12 mg/jour	bid	1,5 mg bid, puis augmenter de 1,5 mg bid aux 2-4 sem selon tolérance, maximum 6 mg bid
galantamine à libération lente	16-24 mg/jour	die	8 mg die, puis augmenter de 8 mg die aux 2-4 sem selon tolérance, maximum 24 mg die

Figure 3

La mémantine dans la MA modérée à avancée

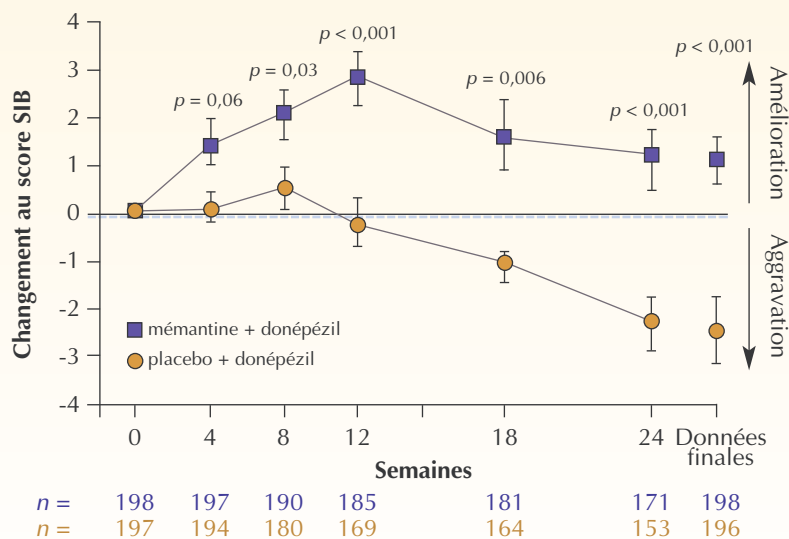


En 2004, une étude porta sur l'association mémantine/donépézil. Elle fut menée auprès de 404 patients atteints de MA modérée à avancée (MMSE entre 5 et 14) qui avaient reçu du donépézil pendant 126-129

semaines en moyenne²⁴. Les patients furent affectés au hasard à deux groupes recevant soit de la mémantine, soit un placebo, en plus du donépézil. Comme l'illustre la figure 4, le groupe placebo présenta une détérioration à

Figure 4

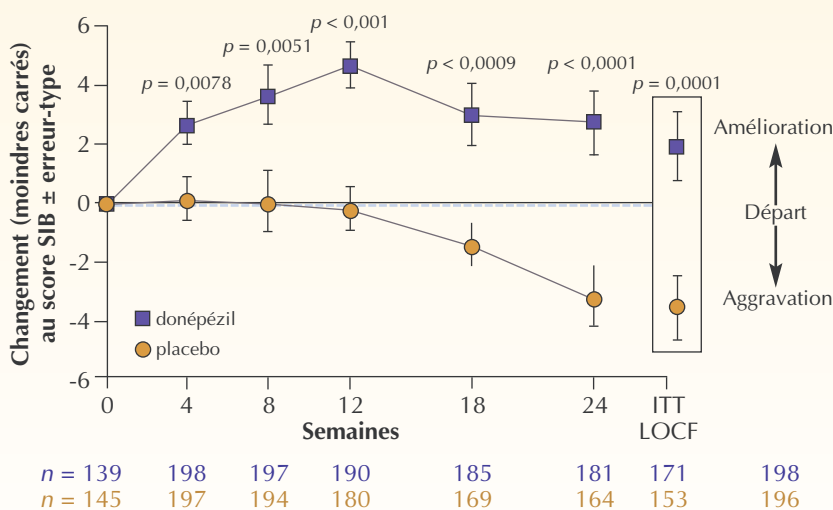
Mémantine + donépézil dans la MA modérée à avancée : échelle SIB



Reproduit avec l'autorisation de : Tariot PN, et al. JAMA 2004; 291(3):317-24. Copyright© (2004), American Medical Association. Tous droits réservés.

Figure 5

Donépézil dans la MA : échelle SIB



ITT LOCF : Intent to Treat – Last Observation Carried Forward.

Reproduit avec l'autorisation de : Feldman H, et al. Neurology 2001; 57(4):613-20.

l'échelle SIB, alors que le groupe mémantine s'améliorait ($p < 0,001$). Le groupe placebo se détériora significativement plus que le groupe mémantine sur le plan des AVQ. De plus, le traitement à la mémantine

résulta en une amélioration globale du fonctionnement (échelle CIBIC+ : *Clinician's Interview-based Impression of Change Plus*)²⁵, des symptômes neuropsychiatriques (échelle NPI : *Neuropsychiatric Inventory*)²⁶, et du

comportement (échelle BGP). Les effets secondaires les plus fréquents de la mémantine dans cette étude comprenaient : agitation, confusion, chutes, syndrome pseudo-grippal, étourdissements et céphalées. Toutefois, le groupe témoin présenta plus d'agitation que le groupe mémantine (11,9 % vs 9,4 %), alors que la confusion (2,0 % vs 7,9 %) et les céphalées (2,5 % vs 6,4 %) furent moins fréquentes dans le groupe témoin que dans le groupe mémantine.

Inhibiteurs de la cholinestérase.

Les trois médicaments de cette classe disponibles au Canada (donépézil, galantamine et rivastigmine) ont également récemment été étudiés dans la MA avancée, particulièrement le donépézil.

Dans un essai randomisé contre placebo, mené chez des patients atteints de MA dont les scores MMSE allaient de 5 à 17, on constata un effet positif du donépézil sur toutes les échelles utilisées, dont CIBIC+, SIB (voir figure 5), MMSE, DAD (*Disability Assessment for Dementia*) et NPI. Le médicament fut généralement bien toléré, les effets secondaires les plus fréquents étant les diarrhées et les céphalées²⁷.

Récemment, un essai mené chez des patients institutionnalisés en Suède (MMSE entre 1 et 10)²⁸ démontra les avantages du donépézil tant sur le plan cognitif que sur celui des AVQ.

Il existe peu d'études comparant deux molécules dans la MA modérée à avancée. Toutefois, récemment, un essai comparatif multicentrique à double insu compara la rivastigmine au donépézil chez 994 patients. Aucune différence ne fut constatée à l'échelle SIB, critère de jugement principal de l'étude. Les effets secondaires les plus importants dans les deux groupes furent la nausée, les vomissements et l'agitation²⁹, sans

différence significative entre les groupes après deux ans. Une seule étude a comparé le donépézil à la galantamine. Le critère de jugement principal utilisé était une échelle d'AVQ, mais aucune différence significative entre les deux molécules ne fut démontrée³⁰.

Il n'existe aucune preuve de la supériorité d'un IChE particulier dans la MA avancée, mais certaines données indiquent que tous sont efficaces.

Conclusion

La MA avancée se caractérise non seulement par une aggravation importante aux plans de la cognition, des symptômes neuropsychiatriques et des AVQ, mais également par une foule d'autres problèmes tels l'incontinence, les troubles de la démarche, les troubles moteurs et les difficultés nutritionnelles. Cet ensemble de problèmes pose un défi de taille aux équipes soignantes qui doivent y faire face.

Des données récentes provenant d'essais cliniques nous indiquent qu'il existe des options de traitement dans la MA avancée. La mémantine et les inhibiteurs de la cholinestérase présentent des avantages démontrés sur un ensemble de symptômes cognitifs et sur le plan des AVQ. Ils représentent les premiers traitements pharmacologiques disponibles à cette étape difficile de la maladie, et sont les bienvenus dans l'arsenal thérapeutique.

Références :

1. Canadian Study of Health and Aging. Patterns of caring for people with dementia in Canada. *Can J Aging* 1994; 13:470-487.
2. Hux M, et al. Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring. *Can Med Assoc J* 1998; 159(5):457-65.
3. Ostbye T, Crosse E. Net economic costs of dementia in Canada. *Can Med Assoc J* 1994; 151(10):1457-64.
4. Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-98.
5. Saxton J, McGonigle-Gibson KL, Swihart AA, et al. Assessment of the severely impaired patient: description and validation of a new neuropsychological test battery. *Psychol Assess* 1990; 2:298-303.
6. Auer S, Reisberg B. Reliability of the Modified Ordinal Scales of Psychological Development (M-OSPD): A Cognitive Assessment Battery For Severe Dementia. *International Psychogeriatrics* 1996; 8(2):225-31.
7. Albert M, Cohen C. The Test for Severe Impairment: An Instrument for the Assessment of Patients with Severe Cognitive Dysfunction. *JAGS* 1992; 40:449-53.
8. Boller F, Verny M, Hugonot-Diener L, et al. Clinical features and assessment of severe dementia: A review. *Eur J Neurol* 2002; 9:125-36.
9. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1136.
10. Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacol Bull* 1988; 24:637-9.
11. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology* 1994; Supplement 2:15-59.
12. Alexander NB, Mollo JM, Giordani B, et al. Maintenance of balance, gait patterns, and obstacle clearance in Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45:908-14.
13. Girling DM, Berrios GE. Extrapyramidal signs, primitive reflexes and frontal lobe function in senile dementia of the Alzheimer type. *Br J Psychiatry* 1990; 157:888-93.
14. Chui HC, Teng EL, Henderson VW, et al. Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1985; 35:1544-50.
15. Mitchell SL. Extrapyramidal features in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1999; 28:401-9.
16. Rossor MN, Tyrrell PJ, Warrington EK, et al. Progressive frontal gait disturbance with atypical Alzheimer's disease and corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:345-52.
17. Camicioli R, Licis L. Motor impairment predicts falls in specialized Alzheimer care units. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2004; 18:214-8.
18. Auer SR, Sclan SG, Yaffee RA, et al. The neglected half of Alzheimer's disease: cognitive and functional concomitants of severe dementia. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:1266-72.
19. Mayeux R, Stern Y, Spanton S. Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: evidence of subgroups. *Neurology* 1985; 35:453-61.
20. O'Donnell BF, Drachman DA, Barnes HJ, et al. Incontinence and troublesome behaviors predict institutionalization in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992; 5:45-52.
21. Baumgarten M, Margolis D, Gruber-Baldini AL, et al. Pressure ulcers and the transition to long-term care. *Adv Skin Wound Care* 2003; 16: 299-304.
22. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(2):135-46.
23. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(14):1333-41.
24. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(3):317-24.
25. Schneider LS, Olin JT, Doody RS, et al. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study: Clinical global impression of change. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(suppl 2):S22-S32.
26. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory. *Neurology* 1994; 44:2308-14.
27. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57(4):613-20.
28. Winblad B, Minthon L, Eriksson S, et al. Efficacy of donepezil on primary end points in a randomized, double-blind placebo-controlled study in severe Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 2005; 17(S2): 238-9.
29. Bullock R, Touchon J, Bergman H, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(8):1317-27.
30. Wilcock G, Howe J, Coles H, et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20(10):777-89.