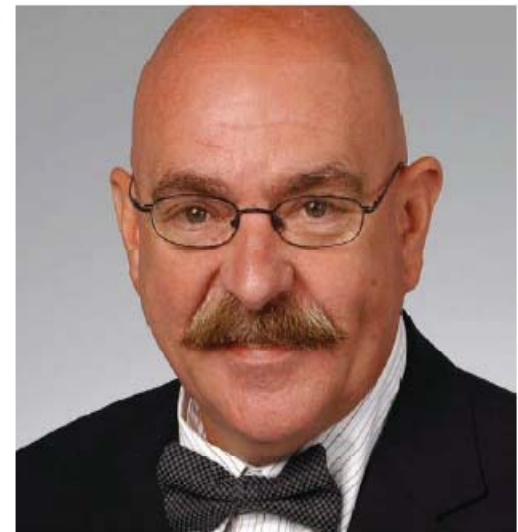


Alzheimer 101

**Colloque provincial sur la maladie d 'Alzheimer
Manoir des Sables, 27 septembre 2010**

- **Guy Lacombe**
 - Professeur titulaire
 - IUGS, U.Sherbrooke
 - Gériatre
 - FRCPC, CSPQ



Déclaration d'intérêts

- Chercheur pharmaco-démence
 - toutes compagnies et molécules
- Aucune dépendance, intérêt financier ni revenu directement ou indirectement lié aux ventes ou rendements financiers des compagnies impliquées ou produits ou programmes présentés

Guy Lacombe

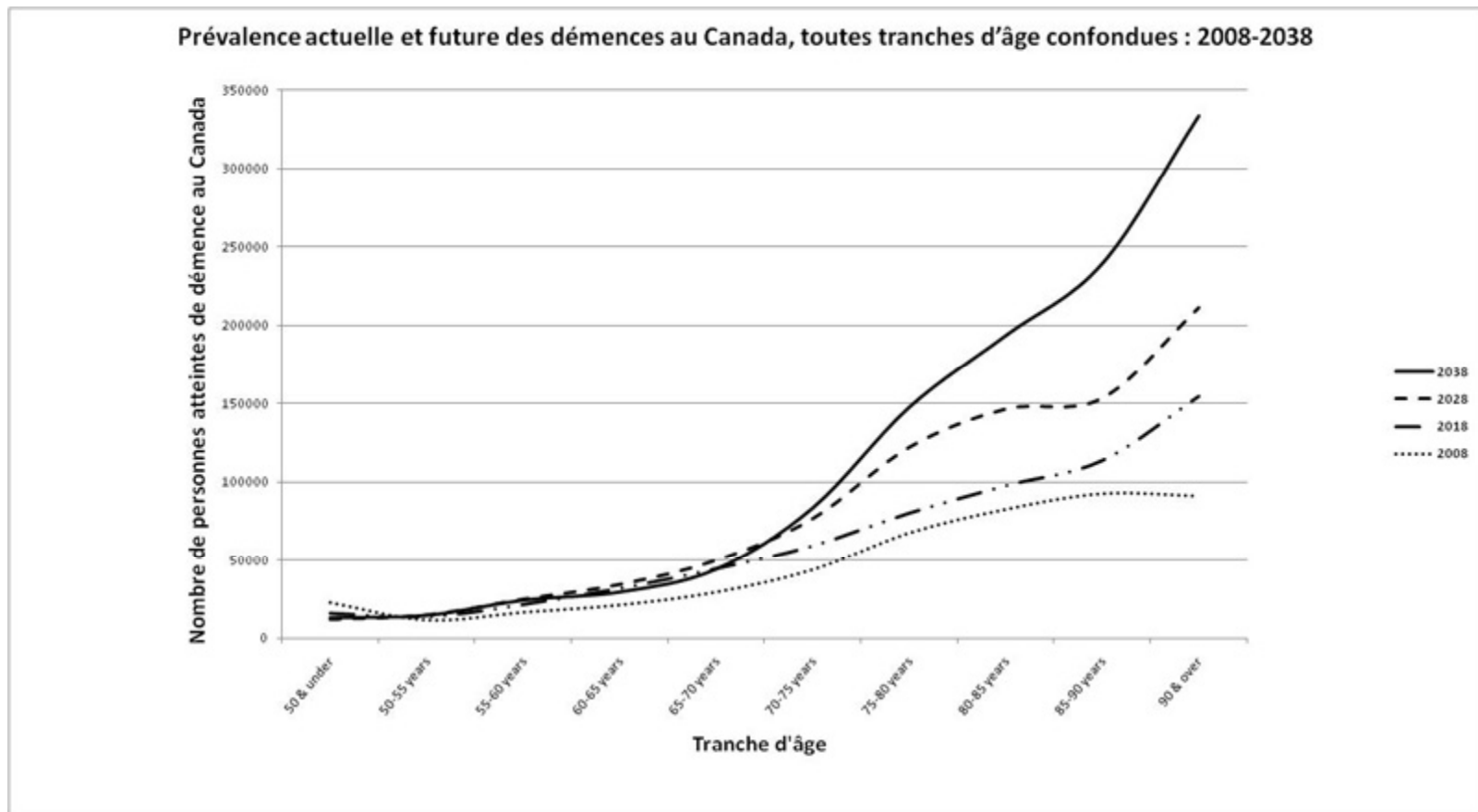
Déclaration d'intérêts

- **Conférencier pour EMC :**
 - *Janssen-Ortho, Novartis, Pfizer, Lundbeck, Merks, Solvay, U. Sherbrooke*
- **Comités aviseurs :**
 - *Janssen-Ortho, Lundbeck, Novartis, Pfizer*
- **Fonds de recherche :**
 - *Janssen-Ortho, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Sanofi*
- **Soutien pour congrès :**
 - *Janssen-Ortho, Pfizer, Novartis,*

Plan

- Maladies dégénératives
- Maladies d'Alzheimer et maladies apparentées
- Traitements symptomatiques
- Préventions
- Prises en charge
- Discussion

Progression de la prévalence



Maladies dégénératives

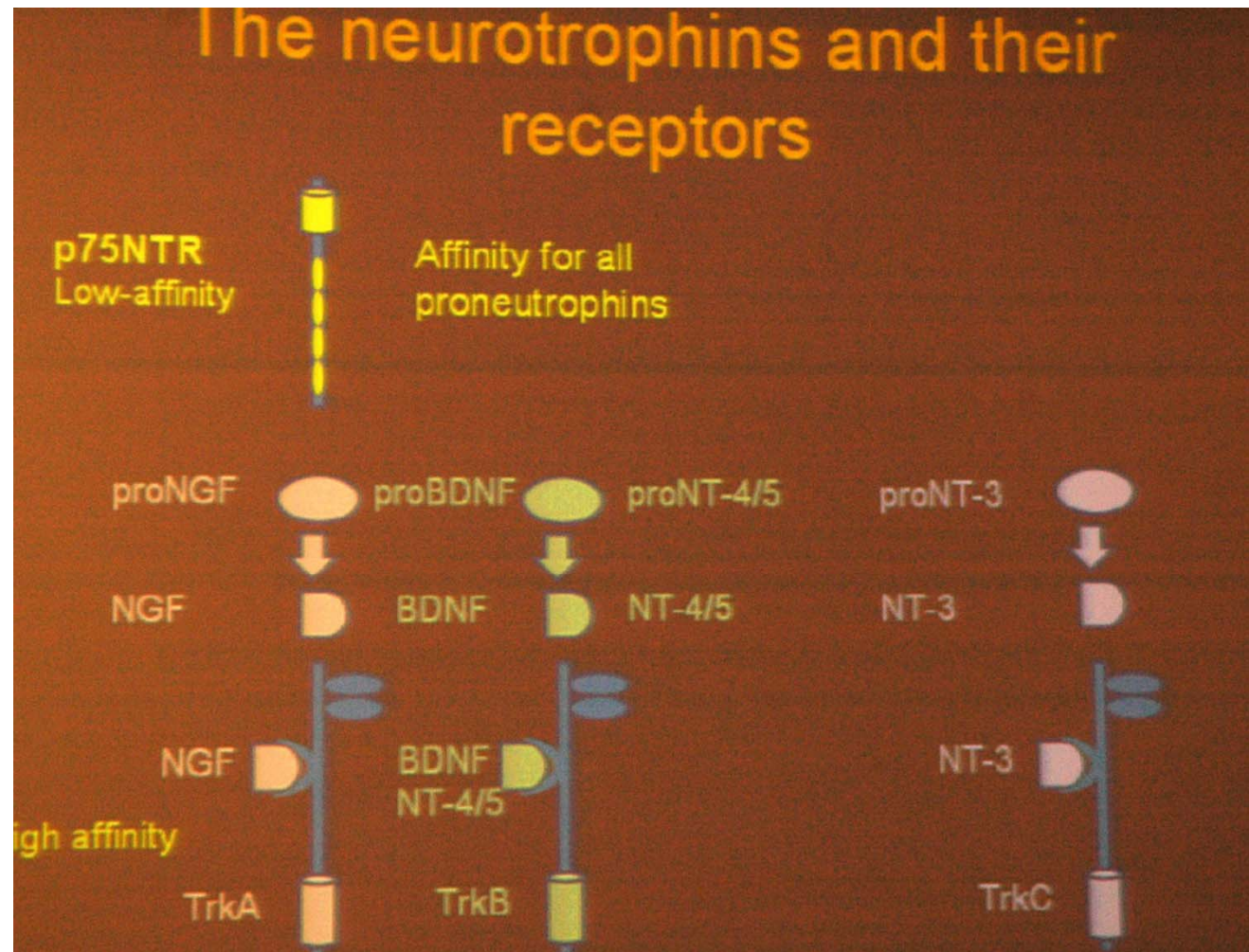
- **Maladie évolutive où, d'une phase à l'autre, on note une augmentation des déficiences et des incapacités de la personne atteinte**
 - En général, un tissu ou organe ou type cellulaire se détériore
 - Pas seulement néoplasique
 - Pas seulement inflammatoire (presque toujours impliqué)

Maladies dégénératives

- Image du vieillissement
 - Accumulation de bris et de non-renouvellement
 - Programmation génétique d'une limite à la vie cellulaire
 - Différences majeures pour certains tissus d'une famille à l'autre
 - Vieillesse différentiel, mes cheveux, votre cœur, ses nerfs ?
 - Majorité des caractéristiques associées au vieillissement
 - Pathologie modifiable, sujette à prévention
 - Exemple du ralentissement de la démarche et cognitif
 - Principalement secondaire à l'Atteinte microvasculaire sous corticale

Société Alzheimer Estrie

Dérèglement des neurotrophines qui guident la plasticité et la réparation du cerveau pour limiter la dégénérescence des cellules du cerveau et mène vers la démence



Congres Athènes octobre 2008

Dément : le mot

- « Dans un acte de démence le forcené..... »
- Démence n'est ni:
 - Fou
 - Possédé
 - Ni.....

Fonctions supérieures

- Base de tous processus cognitifs
 - Mémoire
 - Phasie
 - Praxie
 - Gnosie
 - Gestion des processus ou fonctions exécutives
- Plusieurs types pour chacun
- Localisation

Cerveau organe de la pensée

- Pour simplifier : Exemple pour chacun des lobes
- Lobe frontal
 - Gestion des processus supérieurs
 - Contrôle et inhibition des comportements automatiques
- Lobe temporal
 - Perception compréhension des sons et langage
- Lobe pariétal
 - Perception et compréhension des perceptions tactiles
- Lobe occipital
 - Perception et compréhension visuelles

Cerveau organe de la pensée

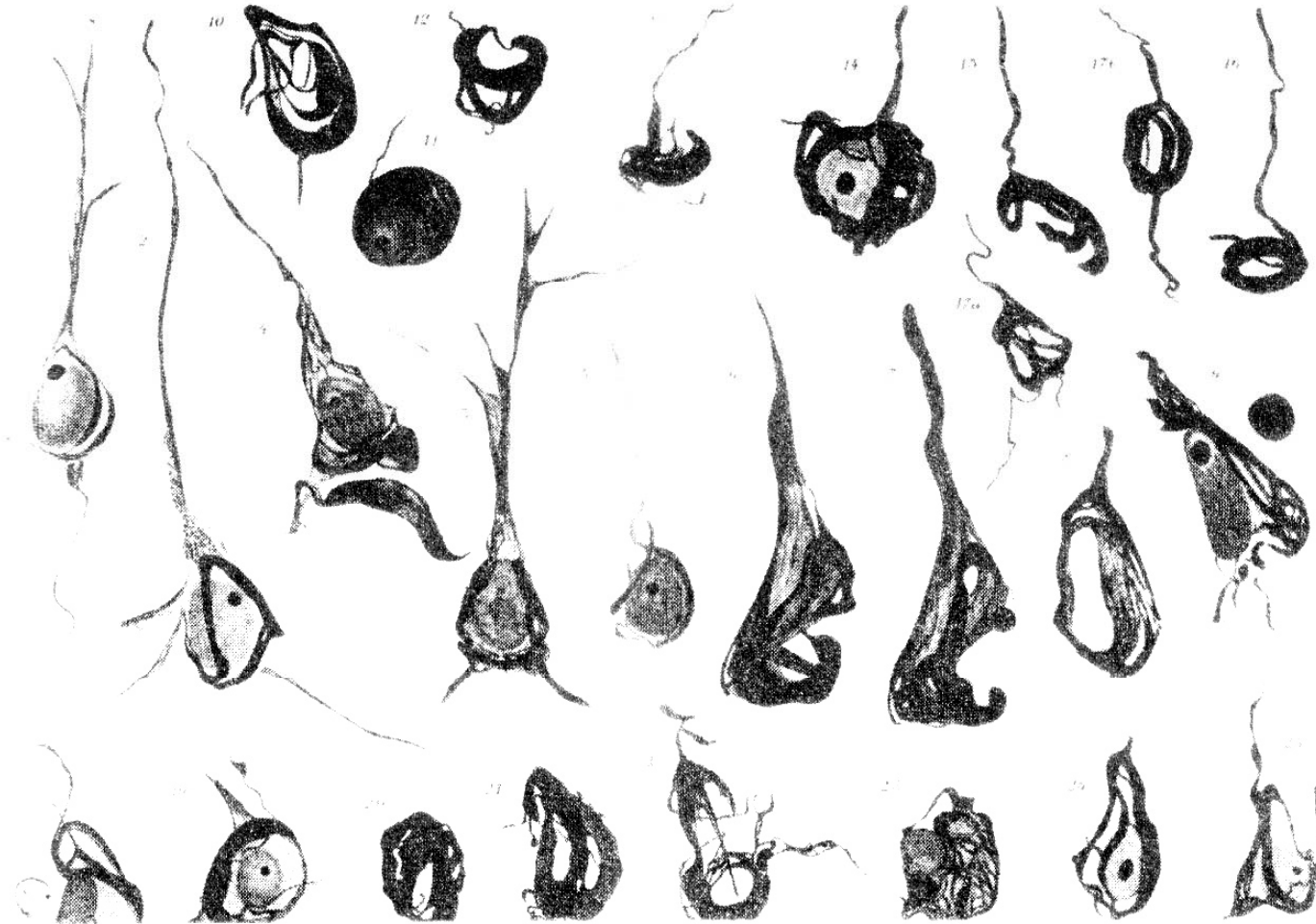
- Éveil et vitesse de pensée
 - Structures sous-corticale
- Structures entorhinales et limbiques
 - Perception et interprétation des odeurs
 - Besoins, pulsions, « drive », etc.
 - Contribution à la mémoire
- Nécessité de relation entre les régions
 - Attention, mémoire, langage, praxie, gnosie

**Maladie d'Alzheimer
et
maladies apparentées**

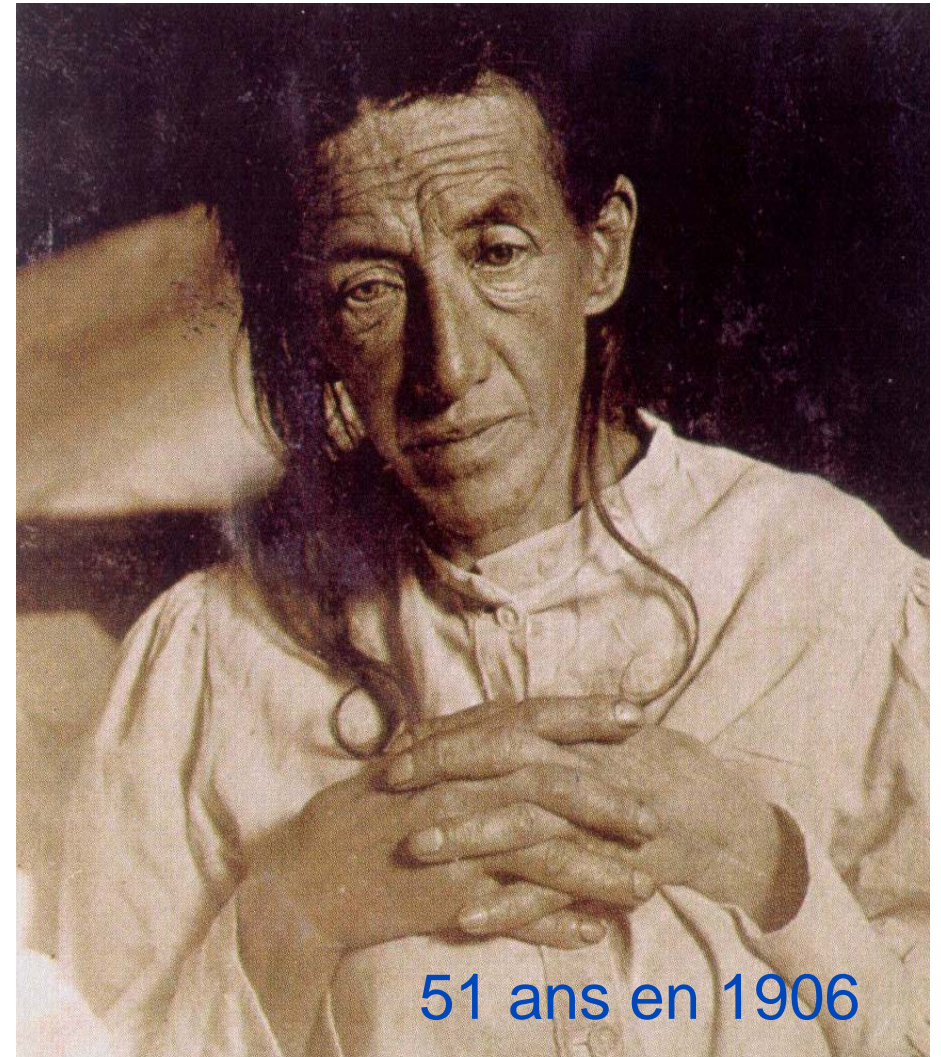
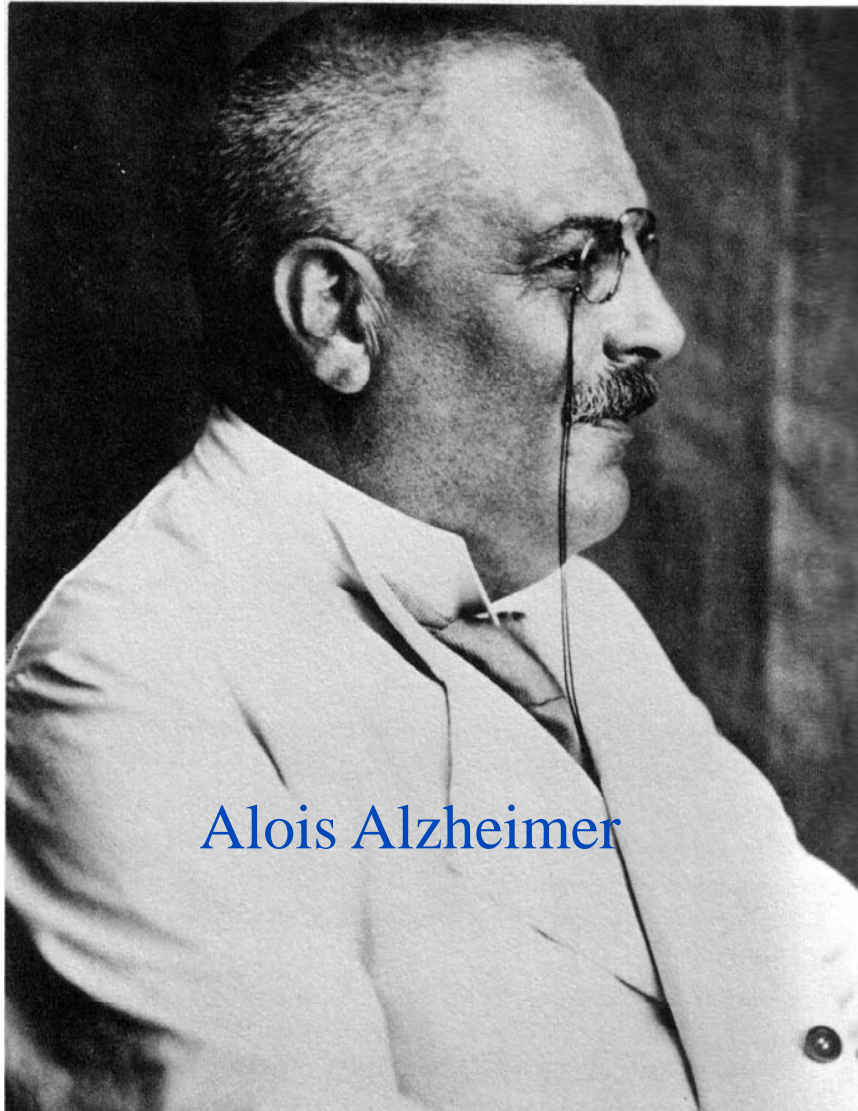
Syndrome

- Syndrome
 - Ensemble de signes et symptômes
 - Regroupe des cliniques comparables
 - Plusieurs maladies possibles
 - Ex. : Démence de type Alzheimer
- Maladie
 - Processus qui cause
 - Ex maladie d'Alzheimer

1906 Enchevêtrements neurofibrillaires



Société Alzheimer Estrie



Reconnaître « la démence »

- **Le groupe du NINCDS-ADRDA définit les critères diagnostiques (McKhann et al 1984)**
- 4e cause de décès, problème de santé avec impact socio-économique majeur
- **Identifier les malades**
 - **De préciser**
 - **Toute démence n'est pas Alzheimer**
 - **Majorité ont une contribution vasculaire**
 - **Plus de 70 syndromes cliniques différents identifiés**

Maladie d'Alzheimer

- La plus fréquente !?!
 - Peut être pas si pure
- Critères DSM-IV suffisants et simples
 - La clinique
 - Bien éprouvés
- La « seule », et ses variantes, pour laquelle il y a indication et approbation pour inhibiteurs AChE (mais évidences pour d'autres démences)

Diagnostic

- Pas de laboratoire définitif
 - ApoE4
 - Protéines Tau
 - AB lipoprotéines
 - EEG
 - CT-Scan
 - Imagerie par résonance magnétique
 - Tomographie Émission Positron

Hydrocéphalie Normotensive

- Anomalie de mouvement
 - Apraxie de la marche
- Triade classique ??
- CT-Scan ou résonance magnétique dynamique !
- Ponction lombaire prédictive de réponse au shunt
- Complications et Leucoaréose, etc.

Démence à corps de Lewy

- Attentionnelles exécutives et visuo-spatiales
- Probable 2/3, Possible 1/3
 - Fluctuation de cognition > éveil
 - Hallucinations visuelles complexes
 - Extra-pyramydal
- Chutes, Syncopes inexpliquées, sensibilité aux neuroleptiques, REM Sleep disorders, délire systématisé, autres hallucinations

(Neurol, 96)

Démences frontales

- Famille du Complexe des Maladies de Pick
- Démences frontales comportementales
- Aphasie primaire progressive
- Démences sémantiques

Démence Parkinsonnienne

- Chronologie
- Analogie dépression
 - Déficits basofrontaux
- Bradypsychie et Hypophonie
- Diminution de l'expression faciale
 - Et dépression

« Pré-démences » = MCI ?

Types	Évoluent vers
MCI amnésique	Maladie d'Alzheimer
MCI Atteinte légère de plusieurs fonctions	Maladie d'Alzheimer Démence vasculaire Vieillessement normal
MCI Atteinte d'une fonction autre que mnésique	D. Frontotemporale Aphasie primaire progressive D.A corps de Lewy Maladie d'Alzheimer Démence vasculaire Démence Parkinson

Maladie d'Alzheimer sans démence

Maladie spécifique

- Critère de Dubois **2007**
 - Atteinte de la mémoire spécifique
 - Marqueur de la pathologie
 - **LCR**
 - Tau
 - AB lipoprotéine
 - PIB positif
 - Atrophie temporale à la résonance magnétique
- Recherche pour retarder de devenir dément

Évolution de la maladie d'Alzheimer

- Diminution de 3 points par an au Folstein en moyenne
- Mais aucun patient ne s'appelle moyenne, et elle change!!!!
 - Déjà évidence de modification-prévention
- Période d'atteinte affective indépendante de la conscience de la maladie

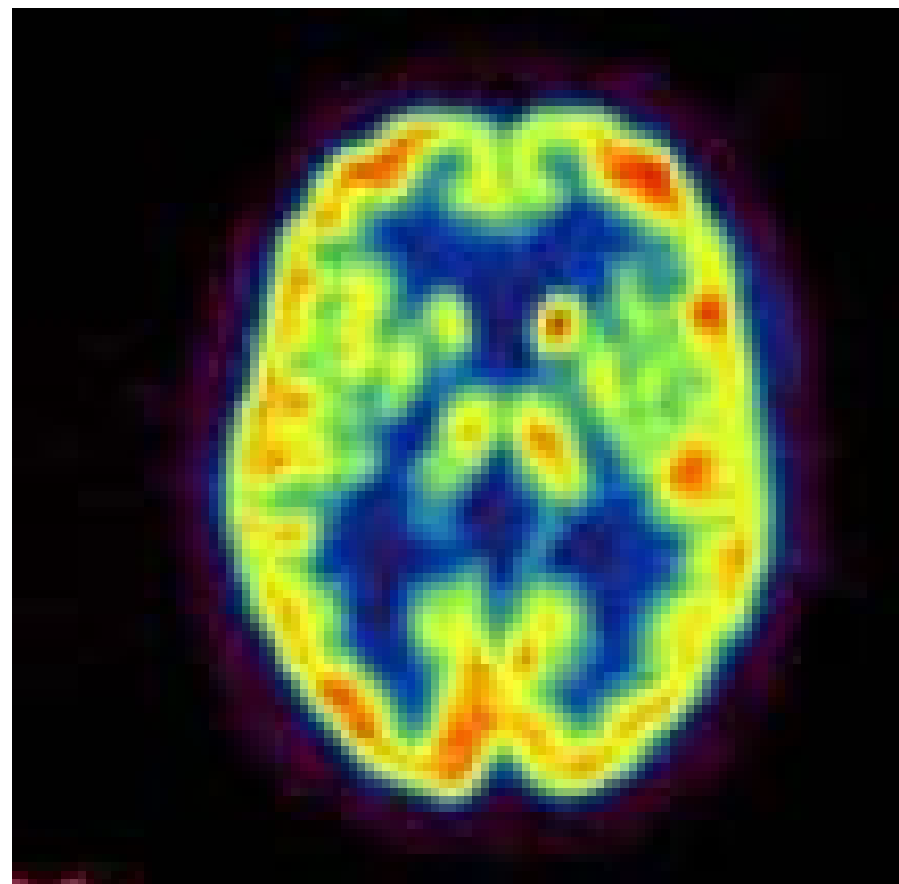
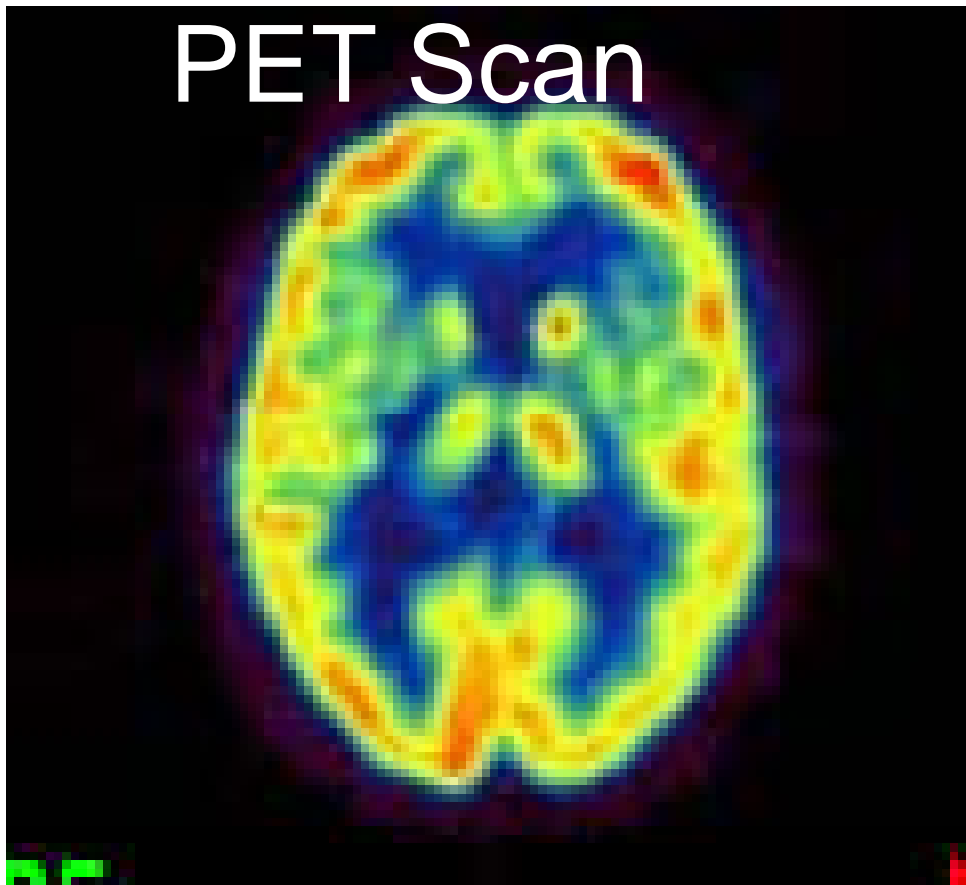
Société Alzheimer Estrie

Rubrique	MA légère (GDS ≤ 3)	MA modérée (GDS 4)	MA plus avancée (GDS 5)
Capacité d'utiliser de l'argent	✓		
Capacité de dire l'heure	✓		
Temps passé en loisirs	✓		
Participation aux finances de la famille		✓	
Capacité de s'habiller convenablement		✓	✓
Oublis		✓	✓
Temps passé à replacer des objets		✓	✓
Capacité d'utiliser le téléphone			✓
Aisance dans différentes situations			✓
Manières appropriées à table			✓

✓ Amélioration significative dans le groupe rivastigmine 6–12 mg/jour vs le groupe placebo, au chapitre des AVQ pertinentes selon le stade de la maladie

Analyse de cas observés - résultats groupés

PET Scan



Noyaux thalamiques et caudés droits

Traitements symptomatiques

Traitement symptomatique

- Trois IAChE différents
 - Tous ont l'indication initiale pour Alzheimer
 - Évidences spécifiques vasculaire, mixte, Lewy et PDD
- Un NMDA, mémentine approuvé
 - Réduit aussi les troubles de comportement
- Phénomènes pharmacologiques
 - expliquent les observations
 - indications spécifiques de traitement
 - retour sur les contributions vasculaires
- Règles des 2/3, changer aussi important que l'arrêt approprié des traitements

Trois Anti-Cholinesthérasiques

	Reminyl	Exelon	Aricept
	Galantamine JansenOrtho	Rivastigmine Novartis	Donépézil Pfizer
InhibitionAChE	Réversible Compétitif	Pseudo- irréversible	Réversible Compatitif
InhibitionBuChE	non	Pseudo- irréversible	non
Effet Nicotinique Allostérique	oui	non	non

Société Alzheimer Estrie

	Reminyl ER	Exelon	Aricept
Métabolisme	Cytochrome P450 2D6 3A4	Conjugaison	Cytochrome P450 2D6 3A4
Demi-Vie Heures	7 h	1,5 h	70 h
Liaison protéique	Peu	oui	oui
Dose	8 à 24 mg Die	Timbre 5-10 mg Die	5 à 10mg Die
Type molécules	Alcaloïdes tertiaires	Carbamate	Pipéridine
Effets secondaires	2% Cardio Diarrhée	0.5 cardio Digestif	2% Cardio Insomnie, crampes

Effets documentés des IAChE

- Retarde l'orientation en institution
- Diminue les problèmes de comportement
- Diminue le temps de soins par le caregiver
 - 1 heure avec Réminyl
- Retarde la détérioration cognitive
 - Équivalent à 18 mois sur 3 ans
- Efficace chez modéré à sévère
 - Aricept et Exelon
- Diminue les coûts directs de santé
 - Déjà avec tacrine

Éléments du consensus canadien 2006 sur le diagnostic et le traitement des démences

Importance de l'accessibilité au
traitement notée dans les
recommandations des différents
rapports

Mémentation/Ebixa

- Remboursé en monothérapie
- Indication pour démence Alzheimer modérée à sévère
- Augmentation de dose de 5mg/jour à 5 mg BID ou 10 mg BID

Autres traitements symptomatiques

- Exemple Cognitif
 - **Entraînement cognitif**
 - Jeu vidéo
 - En développement,
 - **Activité physique**
 - Activation frontale
- Exemple Comportemental
 - Aromathérapie: lavande
 - Manger la nuit????

- Dépression
 - ISRS vs antécédents de réponse à un agent
 - Risque anti-cholinergique vs cognitif
- Comportement
 - IACHÉ ne traitent pas les problèmes aigus
 - Concept neuroleptique vs anti-psychotique
 - Toujours le contrôle comportemental en premier
 - Peu de comportements modifiés par les traitements classiques pharmacologiques
 - 5 sur une trentaine ex. : cries, etc.
 - Toujours chercher une cause telle la douleur, inconfort

Et pourtant du vécu

- Histoires de médication
 - Plainte à l'arrêt d'une étude
 - Efficacité et la règle des 2/3
- Histoires sans médication
 - Et l'effet placebo
 - Medecinae magica
 - Les années d'or de vie de couple
 - Danseurs de Reisberg
- Attentes face à ces traitements

Regards et perceptions

- **Du malade à la personne**
 - **Nous oublions l’histoire de la santé**
 - **La santé n’est pas l’absence de maladie**
 - **Réalisation de soi et de ses potentiels**
 - **Handicapés est il malade?**
 - **Un humain et son histoire**
 - **Qui a perdu**
 - **Qui a vécu son histoire**
 - **Une histoire qui persiste et signe**

Approches et interventions

- Agir intimement avec la personne
 - Rester proche de ses besoins
 - Modalité de communication
 - Se rapprocher de ses demandes
 - Histoire de vie, amour et loisir
 - Le rapprocher de sa valorisation
 - Valoriser les potentiels restants
 - bénévolat encadré
 - pliage
 - le golf ?

Contrôle et réalisation de soi

- **Dément on droit à la santé**
 - Se réaliser
 - Connaître le diagnostic
 - Assez tôt pour décider soi-même
 - ou participer du moins
 - Tracer les limites avec dignité
 - si je refuse de manger, etc. je voudrais..
 - Si je ne peux... je voudrais que Louise...
 - Nécessite du support professionnel compétent
 - Connaître la maladie, poser des objectifs réalisables

Société Alzheimer Estrie

- **Renouveau des activités**
 - **Recommandations canadiennes**
 - Rôle important de support et information
 - Information personnalisée, site WEB et bulletin
 - Accompagnement
 - Levée de fonds pour support communautaire direct et intervention
 - Implication d'activité de nos jeunes
 - Encan d'art, golf et volley-ball
 - Devenez membres

Préventions

Prévention ?



Facteurs de risque

- Âge
- Hypertension
- Diabète
- Tabagisme
- Fibrillation auriculaire
- Scolarisation
- Traumatisme crânien
- Syndrome de Down
- Exposition à des substances chimiques
- Antécédents familiaux

Prévention primaire

- Modifier les facteurs de risque
- Certains non modifiables
 - Famille
 - Âge
- Mais plusieurs modifiables
 - Surtout cardio-vasculaires et métaboliques
 - Dès l'âge moyen
 - Études suédoises
 - Métabolique et diète méditerranéenne et vin
 - Exercice physique et mental
 - Encore évident chez les plus vieux

Prévention primaire

- Le contrôle de l'hypertension diminue la démence de 50 %, autant vasculaire que Alzheimer dans l'étude **SYST-EUR** (bloqueur calcique)
- Pas évidence d'efficacité
 - Surplus vitaminiques E, folate
 - Combinaison folate-B12 à venir
 - Anti-inflammatoires
 - Ginko à venir
 - Oestrogène

(Forette F Lancet, 1998 ; 352 : 1347-51

Forette F., Springfield Symposium, Gevève 4/2002 p139

Prévention secondaire

- Problème déjà installé
- Prévenir:
 - Les complications
 - La détérioration



Prévention secondaire

- **PROGRESS**

- Étude prospective randomisée 5 ans ($\Rightarrow \approx 4$ ans)
- Ajout de périndopril-Coversyl au traitement de l'hypertension en place chez des patients considérés contrôlés avec antécédents d'ICT et ACV
- Même si TA ' Normale ' amélioration 22%
- Diminution des ACV de 28% dont
 - 50 % moins d'ACV hémorragiques
 - 24 % moins d'ACV

(Gitsham, European society Hypertension Congres, Milan 6/2001)
(The Medical post, 3 juillet/2001)
(Article et éditorial, Lancet, 2001, vol358, 9287)

Prévention

- Prévention ACV toutes formes

- Fibrillation auriculaire

- Les personnes à risque choisissent l'anticoagulation malgré les risques

BMJ 2001,323, Nov 24,1218,1222

- Prévention de toutes démences par l'alcool

- prospective, de cohorte, Rotterdam
- RR vasculaire.29 et Alzheimer.58

Ruitenbergh Lancet 2002, 359 , January 26, 281-286

- Contrôle d'hypertension

- étude PROGRES

(Gitsham, European society Hypertension Congres, Milan 6/2001)

(The Medical post, 3 juillet/2001)

(Article et éditorial , Lancet, 2001, vol358, 9287

Et si on connaissait la cause...

- Problème du « Pourquoi moi... »
- Seulement 5 % des patients ont des anomalies génomiques, chromosomiques ou familiales
 - Ces gènes aux souris pour les études
- Probablement différent des maladies sporadiques

Stratégies actuelles et futures

- **I. Médicaments non directement cholinergiques :**
 - **suppresseurs de la production/dépôt d'amyloïde :**
 - stimulation de l' α secrétase et blocage de la β ou γ secrétase
 - Médicaments « nettoyeurs/bouffeurs » d'amyloïde
 - Vaccins : souris transgéniques
 - Molécules agissant sur l'apoE-4 ou les présénilines ?
 - Neuroprotecteurs/antioxydants/facteurs neurotropes, NGF
 - Oestrogènes, vitamine E + IChE
 - autres: bloquant calciques/récepteurs NMDA
- **II. Autres médicaments cholinergiques :**
 - Huprine X (IChE), Xanoméline (agoniste muscarinique)

Stratégies actuelles et futures

- **III. Vaccin et immunisation**
 - **Fabriquer ses anticorps contre l'APP anormale**
 - Réduit les plaques
 - Certains perdent les plaques et demeurent très déments
 - Certains ont une réaction inflammatoire
 - Meurent d'encéphalite
 - Enlève l'amyloïde vasculaire et saignent
 - Rôle protecteur de certaines amyloïdes vasculaires ?
 - La majorité amélioration et pathologique et clinique
 - Certains encore très bien 5 ans après
 - Quel risque un patient ou une société peut accepter ...
 - » Concept de coût-bénéfice
 - Peut-être simplement trop tard
 - Dément 20 ans après le début de l'évolution cognitive...

Prises en charge



Décembre
1999

Raz-de-marée : Impact de la maladie d'Alzheimer

- Incidence de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada :
 - 2008 - 103 700 nouveaux cas par année (1 cas toutes les 5 minutes)
 - 2038 - 257 800 nouveaux cas par année (1 cas toutes les 2 minutes)
- Nombre d'heures de ***soins informels*** fournis annuellement aux personnes atteintes au Canada :
 - 2008 - 231 millions d'heures
 - 2038 - 756 millions d'heures

Société Alzheimer Estrie

Nicolas Sarkozy présente son plan quinquennal
de lutte contre la maladie d'Alzheimer
Site de Radio Cote d'azur février 2008



Raz-de-marée : Impact de la maladie d'Alzheimer

- L'étude a testé l'impact de quatre scénarios d'intervention possibles :
 - Augmenter l'activité physique
 - Retarder l'apparition de la maladie
 - Fournir formation et soutien aux proches aidants
 - Attribuer un « navigateur de système »
 - **Modèle « Assistance aux soins »**
- **Tous** les scénarios ont montré des réductions potentielles spectaculaires des impacts économiques au cours des 30 prochaines années.

Rapport Bergman : recommandations pour l'élaboration d'un plan d'action ministériel 2010-2015.

- **Un baby-boomer sur cinq** sera atteint de la maladie d'Alzheimer au cours des prochaines années, selon un nouveau rapport dévoilé dimanche
- **Recommandations**
 - D'augmenter l'**accès au diagnostic et au traitement** de l'Alzheimer
 - De créer un **centre d'aide pour les aidants naturels**
 - De mieux financer la **recherche** sur la maladie.

Consensus canadien

- Recommandation A1
 - Médication: IACHe et NMDA
- Prise en charge systématique
 - Rôle majeur aux sociétés Alzheimer

Prise en charge en Estrie

- Déjà en actualisation avant les recommandations
 - Société Alzheimer de l'Estrie
 - Intégration de soins des Groupes de médecine familiale
 - Clinique de mémoire de IUGS Argyll
 - Accès aux soins spécialisés
 - La recherche pharmacologique et non pharmacologique

Prise en charge en Estrie

- Clinique de mémoire de IUGS Argyll
 - Accès aux soins spécialisés
 - Gériatres, géronto-psychiatres, neuropsychologues et neurologue
 - **« Assistance aux soins »**
 - Gestion par des infirmières
 - Services sociaux et autres professionnels
 - Accès aux projets de recherche

Prise en charge en Estrie

- Intégration de soins des Groupes de médecine familiale
 - Protocoles d'intervention standardisés
 - « Assistance aux soins »
 - Gestion par des infirmières formées
 - Implication de médecins plus nombreux
 - Programme de formation continu
 - Support aux décisions diagnostiques et thérapeutiques
 - Accès aux soins spécialisés de la clinique de mémoire

Projets des professeurs d'ici

- **Projet 2008-18 (multicentrique)**
- Effet d'une intervention portant sur la mémoire et effet d'une intervention psychosociale chez des personnes âgées avec trouble cognitif léger : étude pilote multicentrique en vue d'une soumission au concours des essais randomisés
- Sylvie Belleville/ Lise Gagnon/ ...
- **Projet 2009-15**
- Est-ce que les polymorphismes de l'apolipoprotéine E influencent le risque de déclin cognitif en modulant le métabolisme des oméga-3 ?
- Stephen Cunnane

Projets des professeurs d'ici

- **Projet 2009-16**

- Projet pilote évaluant l'impact de l'exercice physique sur la maladie d'Alzheimer légère chez des sujets sédentaires : quantification avec l'imagerie TEP au 18F-FDG
- Nancy Paquet/ M'hamed Bentourkia / Christian Bocti/ **Guy Lacombe**/ Hélène Imbault

- **Projet 2008-16**

- Étude AZ3110866, comparant une dose fixe de SB-742457 à un placebo comme traitement d'appoint au Donépézil chez des sujets présentant des symptômes légers ou modérés de la maladie d'Alzheimer
- Daniel Tessier/Guy Lacombe

Projets des professeurs d'ici

- **Projet 2008-18 (multicentrique)**
- Effet d'une intervention portant sur la mémoire et effet d'une intervention psychosociale chez des personnes âgées avec trouble cognitif léger : étude pilote multicentrique en vue d'une soumission au concours des essais randomisés
- Sylvie Belleville/Lise Gagnon/ . . .
- **Projet 2009-01**
- Évaluation d'une unité prothétique pour les personnes atteintes de déficits cognitifs et présentant des symptômes psychologiques et comportementaux de la démence : la perspective des aidants familiaux
- Nicole Dubuc/Michel Tousignant

Projets des professeurs d'ici

- **Projet 2009-20**
 - Étude randomisée menée à double insu avec placebo sur groupes parallèles, portant sur une dose fixe de Lu AE58054 et réalisée chez des patients souffrant de maladie d'Alzheimer d'intensité modérée traités par du Donépézil
 - **Guy Lacombe**/ Daniel Tessier
- **Projet 2009-13**
 - Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et les effets pharmacodynamiques et pharmacogénétiques du BMS-708163 dans le traitement de patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade prodromique
 - Tamas Fülöp / **Guy Lacombe**

Discussion

