

Les démences :

Généralités et états des lieux en Algérie



S. BELARBI,
M. TAZIR,
Service de neurologie,
CHU Mustapha Bacha, Alger.

Résumé

À l'échelle mondiale, le vieillissement de la population s'accélère, avec une augmentation du nombre des personnes atteintes de maladies liées à l'âge. La prévalence des démences en général et de la maladie d'Alzheimer en particulier, est par conséquent en augmentation. Le rapport mondial Alzheimer, évaluait le nombre de déments dans le monde à 46,8 millions en 2015. Actuellement en Algérie, presque 8,9% de la population ont un âge supérieur à 60 ans. Ce vieillissement de la population algérienne s'accompagne de l'augmentation de l'incidence des démences qui devraient constituer un enjeu énorme du point de vue de santé publique. L'étude épidémiologique du service de neurologie du CHU Mustapha Bacha, Alger Centre, a estimé le nombre de personnes atteintes de démence en Algérie, en 2016 à 189.182 cas, dont 135.849 cas de maladie d'Alzheimer.

>>> **Mots-clés :**

Démence, Alzheimer, incidence.

Abstract

Globally, the aging population increases and the number of people with age-related diseases increases consequently. The prevalence of dementia in general, and Alzheimer's disease in particular, is therefore increasing. The World Alzheimer's report, estimated that 46,8 million people were living with dementia in 2015. Currently in Algeria, almost 8.9% of the population is over 60 years old. This aging of the Algerian population is accompanied by an increase in the incidence of dementia, which should be a huge public health issue. The epidemiological study of the neurology department of the Mustapha Hospital, Algiers, estimated the number of people suffering from dementia in Algeria, in 2016 to 189 182 cases, including 135 849 cases of Alzheimer's disease.

>>> **Key-words :**

Dementia, Alzheimer's disease, incidence.

Introduction :

Actuellement, la population mondiale vieillit : Il y a presque 900 millions de personnes âgées de 60 ans et plus vivant dans le monde ^[1]. Ce vieillissement est plus rapide dans les pays à moyens ou faibles revenus que dans les pays à revenus élevés. En 2020, on estime que 2/3 des plus de 60 ans vivront dans les pays en développement ^[2]. L'augmentation de l'espérance de vie contribue à l'augmentation rapide de ces nombres, et est associée avec une prévalence accrue des maladies chroniques comme les démences.

1- Historique du terme démence :

Le terme de « démence » a accompli un long cheminement sémantique avant d'arriver à son acception actuelle. Il semble qu'on doive à Galien, au II^{ème} siècle de notre ère, d'avoir introduit le terme « dementia » (« de », hors de ; « mens », esprit), pour désigner des conditions stables d'atteinte de l'esprit.

En 1907, Alois Alzheimer, publie l'analyse anatomoclinique d'une patiente âgée de 51 ans (Auguste Deter) décédée après l'aggravation progressive d'un tableau démentiel. L'étude histologique a montré l'existence de congglomérats intraneuronaux de fibres anormales coexistant avec des plaques séniles. À cette première description histologique complète de la maladie démentielle il donne le nom de dégénérescence neuro-fibrillaire.

Mais c'est à Kraepelin que l'on doit le terme de maladie d'Alzheimer, dans son influent « Traité de Psychiatrie ». Il individualisait, la « maladie d'Alzheimer » comme une rare démence d'origine dégénérative du sujet jeune, qu'il séparait de la « démence sénile », beaucoup plus fréquente, à laquelle il attribuait une cause vasculaire athéroscléreuse. Ce n'est que dans les années 1980 que le caractère pathologique des démences du sujet âgé a été clairement affirmé, et qu'en fait la majorité des « démences séniles » étaient indiscernables au plan clinique et neuropathologique des « démences préséniles d'Alzheimer »^[3]. La maladie d'Alzheimer, recouvrait désormais aussi bien les formes précoces du sujet jeune, souvent d'origine génétique et les formes du sujet âgé, majoritairement sporadiques.

2- Définition de la démence :

La définition de l'American Psychiatric Association (APA) est celle qui est la plus largement utilisée, sur le plan clinique comme épidémiologique, grâce à l'application des critères diagnostiques du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) pour les démences.

Dans la quatrième version révisée du DSM (DSM-IV TR)^[4], la démence est caractérisée par « l'apparition de déficits cognitifs multiples qui comportent une altération de la mémoire et au moins l'une des perturbations cognitives suivantes : aphasia, apraxie, agnosie ou perturbation des fonctions exécutives. Les déficits cognitifs doivent être suffisamment sévères pour entraîner une altération significative du fonctionnement professionnel ou social et doivent représenter un déclin par rapport au niveau du fonctionnement antérieur.».

En 2013, la cinquième version du DSM (DSM-V) a été publiée^[5]. Les modifications par rapport au DSM-IV incluent le changement de nomenclature ; ainsi, on ne parle plus de démence mais de troubles neurocognitifs majeurs (MNCD pour Major NeuroCognitive Disorders), le diagnostic de MNCD ne requiert plus nécessairement que la mémoire soit un des domaines affectés, et il permet des déficits cognitifs limités à un seul domaine.

Classification des démences :

Les démences sont classées selon de grands cadres nosologiques^[3].

- Les démences curables.
- Les démences dégénératives, en particulier la maladie d'Alzheimer (MA).
- Les démences vasculaires.
- L'association MA + maladie cérébrovasculaire.
- Les démences par agents transmissibles (maladie de Creutzfeldt Jakob).

1. Les démences « curables » :

Ce terme est actuellement considéré comme inapproprié et il vaut mieux lui préférer celui de « démences potentiellement curables », car il est avéré que les causes réellement curables semblent très rares, pour ne pas dire exceptionnelles.

On reconnaît quatre grands cadres étiologiques :

- Les causes toxiques ou carentielles : éthylisme chronique, intoxications médicamenteuses, carences vitaminiques (B1, B12, folates, PP. ...),
- Les causes « neurochirurgicales » : les tumeurs cérébrales, l'hydrocéphalie à pression normale, les hématomas sous-duraux chroniques. ...,
- Les causes métaboliques et endocriniennes : hypothyroïdie ...,
- Les causes inflammatoires ou infectieuses : comme la sclérose en plaques, les maladies de système, la maladie de Whipple, la neurosyphilis, l'encéphalite à VIH. ...

Autres démences non dégénératives et non vasculaires :

- Les syndromes paranéoplasiques.
- Les syndromes post traumatiques.

2. Les démences dégénératives :

Elles sont dues à une dégénérescence des cellules nerveuses cérébrales. Les principales sont :

- La démence de type Alzheimer,
- Les démences avec atrophies focales :
 - Les atrophies lobaires fronto-temporales :
- La démence fronto-temporale,
- L'aphasie progressive primaire,
 - L'atrophie corticale postérieure : syndrome de Benson
- Les démences striatales :
 - Démences à corps de Lewy,
 - Démences du Parkinson,
 - La paralysie supra nucléaire progressive (PSP),
 - La dégénérescence corticobasale (DCB),
 - La chorée de Huntington...

3. La maladie de Creutzfeldt-Jakob :

C'est une démence rare, actuellement incurable, qui appartient au cadre des maladies à prion.

La maladie d'Alzheimer : (MA)

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause de démence la plus prévalente. Elle représente 70% des cas de démence diagnostiqués au niveau mondial [6].

1- Neuropathologie :

La MA est une maladie neurodégénérative caractérisée par deux types de lésions : L'accumulation progressive de plaques amyloïdes extracellulaires et de dépôts neurofibrillaires

intracellulaires principalement dans les régions cérébrales impliquées dans l'apprentissage et la mémoire mais aussi dans les comportements émotionnels [7].

Le composant principal des plaques amyloïdes est le peptide insoluble amyloïde bêta (AB). Ce peptide hydrophobe neurotoxique est dérivé du clivage enzymatique de la protéine transmembranaire amyloid Precursor protein (APP) par l'action de deux enzymes, une B-sécrétase et une γ -sécrétase.

Ce peptide existe sous deux formes, une forme contenant 40 acides aminés (AB40) et une autre contenant 42 acides aminés (AB42). Cette dernière serait la forme la plus susceptible à l'oligomérisation et à la formation de fibrilles, à l'origine des plaques séniles (figure).

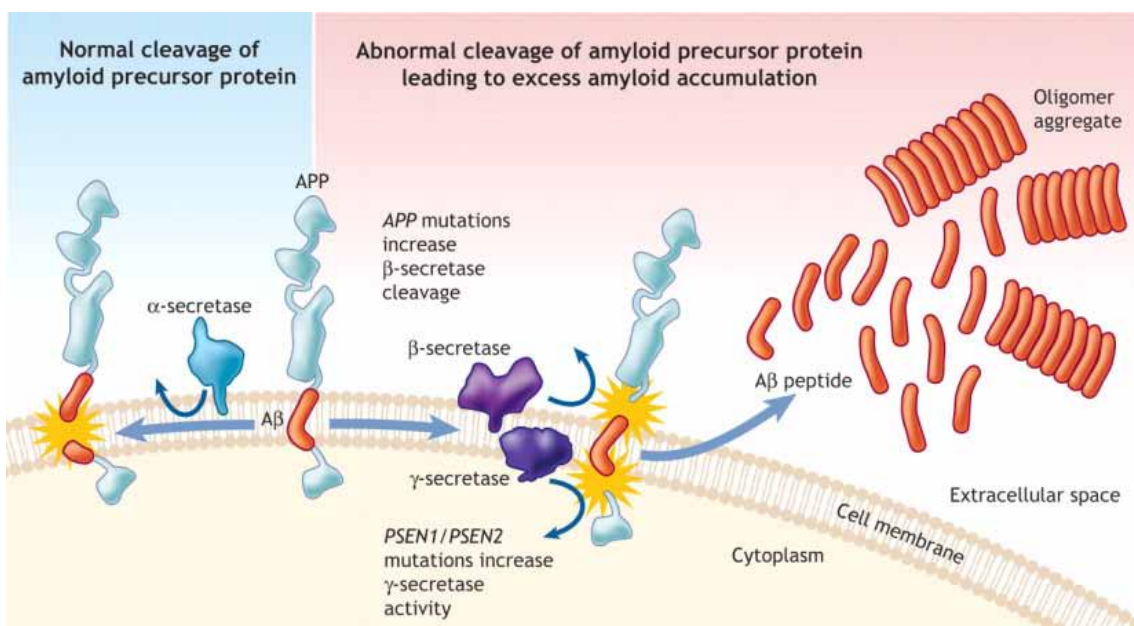


Figure : Formation des plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer [8].

La deuxième principale caractéristique neuropathologique de la MA est la dégénérescence neurofibrillaire, plus spécifiquement la formation de paires hélicoïdales de filaments (PHF), structures intraneurales formées à partir de l'hyperphosphorylation de la protéine Tau.

La protéine Tau est une protéine cytosolique impliquée dans l'assemblage des microtubules formant le cytosquelette des neurones, structure qui assure l'architecture mais également le fonctionnement du neurone. L'hyperphosphorylation de la protéine Tau affecte sa capacité à se lier aux microtubules du cytosquelette qui finissent par se désassembler, conduisant les protéines Tau à s'assembler entre elles pour former des agrégats tels que les PHF [9].

Ces PHF s'accumulent dans le corps cellulaire des neurones, ils produisent des enchevêtrements neurofibrillaires.

Le nombre et la localisation de ces enchevêtrements ont été corrélés au degré de sévérité de la démence alors que cela n'a pas été montré pour les plaques séniles. Cependant, ils se formeraient après l'apparition des dépôts amyloïdes [9].

2- Les phases de la maladie d'Alzheimer :

Il existe une grande variabilité interindividuelle concernant la progression des troubles liés à la maladie d'Alzheimer. Dans la maladie d'Alzheimer, les troubles sont insidieux et d'installation progressive. Dès l'apparition des premiers symptômes, la maladie évolue sur une dizaine d'années. Son évolution est caractérisée par différents stades : le stade préclinique, prédémontiel, démentiel et enfin le stade démentiel évolué.

2.1. Phase 1, le stade préclinique :

Elle s'étend sur 10 à 20 ans. C'est une phase indétectable pendant laquelle se forment progressivement les lésions. À ce stade, il n'y a encore aucun signe clinique [10].

2.2. Phase 2, le stade prédéméntiel :

Cette phase se déroule sur une période d'environ 5 ans pendant laquelle les premiers signes cliniques apparaissent. Ils concernent dans 75 % des cas, des troubles de la mémoire des faits récents, notamment épisodique [11]. On peut également voir apparaître des modifications émotionnelles. À ce stade, l'autonomie du patient est encore préservée.

2.3. Phase 3, le stade démentiel :

Cette période s'étend sur 3 à 10 ans en moyenne. Les troubles initiaux de la mémoire s'aggravent, avec l'apparition de troubles de la mémoire sémantique et de la mémoire ancienne, ainsi que d'autres déficits. Le patient perd peu à peu son autonomie. Parmi les atteintes cognitives, on retrouve : les troubles des fonctions exécutives, de l'orientation temporo-spatiale, du langage (aphasie, manque du mot, paraphasies, écholalies, difficultés de compréhension, dysorthographe, ...), des praxies (difficulté à enchaîner une suite logique de gestes avec une finalité, ...), desgnosies (trouble de la reconnaissance des objets et de leur utilisation, de l'identification des personnes, ...).

Des troubles psycho-comportementaux, peuvent apparaître, notamment des manifestations dépressives, des troubles anxieux (agitation, agressivité, ...), des troubles psychotiques (idées délirantes, ...), des troubles des conduites élémentaires (troubles d'alimentation, perte de poids, incontinence sphinctérienne, ...), des troubles du rythme veille-sommeil (inversion du cycle nycthémeral, insomnie, ...), des conduites stéréotypées et une tendance à la déambulation.

2.4. Phase 4, le stade démentiel évolué :

Le tableau évolue vers la perte complète de l'autonomie,

du contrôle de la vessie, des intestins, des difficultés sévères d'alimentation et de déglutition. Les troubles du comportement et de compréhension sont plus importants et on observe des conduites inhabituelles en public. Les patients ne reconnaissent plus l'entourage proche, leur environnement familial. Ils présentent des difficultés sévères pour marcher, se déplacent alors en fauteuil roulant et peuvent devenir grabataires.

On note parfois la présence de signes neurologiques comme des crises d'épilepsie, des myoclonies.

Ils peuvent présenter une aggravation rapide de l'état général, menant vers la cachexie et le décès.

3- Diagnostic :

La MA a été définie comme un type de démence depuis la publication du *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)* en 1984 [12] qui a proposé des critères cliniques de diagnostic de la MA. Ces critères n'étaient applicables que lorsque la MA avait atteint le seuil de démence. Même à ce stade, le diagnostic ne pouvait être qu'au mieux probable, la certitude du diagnostic ne pouvant être apportée que suite à l'autopsie post-mortem du cerveau.

Actuellement, des biomarqueurs spécifiques de la MA ont été mis en évidence et ils sont disponibles pour la recherche, leur utilisation en clinique tendant à se généraliser. Il s'agit des marqueurs d'imagerie morphologique (Imagerie par résonance magnétique (IRM), volumétrie de l'hippocampe), fonctionnelle (Tomographie par émission de positons (TEP) au *Pittsburg Compound B*) et les marqueurs biologiques du liquide céphalorachidien (dosage du peptide AB42, de la protéine Tau et de sa forme phosphorylée P-Tau 181) [13].

De nouveaux critères ont été proposés permettant ainsi de poser un diagnostic de la MA in vivo, dont les critères de l'IWG-2 de 2014 « *International Work Group Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease* ». Ces critères permettent d'identifier quatre diagnostics possibles comme présentés dans le tableau [14].

Troubles	Manifestations cliniques	Biomarqueurs requis
À risque de MA	Aucune	Biomarqueurs cohérents avec la MA
Forme préclinique de la MA	Aucune	Mutation autosomale dominante responsable de la MA
Forme prodromale de la MA	Perte de la mémoire épisodique ou présentation atypique reconnue ; Indépendance dans la réalisation des activités quotidiennes	Biomarqueurs cohérents avec la MA
Démence due à la MA	Perte de la mémoire épisodique ou présentation atypique reconnue ; Perte d'indépendance dans la réalisation des activités quotidiennes	Biomarqueurs cohérents avec la MA

Tableau : Critères diagnostiques de l'IWG-2

Facteurs de risque des démences et de la maladie d'Alzheimer :

L'étiologie des démences neurodégénératives est encore mal cernée mais il est maintenant admis qu'elle est complexe et multifactorielle ^[15].

L'âge est le premier facteur de risque de démence. La prévalence de la démence doublerait tous les cinq ans à partir de l'âge de 65 ans ^[16].

Le sexe féminin ^[16] et le génotype de l'apolipoprotéine E (APOE4) ^[17], en sont aussi d'importants facteurs de risque, notamment de la MA.

Les facteurs vasculaires (hypertension, diabète, obésité) ainsi que certains liés au mode de vie (consommation de tabac, excès d'alcool, sédentarité) ou encore la dépression seraient également d'importants facteurs de risque ^[18]; mais, contrairement aux premiers cités, ces facteurs sont modifiables. Il a été estimé qu'un tiers des cas de MA serait attribuable à ces facteurs ^[19] et donc potentiellement évitable.

Un certain nombre d'autres facteurs que l'on peut regrouper sous le vocable de « facteurs psychosociaux » (faible réseau social, stress, etc..) joueraient également un rôle dans le développement de la démence ^[18, 20]. Il semblerait que ce soit l'accumulation de ces facteurs tout au long de la vie qui participerait au développement du syndrome démentiel ^[18,21].

Épidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer dans le monde et en Algérie :

En 2015, le rapport mondial Alzheimer estimait qu'il y avait 46,8 millions de personnes atteintes de démence dans le monde et prévoyait que ce nombre augmenterait à 74,7 millions en 2030 et 131,5 millions en 2050 ^[1].

La prévalence des démences et de la maladie d'Alzheimer (MA), maladies liées à l'âge, est par conséquent en augmentation. Les dernières estimations évaluaient le nombre de déments à 46,8 millions de personnes dans le monde en 2015 ^[1]. Ce chiffre devrait pratiquement doubler tous les 20 ans, atteignant 74,7 millions en 2030 et 131,5 millions en 2050. Ces nouvelles estimations sont 12-13% plus élevées que celles réalisées pour le Rapport Mondial Alzheimer en 2009. La majeure partie de cette augmentation est attribuée aux pays à faibles et moyens revenus ; 58% de toutes les personnes avec une démence vivent actuellement dans des pays classés par la Banque Mondiale comme des pays avec des revenus faibles ou

moyens. Cette proportion devrait augmenter jusqu'à 63% en 2030 et 68% en 2050 ^[1].

L'Asie de l'Est est la région qui compte le nombre le plus élevé de personnes vivant avec démence (9,77 millions), étroitement suivie par l'Europe de l'Ouest (7,45 millions), l'Asie du Sud (5,13 millions) et l'Amérique du Nord (4,78 millions).

Quant aux neuf pays ayant le plus grand nombre de personnes atteintes de démence en 2015, on retrouve: la Chine (9,5 millions), les USA (4,2 millions), l'Inde (4,1 millions), le Japon (3,1 millions), le Brésil (1,6 millions), l'Allemagne (1,6 millions), la Russie (1,3 millions), l'Italie (1,2 millions), l'Indonésie (1,2 millions) et la France (1,2 millions). Dans le World Alzheimer Report de 2015, le taux brut, global, mondial de prévalence des démences chez les sujets âgés de 60 ans et plus a été estimé à 5,2 %.

1- État des lieux en Algérie :

L'analyse de l'évolution de la structure par âge de la population Algérienne montre que notre pays n'échappe pas à ce phénomène démographique universel que représente le vieillissement. L'Algérie connaît un accroissement soutenu de la proportion de personnes âgées, témoin de l'allongement de l'espérance de vie. Ainsi, la part des sujets âgés de 60 ans et plus est passé de 6,7% en 1966 à 8,9 % en 2016. Quant à l'espérance de vie à la naissance, elle se situe aujourd'hui autour de 78 ans (77 ans pour les hommes et 78 pour les femmes) ^[22]. Par ailleurs, les projections démographiques laissent entrevoir que ce processus de vieillissement de la population Algérienne se poursuivra dans les années et décennies à venir. Ces projections montrent que le poids des personnes âgées de 60 ans ou plus va doubler durant les 20 prochaines années.

De plus, le vieillissement de la population algérienne s'accompagne de l'augmentation de l'incidence des pathologies chroniques « dépendantes de l'âge ». Parmi ces maladies figurent les démences qui devraient constituer un enjeu énorme du point de vue de santé publique.

Une grande étude épidémiologique effectuée de 2012 à 2014 par l'équipe du service de neurologie du CHU Mustapha Bacha, Alger Centre, a permis d'estimer la prévalence globale des démences dans la Daïra de Sidi M'Hamed, d'Alger centre, chez les sujets âgés de 60 ans et plus à 4,93 %, et celle de la maladie d'Alzheimer à 3,54 %. Cette étude a estimé le nombre de personnes atteintes de démence en Algérie à 151.346 dont 108.772 cas de maladie d'Alzheimer.

Sur la base du Delphi consensus ^[23], cette même équipe a estimé le nombre de sujets déments en 2016 à 189.182 patients dont 13. 849 cas de maladie d'Alzheimer.

Parmi les facteurs de risques modifiables de démence les plus fréquemment retrouvés dans cette étude, on retrouve : le faible niveau culturel, l'absence de profession, l'isolement, l'hypertension artérielle, le diabète, les cardiopathies, les accidents vasculaires cérébraux et les traumatismes crâniens.

Ces chiffres sont inquiétants et doivent interpeller en urgence les pouvoirs publics algériens pour mettre en œuvre un plan national de santé publique pour lutter contre cette maladie. Ce plan aura pour objectifs de faciliter le diagnostic des démences et de la maladie d'Alzheimer, la prise en charge, et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Depuis 2004, des consultations mémoire sont instaurées dans différents centres hospitalo-universitaires, à travers le pays, permettant un diagnostic précoce des démences et une prise en charge spécifique «médicamenteuse et cognitive». Différents centres d'accueil de jour, autonomes ont également été mis en place à Alger, proposant aux malades des activités leur permettant de stimuler leurs fonctions cognitives et offrant aux aidants familiaux une solution de répit afin de les soulager de leur lourde tâche quotidienne auprès de leur proche. Une Association locale Alger-Alzheimer, a été créée en 2005, implantée à la rue des frères Bellili dans la Casbah, ayant pour but de sensibiliser, informer et assister les parents des malades Alzheimer, en complémentarité avec le suivi médical.

La connaissance des facteurs de risque des démences, les plus fréquents au sein de notre population, souligne l'importance de proposer des pistes de prévention qui permettront dans l'avenir de minorer l'incidence des démences en Algérie. C'est une priorité pour la santé publique.

Date de soumission :

17 Novembre 2017

Références :

- Prince M, Wimo A, Guerchet M, Gemma-Claire Ali, Yu-Tzu Wu, Prina M. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015.
- Prince M. The need for research on dementia in developing countries. *Trop Med Int Health* 1997; 2: 993-1000.
- Bakchine Serge, Habert Marie-Odile. Classification of dementias: An overview of the nosological frame. *Médecine Nucléaire* 31 (2007) 278-293.
- Washington, D.C; 2000. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed., text revised.
- Washington, D.C: 2013. American Psychiatric Publishing. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. Edition : 5th edition.
- Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2011 Mar;7(3):137-52.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82(4):239-59.
- Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung G-YR, Mac Knight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008 Feb 26;178(5):548-56.
- Cárdenas AM, Ardiles AO, Barraza N, Baéz-Matus X, Caviédes P. Role of tau protein in neuronal damage in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Arch Med Res*. 2012 Nov;43(8):645-54.
- Amieva H., Le Goff M., Millet X., Orgogozo J-M., Pérès K., Berberger-Gateau P., Jacqmin-Gadda H. et Dartigues J-F (2008) « Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms », *Annals of Neurology*, Volume 64, Issue 5, 492-498.
- Kamami Y-V. (2002), Peut-on aujourd'hui prévenir et traiter la Maladie d'Alzheimer ? Paris: Editions du Dauphin.
- Mc Khann GM, Drachman DA, Folstein M, Katzman R, Price DL, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease - Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34:939-44.
- Gabelle A, Touchon J, Lehmann S. Les biomarqueurs du LCR et du plasma : utilisation diagnostique et pronostique dans la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés. *Prat Neurol - FMC*. 2013 Apr;4(2):65- 72.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C et coll. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):614-29.
- Rockwood K, Middleton L. Physical activity and the maintenance of cognitive function. *Alzheimers Dement*. 2007 Apr;3(2 Suppl):S38-44.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta-Analysis Consortium. *JAMA*. 1997 Oct 22;278(16):1349-56.
- Qiu C, Xu W, Fratiglioni L. Vascular and psychosocial factors in Alzheimer's disease: epidemiological evidence toward intervention. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):689-97.
- Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):788-94.
- Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life protect against dementia. *Lancet Neurol*. 2004;3(3):343-53.
- White L. Educational attainment and mid-life stress as risk factors for dementia in late life. *Brain J Neurol*. 2010 Aug;133(Pt 8):2180-2.
- Office nationale des statistiques (ONS), 2016.
- Ferri C.P, Prince M, Brayne C et al., "Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study," *The Lancet*, vol. 366, no. 9503, pp. 2112-2117, 2005.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION

ION : RIVASTI® 1.5mg, gélule. RIVASTI® 3mg, gélule. RIVASTI® 4.5mg, gélule. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : RIVASTI® 1.5mg: 2.4 mg d'hydrogénéotratrate de Rivastigmine (Correspondant à 1.5 mg de rivastigmine), oxyde de fer jaune E172. RIVASTI® 3mg: 4.8 mg d'hydrogénéotratrate de Rivastigmine (Correspondant à 3mg de rivastigmine). RIVASTI® 4.5mg: 7.2mg d'hydrogénéotratrate de Rivastigmine (Correspondant à 4.5mg de rivastigmine), oxyde de fer rouge E172 et oxyde de fer rouge E172 (commun au 3mg et 4,5mg). Excipients (communs): Cellulose microcristalline, hypromellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, eau purifiée. Gélule à corps blanc contenant du: Dioxyde de titane E171, gélatine, eau. **FORME PHARMACEUTIQUE :** RIVASTI® 1.5mg: 30 gélules de couleur jaune, RIVASTI® 3mg: 30 gélules de couleur orange, RIVASTI® 4.5mg: 30 gélules de couleur rouge. **DONNÉES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères : de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence chez les patients avec une maladie de Parkinson idiopathique. Posologie et mode d'administration: Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté avec ces deux indications. Le traitement par la rivastigmine ne doit être entrepris que si un proche peut s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient. Posologie : La rivastigmine sera administrée en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au moment du repas. Les gélules doivent être avalées entières. Dose initiale : 1,5 mg deux fois par jour. **Ajustement posologique :** Si cette posologie est bien tolérée pendant au moins deux semaines de traitement, elle peut être augmentée à 3 mg deux fois par jour. Une augmentation ultérieure de la dose à 4,5 mg deux fois par jour puis à 6 mg deux fois par jour sera envisagée, sous réserve d'une tolérance satisfaisante de chaque posologie, après au moins deux semaines de traitement à chaque palier posologique. En cas de survenue d'effets indésirables, d'une perte de poids ou d'une aggravation des symptômes extrapyramidaux chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson au cours du traitement, ceux-ci peuvent régresser si l'on supprime une ou plusieurs prises. En cas de persistance de ces effets indésirables, la posologie quotidienne devrait revenir temporairement à la posologie quotidienne antérieure bien tolérée ou le traitement pourra être arrêté. La dose efficace est de 3 à 6 mg deux fois par jour ; afin de garantir une efficacité thérapeutique maximale, il convient de maintenir les patients à leur dose maximale tolérée. La dose maximale quotidienne recommandée est de 6 mg deux fois par jour. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique existe pour le patient. Par conséquent, le bénéfice clinique de la rivastigmine doit être réévalué régulièrement, spécialement chez les patients traités par des doses inférieures à 3 mg deux fois par jour. Si après 3 mois de traitement à la dose d'entretien les symptômes liés à la démence du patient ne sont pas favorablement modifiés, le traitement devrait être arrêté. L'arrêt du traitement doit aussi être envisagé lorsqu'il est évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique. La réponse individuelle à la rivastigmine ne peut être anticipée. Cependant, un effet supérieur du traitement a été observé chez les patients atteints d'une démence modérée associée à la maladie de Parkinson et les patients avec hallucinations visuelles. Si le traitement est interrompu pendant plusieurs jours, il devra être repris à 1,5 mg 2 fois par jour. L'ajustement posologique doit ensuite être réalisé comme indiqué ci-dessus. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée. Il n'y a pas d'utilisation justifiée de ce médicament dans la population pédiatrique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. **Contre-indications :** L'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez les malades présentant une hypersensibilité connue à la substance active rivastigmine, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi: L'incidence et la sévérité des effets indésirables augmentent généralement avec l'augmentation des posologies. Après commercialisation de la rivastigmine, il y a eu de rares cas de patients ayant présenté des réactions cutanées disséminées d'hypersensibilité lors de l'administration de rivastigmine (Voie orale et transdermique). Dans ces cas, le traitement doit être interrompu. Les patients et les personnes aidantes doivent être informés en conséquence. **Ajustement posologique :** des effets indésirables (tels que: hypertension et hallucinations chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et, aggravation des symptômes extrapyramidaux, en particulier tremblements, chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson) ont été observés à la suite d'une augmentation de la dose. Ces effets peuvent disparaître après une diminution de la dose. Dans d'autres cas, le traitement par ce médicament a été arrêté. Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, et diarrhées sont dose-dépendants, et peuvent survenir particulièrement lors de l'instauration du traitement et/ou de l'augmentation posologique. Les patients montrant des signes ou des symptômes de déshydratation résultant de vomissements ou de diarrhées prolongés, si reconnus et pris en charge rapidement, peuvent être traités par des solutions de réhydratation par voie intraveineuse et une diminution de la dose ou un arrêt du traitement. La déshydratation peut avoir de graves conséquences. Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer peuvent perdre du poids. Les inhibiteurs du cholinestérase, rivastigmine y compris, ont été associés à des pertes de poids chez ces patients. Durant le traitement, le poids des patients doit être surveillé. En cas de vomissements sévères associés à un traitement par la rivastigmine, les doses doivent être ajustées de manière appropriée. Quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage. De tels événements sont apparus en particulier après des augmentations de dose ou avec des doses élevées de rivastigmine. La rivastigmine sera utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie du nœud sinu-

sal ou des troubles de la conduction cardiaque (bloc sino-auriculaire, bloc atrio-ventriculaire). La rivastigmine est susceptible d'augmenter la sécrétion d'acide gastrique. Une surveillance s'impose chez les patients présentant un ulcère gastrique ou duodénal en poussée, ou chez les patients prédisposés aux ulcères. Les inhibiteurs de la cholinestérase doivent être prescrits avec précaution en cas d'antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive. Les cholinomimétiques peuvent induire ou aggraver une rétention urinaire ou des convulsions. La prudence est recommandée lors du traitement de patients prédisposés à de telles maladies. L'utilisation de la rivastigmine chez des patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence associée à la maladie de Parkinson ou souffrant d'autres types de démences ou d'autres formes de troubles de la mémoire (par exemple: déclin cognitif lié à l'âge) n'a pas été étudiée et par conséquent, l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée. La rivastigmine peut exacerber ou induire des symptômes extrapyramidaux. Une aggravation (incluant bradykinésie, dyskinésie, troubles de la marche) et une augmentation de l'incidence ou de l'intensité des tremblements ont été observées chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson. Ces événements ont conduit à l'arrêt de la rivastigmine dans quelques cas. Une surveillance clinique de ces effets indésirables est recommandée. **Populations à risque :** Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative pourraient présenter davantage d'effets indésirables. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés. Cependant, ce médicament peut être utilisé chez ces patients et une surveillance étroite est nécessaire. Les patients pesant moins de 50 kg peuvent présenter davantage d'effets indésirables et peuvent être plus susceptibles d'arrêter le traitement à cause de ces effets indésirables. **Interactions médicamenteuses et autres:** En tant qu'inhibiteur de la cholinestérase, la rivastigmine peut potentialiser les effets des myorelaxants analogues de la succinylcholine au cours d'une anesthésie. La prudence est recommandée lors du choix des anesthésiques. Des ajustements posologiques ou un arrêt temporaire du traitement peuvent être considérés, si nécessaire. En raison de ses propriétés pharmacodynamiques, la rivastigmine ne doit pas être administrée simultanément à d'autres cholinomimétiques, et elle pourrait interférer avec l'activité des anticholinergiques. Des études menées chez des volontaires sains n'ont pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique entre la rivastigmine et la digoxine, la warfarine, le diazépam ou la fluoxétine. La rivastigmine n'a pas d'incidence sur l'allongement du temps de prothrombine observé sous warfarine. L'administration simultanée de rivastigmine et de digoxine n'a pas entraîné d'effet indésirable sur la conduction cardiaque. Compte tenu du métabolisme de la rivastigmine et bien que celle-ci soit susceptible d'inhiber le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par la butyrylcholinestérase, des interactions médicamenteuses métaboliques paraissent improbables. **Grossesse et allaitement :** Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte et allaitante. Il ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue. Les femmes traitées par la rivastigmine ne doivent pas allaiter. **Fécondité :** Chez l'animal aucun effet sur la fécondité ou le développement embryo-fœtal n'a été observé, sauf à des doses toxiques. **Effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines:** La maladie d'Alzheimer est susceptible de provoquer une dégradation progressive des aptitudes nécessaires à la conduite ou à l'utilisation de machines. De plus, la rivastigmine peut induire des étourdissements et une somnolence, principalement à l'instauration du traitement ou lors de l'augmentation posologique. De ce fait, la rivastigmine a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cette aptitude devrait être régulièrement réévaluée par le médecin traitant. **Effets indésirables :** Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés sont gastro-intestinaux, incluant nausées (38%) et vomissements (23%), en particulier pendant la phase d'ajustement posologique. Dans les études cliniques, il a été observé que les femmes étaient plus susceptibles que les hommes de présenter des troubles gastro-intestinaux et une perte de poids. Selon le système de classification par organe MedDRA, les effets indésirables sont listés par ordre de fréquence observée: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($>1/100, <1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, <1/100$); rare ($\geq 1/1\ 000, <1/1\ 000$); très rare ($<1/1\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables suivants, listés ci-dessous, ont été rapportés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et traités par ce médicament. Infections et infestations: Très rare: Infection urinaire, **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Très fréquent : Anorexie, Indéterminée : Déshydratation, **Affections psychiatriques :** Fréquent : agitation, confusion, anxiété. Peu fréquent : Insomnie, dépression. Très rare : hallucinations, indéterminée : agressivité, impatience. **Affections du système nerveux :** Très fréquent : vertiges. Fréquent : céphalées, somnolence, tremblements. Peu fréquent : syncope. Rare: convulsions. Très rare: symptômes extrapyramidaux (y compris aggravation d'une maladie de Parkinson). Affections cardiaques: Rare: Angine de poitrine. Très rare: arythmie (par exemple: bradycardie, bloc auriculoventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie). Indéterminée : Maladie du sinus. Affections vasculaires: très rare : Hypertension. **Affections gastro-intestinales :** Très fréquent : Nausées, vomissements, diarrhées. Fréquent: Douleurs abdominales et dyspepsie, rare: ulcères gastriques et duodénaux, très rare: hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, indéterminée: quelques cas de vomissements sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage. Affections hépatobiliaires: Peu fréquent: élévation des enzymes hépatiques, indéterminée: hépatite. Affections de la peau et du tissu sous cutané: fréquent: hyperhidrose, rare: rash, indéterminée: prurit, réactions d'hypersensibilité cutanées disséminées. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent : Fatigue et asthénie, malaise. Peu fréquent : chute, **Investigations :** Fréquent: perte de poids. Les données ci-dessous montrent les

effets indésirables observés au cours d'études cliniques menées chez des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson et traités par des gélules de rivastigmine. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Fréquent : Diminution de l'appétit, déshydratation. **Affections psychiatriques:** Fréquent : Insomnie, anxiété, impatience, hallucination visuelle, dépression. Indéterminée: agressivité. Affections du système nerveux: Très fréquent: tremblements. Fréquent : vertiges, somnolence, céphalées, aggravation d'une maladie de Parkinson, bradykinésie, dyskinésie, hypokinésies, hypertonie (phénomène de la roue dentée). Peu fréquent : dystonie. Affections cardiaques: Fréquent: bradycardie. Peu fréquent : fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, indéterminée: maladie du sinus. **Affections vasculaires:** Fréquent : Hypertension. Peu fréquent: hypotension. **Affections gastro-intestinales :** Très fréquent : Nausées, vomissements. Fréquent : Diarrhée, Douleur abdominale et dyspepsie, hypersécrétion salivaire. **Affections hépatobiliaires:** Indéterminée: hépatite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Fréquent : hyperhidrose. Indéterminée: Réactions d'hypersensibilité cutanées disséminées. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** très fréquent : chute, fréquent: fatigue et asthénie, troubles de la marche, démarche parkinsonienne. **Surdosage:** La plupart des cas de surdosage accidentel n'ont entraîné aucune symptomatologie clinique et presque tous les patients ont poursuivi le traitement par rivastigmine. Lorsque des symptômes ont été observés il s'agissait de: nausées, vomissements et diarrhée, hypertension ou hallucinations. Une bradycardie et/ou une syncope peuvent également survenir. Traitement : La demi-vie plasmatique de la rivastigmine est de 1 heure environ et la durée de l'inhibition de l'acétylcholinestérase est d'environ 9 heures: en cas de surdosage asymptomatique, il est donc recommandé de suspendre l'administration de rivastigmine pendant les 24 heures suivantes. En cas de surdosage s'accompagnant de nausées et de vomissements importants, des antiémétiques pourront être utilisés. Les autres effets indésirables feront l'objet d'un traitement symptomatique si nécessaire. En cas de surdosage massif, l'atropine peut être utilisée. Il est recommandé d'administrer initialement 0,03 mg/kg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse, puis d'ajuster les doses ultérieures en fonction de la réponse clinique. L'administration de scopolamine à titre d'antidote n'est pas recommandée. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES.** Pharmacodynamiques: Classe pharmacothérapeutique: psychoanaleptiques, anticholinestérasiques, code ATC: N06DA03. La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl et de la butyrylcholinestérase, de type carbamate: on estime qu'elle facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel, et peut avoir un effet favorable sur les déficits cognitifs dépendants de ces voies cholinergiques au cours de la maladie d'Alzheimer et d'une démence associée à la maladie de Parkinson. La rivastigmine agit sur les enzymes cibles en formant un complexe lié par une liaison covalente qui entraîne une inactivation transitoire des enzymes. Chez le sujet sain jeune, une dose de 3 mg par voie orale entraîne une diminution d'environ 40% de l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) dans le LCR dans les 1,5 h après administration. L'activité enzymatique revient à son niveau initial 9 heures environ après le pic d'activité inhibitrice. Chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, l'inhibition de l'acétylcholinestérase dans le LCR par la rivastigmine est dose-dépendante jusqu'à une posologie de 6 mg deux fois par jour, qui a été la dose maximale étudiée. L'inhibition de l'activité de la butyrylcholinestérase dans le LCR chez 14 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, traités par rivastigmine, était similaire à l'inhibition de l'activité de l'AChE. Etudes cliniques dans la maladie d'Alzheimer: L'efficacité de rivastigmine a été établie à l'aide de trois outils d'évaluation indépendants et spécifiques l'ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale, une mesure de la performance cognitive), la CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus, une évaluation globale du patient par le médecin incluant des données recueillies auprès de la personne aidante) et la PDS (Progressive Deterioration Scale, une évaluation réalisée par la personne aidante, des activités de la vie quotidienne, incluant l'hygiène personnelle et l'autonomie. Une amélioration cliniquement significative dans ces études a été définie a priori par une amélioration d'au moins 4 points de l'ADAS-Cog, une amélioration de la CIBIC-Plus ou une amélioration d'au moins 10% de la PDS.

Etudes cliniques dans la démence associée à la maladie de Parkinson: L'efficacité de la rivastigmine dans la démence associée à la maladie de Parkinson a été démontrée dans une étude pivot de 24 semaines, multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo ainsi que dans sa phase d'extension en ouvert de 24 semaines. Bien que l'effet du traitement ait été démontré dans la totalité de la population de l'étude, les données suggèrent qu'un effet supérieur du traitement par rapport au placebo a été observé chez les patients atteints d'une démence modérée associée à la maladie de Parkinson. De façon similaire, un effet plus important a été observé chez les patients avec hallucinations visuelles. **Pharmacocinétiques :** Absorption: rapide et complète. Le pic de concentration plasmatique est atteint au bout d'une heure environ. En raison de l'interaction de la rivastigmine avec l'enzyme cible, l'augmentation de la biodisponibilité est environ de 1,5 fois supérieure à celle attendue lors de l'augmentation des doses. La biodisponibilité absolue après l'administration d'une dose de 3 mg est d'environ $36 \pm 13\%$. La prise de rivastigmine simultanément avec la nourriture ralentit la vitesse d'absorption (Tmax) d'environ 90 minutes, diminue la Cmax et augmente l'aire sous la courbe (ASC) d'environ 30%. Distribution: La liaison de la rivastigmine aux protéines est approximativement de 40%. Elle traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et son volume de distribution apparent se situe entre 1,8 et 2,7 l/kg. **Biotransformation :** La rivastigmine fait l'objet d'une biotransformation très importante et rapide (demi-vie plasmatique d'une heure environ), essentiellement par hydrolyse en son métabolite décarbamylé grâce à la cholinestérase. In vitro, ce métabolite n'exerce qu'une inhibition minimale de l'acétylcholinestérase (< 10%). Les résultats des études indiquent que les isoenzymes principales du cytochrome P450 ne participent que de façon mineure au métabolisme de la rivastigmine. La clairance plasmatique totale de la rivastigmine est approximativement de 130 l/h après une dose intraveineuse de 0,2 mg et n'est plus que de 70 l/h après une dose intraveineuse de 2,7 mg. **Élimination :** La rivastigmine non métabolisée n'est pas retrouvée dans les urines ; l'excrétion urinaire est la voie principale d'élimination des métabolites. L'élimination rénale est rapide et pratiquement complète (> 90%) en 24 heures. Moins de 1% de la dose administrée est éliminée dans les selles. Il n'y a pas d'accumulation de la rivastigmine ou de son métabolite décarbamylé chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer. La biodisponibilité de la rivastigmine est plus élevée chez le sujet âgé que chez les jeunes volontaires sains. Néanmoins, chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer et âgés de 50 à 92 ans, il n'y a pas de modification de la biodisponibilité avec l'âge. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée la concentration plasmatique maximale de rivastigmine est augmentée d'environ 60% et l'ASC est plus que doublée. Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, la concentration plasmatique maximale et l'ASC sont plus que doublées par rapport aux sujets normaux. Chez l'insuffisant rénal sévère, aucune modification de la Cmax ou de l'ASC n'a été retrouvée. **Données de sécurité préclinique:** Les études de toxicité ont uniquement révélé des effets associés à une action pharmacologique exagérée. Il n'a pas été identifié d'organe cible pour la toxicité. Aucune marge de sécurité chez l'homme n'a pu être obtenue au cours des études chez l'animal. La rivastigmine n'est pas mutagène, excepté dans un test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains à des doses 104 fois supérieures aux doses maximales utilisées en clinique. Le résultat du test in vivo du micronoyau a été négatif. Aucun caractère de carcinogénéicité n'a été retrouvé à la dose maximale tolérée mais l'exposition à la rivastigmine et à ses métabolites était plus faible que celle observée chez l'homme. La rivastigmine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait, il n'a pas été mis en évidence de potentiel tératogène chez l'animal. **DONNEES PHARMACEUTIQUES.** **Conservation :** durée : 24 mois. Conserver à une température inférieure à 30°C. Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. **Nature et contenance du récipient :** 30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/ Aluminium) **Conditions de délivrance :** Liste I. **Numéro d'identification administrative :** RIVASTI® 1.5m: 16/15F 106/263, RIVASTI® 3mg : 16/15F 107/263, RIVASTI® 4.5mg: 16/15F 108/263 **Titulaire de la décision d'enregistrement :** Biopharm Spa, 18, Rue de zone industrielle, Route de la gare, Haouche Mehieddine, Réghaia, Alger, Algérie

