GHdC
asbl

Approche thérapeutique validée de la démence

Dr Christophe Dumont
Médecin Gériatre - Site Ste-Thérèse - GHdC

Introduction

- ✓ Un questionnement pratique :
  - efficacité théorique : l'EBM ...
  - efficacité pratique : le terrain ...
  - efficacité rentable : coût - rendement ...

- ✓ Acteurs de terrain :
  - le patient
  - le médecin
  - la famille et l'entourage
  - les autorités

Evidence Base Medecine

- ✓ Chute par gravité : efficacité des parachutes sur les décès et les traumatismes ?
- ✓ L'utilisation des parachutes n'est fondée que sur des observations anecdotiques ...
- ✓ Or, parachute avec accident mortel et indemne sans parachute ... d'où utilité d'une méta-analyse MAIS ...
- ✓ Multiples biais : impact des firmes de parachutes à masquer les études négatives ???
- ✓ Aux extrémistes de l'EBM, je les invite à participer à une étude en double aveugle ...

Smith G and coll : Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitationnel challenge : sytematic review of randomised controlled trials. *BMJ* : 2003 ; **327** : 1459-1461.

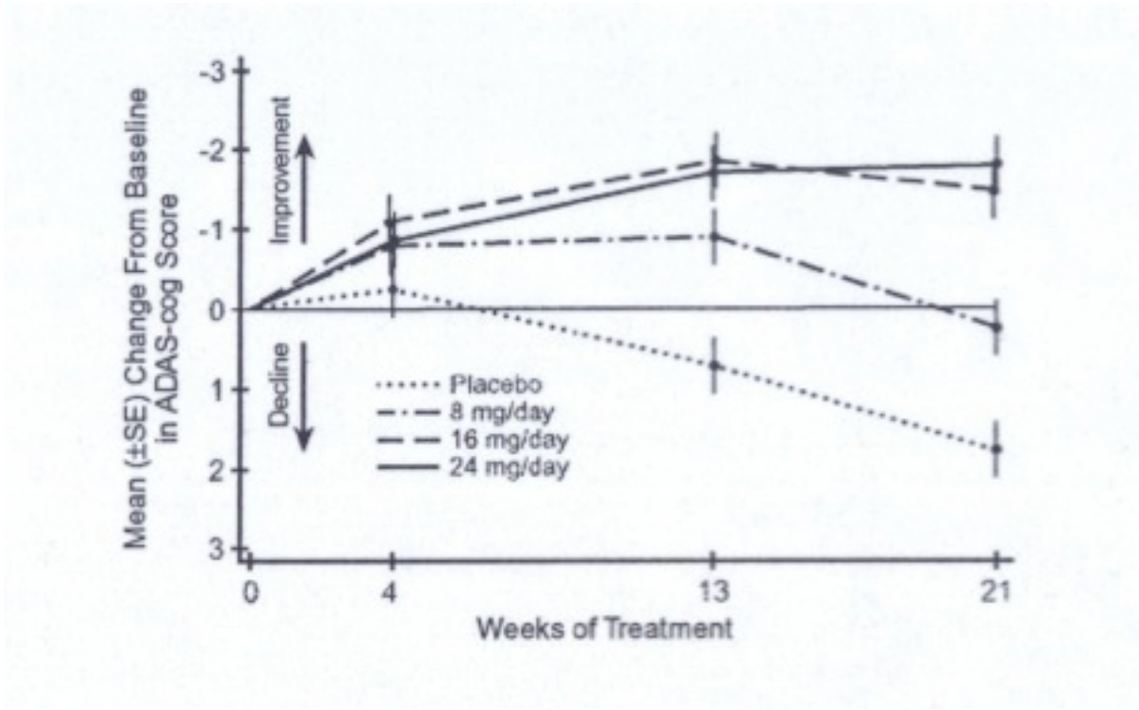
Définitions

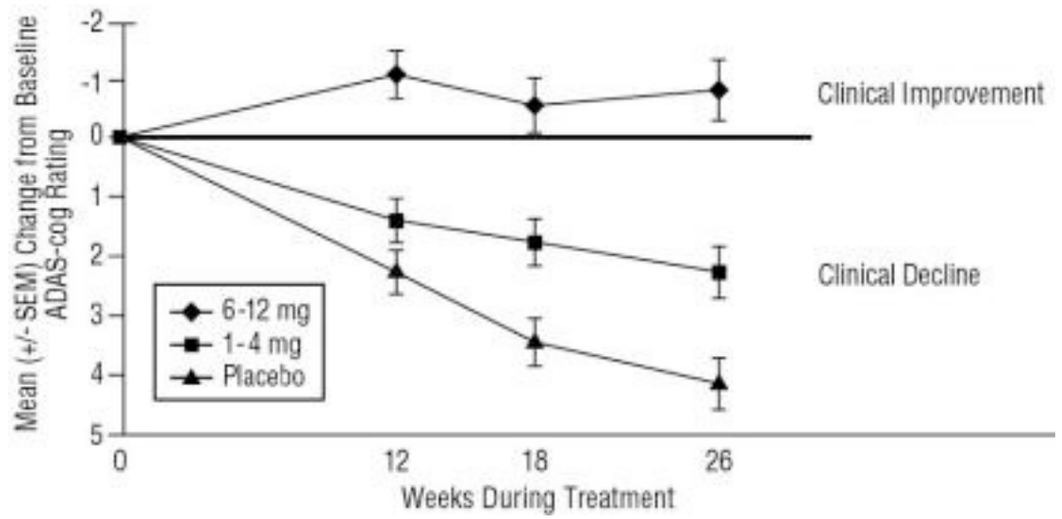
- ✓ Efficacité ?
  - méthode statistique : étude double aveugle ...
  - preuve significative : « *p* » <> coïncidence
  - la preuve d'efficacité ne doit pas nous aveugler

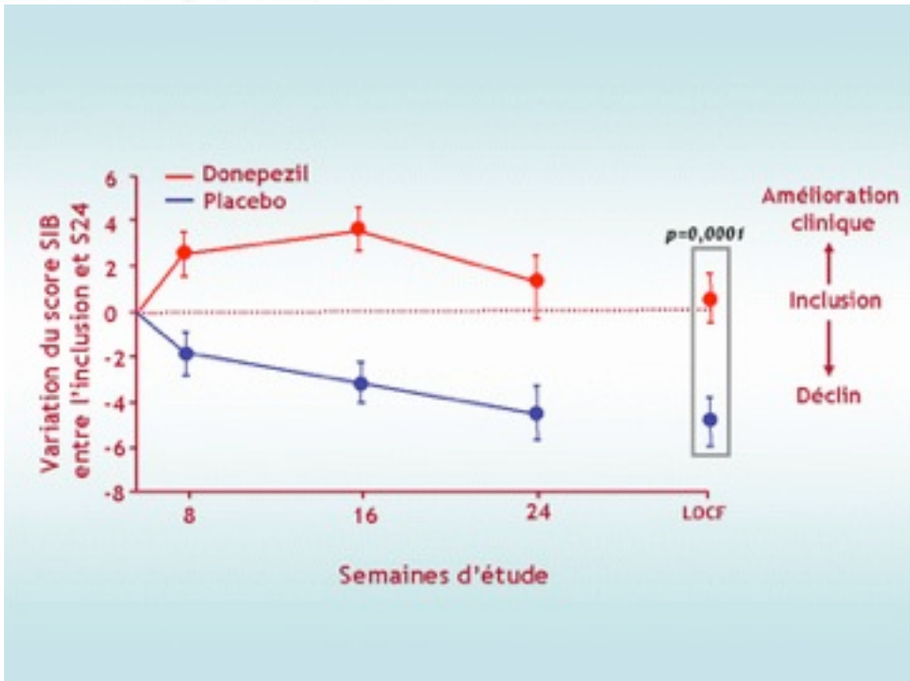
- ✓ Efficience et le rendement ?
  - impact sur le terrain : subjectivité ...
  - n'est pas liée qu'à des statistiques ...
  - continuité de l'EBM ...

Les médicaments ...

Exemples de schéma ...







Efficacité ?

- ✓ Les anticholinestérasiques sont efficaces contre la maladie d'Alzheimer ...

Cochrane Database Syst Rev 2006
http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab005593.html

- ✓ Est-ce renforcé ?
  - American Academy Neurology — Doody and al, Neurology. 2001 May 8;56(9):1154-66
  - European Federation of neurological society — Hort and al, EJN 2010, 17: 1236-48
  - Nice en Angleterre — Loveman and al., HTA 2006;10(1) http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1001.pdf
  - KCE en Belgique — Report KCE 111B; 2009 http://www.kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=12651&CREF=13576

KCE - référence belge ...

- ✓ « Les anticholinestérasiques montrent une amélioration significative au niveau cognitif (ADAS-Cog) et global (CIBIC+).

- ✓ L'efficacité est de niveau 1 et classe A

Résultats sur RCT indiscutables
Méthode statistique solide

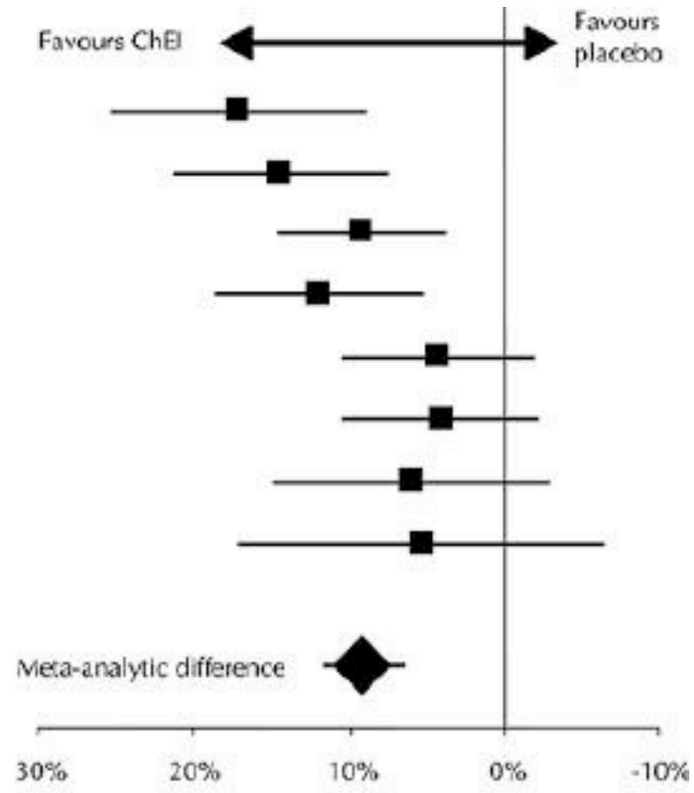
- ✓ Le Gingko Biloba et la mémantine en monothérapie est remise en question ...

Report KCE 111B; 2009
http://www.kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=12651&CREF=13576

Efficacité pratique ?

✓ basé par exemple sur le nombre de patient à traiter - number needed to treat (NNT)

Study	Cholinesterase inhibitor	ChEI responders	Placebo responders	Total subjects
Rogers,[11] 1998a	Donepezil	107/305	27/150	455
Rogers,[10] 1998b	Donepezil	76/298	17/152	450
Burns,[12] 1999	Donepezil	125/544	38/274	818
Rösler,[18] 1999	Rivastigmine	149/467	44/220	687
Raskind,[20] 2000	Galantamine	64/357	27/196	553
Wilcock,[21] 2000	Galantamine	84/414	33/203	617
Rockwood,[24] 2001	Galantamine	61/240	24/123	363
Wilkinson,[23] 2001	Galantamine	59/179	23/83	262



5159 sous IAChE
16 études

Lanctôt and al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. CMAJ.2003 Sep 16;169(6):557-64. Review.

Efficacité pratique ?

✓ basé par exemple sur le nombre de patient à traiter - «number needed to treat» (NNT)

	NNT
✓ répondeurs globaux	12
✓ répondeurs cognitifs	10
stabilisation	7
amélioration légère	12
amélioration forte	42
✓ effets secondaires	12

Revue prescrire : NNT de 9

NNT à 1 - ex. AB
NNT entre 2-5 = effectif

ex. Thrombolyse avant 3h contre la dépendance NNT = 7

Etude 4S - NNT = 25 - Simvastatine
prévention secondaire (angor) et tertiaire (IDM)
Risque relatif : 0,70 soit réduction relative risque de 30%

Lanctôt and al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. CMAJ.2003 Sep 16;169(6):557-64. Review.

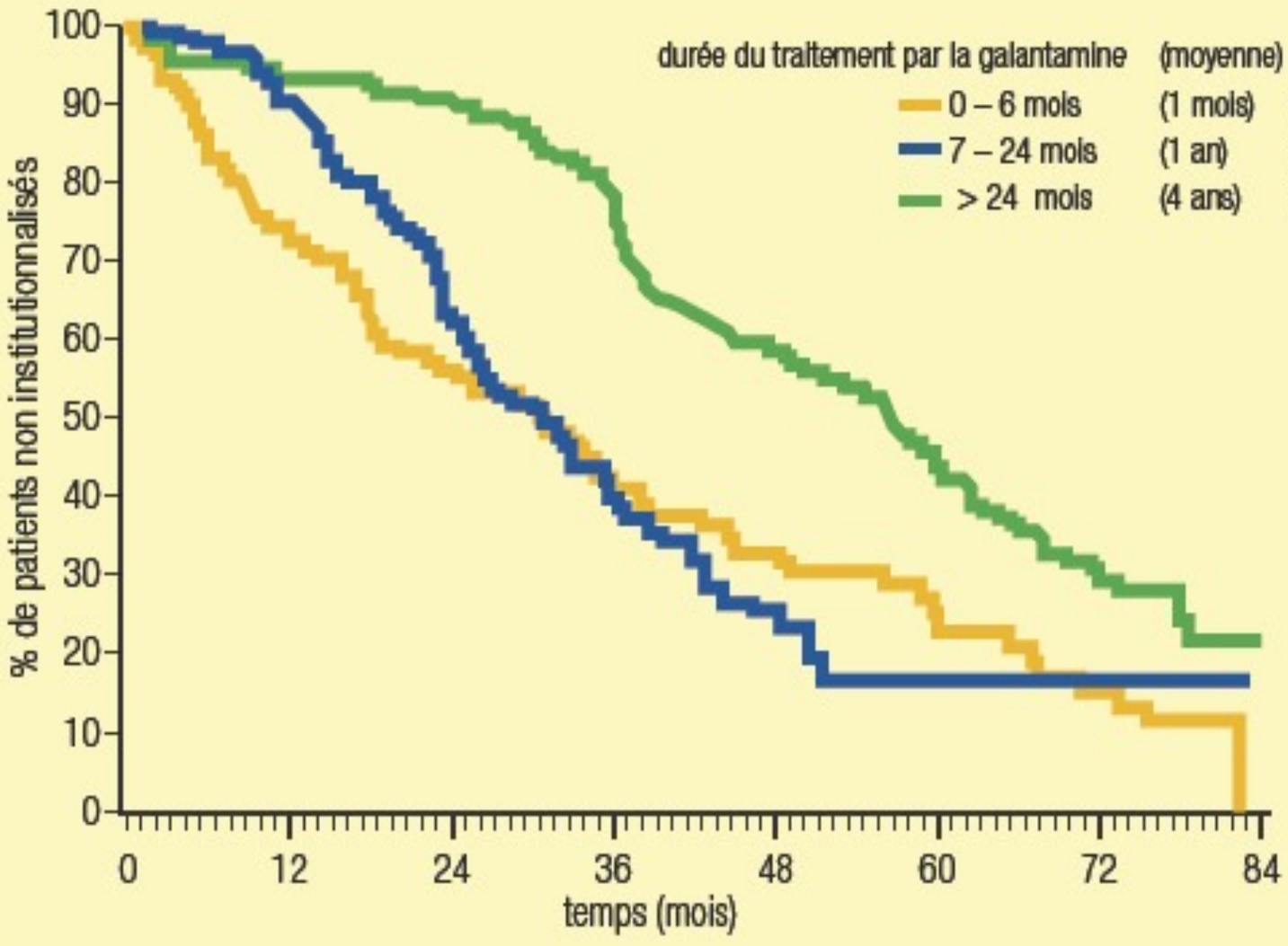
Anonymous. Donepezil - un intérêt modeste dans la maladie d'Alzheimer. La Revue Prescrire 1998;185:403-6.

Efficacité pratique ?

- ✓ Sur le terrain :
  - Qu'attendre comme objectif : décès - MRS
  - Qu'utiliser comme échelle ? ADAS-Cog - autres
  - Quels patients étudier ? quid des atypiques ?
  - Comment insérer l'expérience clinique ?
- ✓ Impact éthique et social :
  - Qu'accepter pour une maladie incurable ?
  - Validité des autres thérapies ?
  - La recherche ?

retarder l'entrée en MRS ?

Retarder l'institutionnalisation



Retarder l'entrée en MRS

Est-ce un excellent objectif ?

Etude Cognos - EFNS Congrès en 2010 - Dr T. Mets

720 DTA belges - MMSE 20,5 - traité - J0 et J180

CGI (évaluation globale de changement)
44,4% vont mieux
34,3% sans changement soit stable
21,2% vont moins bien

13,7% iront en MRS

- 43,5% problème physique
- 41,9% fardeau aidant
- 29% comportement patient
- 11,3% raison autre ...

L'entrée en MRS est liée surtout aux circonstances *sociales*, au *fardeau* de l'aidant plus que la progression de la maladie

Loveman and al. Health Technol Assess 2006;10(1)

Est ce rentable ?

Autorité :
si je rembourse un médicament, ai-je un retour financier ?

Comment faire ?

QALY : quality adjusted life year

Que la survie

↕

- mobilité physique
- autonomie
- absence de douleur
- absence anxiété
- absence dépression

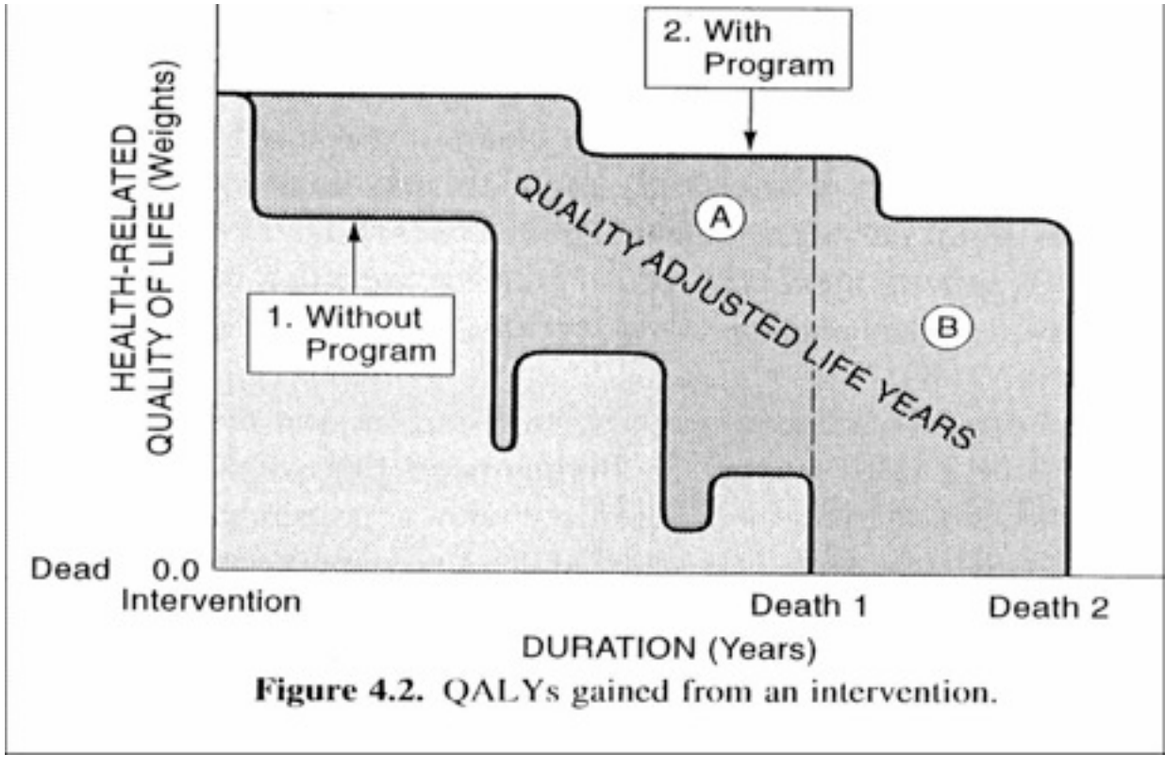


Figure 4.2. QALYs gained from an intervention.

coûts

coûts

Tableau 6 : Coûts annuels* des soins dispensés aux personnes atteintes de la MA à divers stades de gravité dans un contexte canadien[6]

	Coûts des soins selon la gravité de la MA ($CAN)			
Type de coûts	**Légère (MMSE 21-26)**	**Légère à modérée (MMSE 15-20)**	**Modérée (MMSE 10-14)**	**Grave (MMSE<10)**
Établissement de soins (% du coût total)	0 $ (0 %)	4 859 $ (30 %)	16 332 $ (63 %)	30 958 $ (84 %)
Services communautaires (% du coût total)	1 973 $ (21 %)	2 315 $ (14 %)	1 227 $ (5 %)	568 $ (2 %)
Temps du dispensateur de soins (% du coût total)	7 252 $ (77 %)	8 650 $ (54 %)	7 904 $ (31 %)	4 958 $ (13 %)
Médicaments et honoraires de médecin (% du coût total)	226 $ (2 %)	230 $ (1 %)	260 $ (1 %)	310 $ (1 %)
COÛT TOTAL	**9 451 $**	**16 054 $**	**25 723 $**	**36 794 $**

*L'année de détermination des coûts est 1997.

coûts

Chiffres en Belgique 2008 ...

75000 patients

55% à la maison
41000

45% en MRS
34000

70% avec un ℞

33% avec un ℞

40000 patients

48.000.000 euros soit 1200 euros par patient

Report KCE 111B; 2009

coûts

Type de coûts	Coûts des soins selon la gravité de la maladie ($US et $CAN)	
	MA grave	
	C	ÉS
Coûts directs (% du total)	22 423 $US = 33 433 $CAN (34 %)	58 472 $US = 87 182 $CAN (88 %)
Coûts indirects (% du total)	43 272 $US = 65 519 $CAN (66 %)	7 932 $US = 11 827 $CAN (12 %)
COÛT TOTAL	**65 695 $US 97 951 $CAN**	**66 404 $US 99 008 $CAN**

Famille = coûts indirects

Institution = coûts directs

C : collectivité
ÉS : établissement de soins
*L'année de détermination des coûts est 1997.

coûts

Tableau 5 : Coût annuel par malade d'après le coût global de la période de l'étude
Renseignements tirés de diverses études sur la rivastigmine

Étude	Type de coûts	Coût annuel par malade (en dollars canadiens de 1998) *	
		Sans rivastigmine	Rivastigmine
Fenn et Gray, 1999[22]	Directs**	Légère : 7 223 $ Modérée : 9 316 $ Grave: 23 136 $	Légère : 5 646 $ Modérée : 8 357 $ Grave : N/D
Hauber et collab., 2000[24]	Directs et indirects**	Légère : 2 585 $ Modérée : 19 602 $ Grave : 43 949 $	Légère : -1 021 $ Modérée : 17 895 $ Grave : N/D
Hauber et collab., 2000[23]	Directs et indirects	Légère : 8 680 $ Légère à modérée : 16 434 $ Modérée : 26 367 $ Grave : 37 724 $	Légère : 5 762 $ Légère à modérée : 14 911 $ Modérée : 25 695 $ Grave : N/D

Si je traite, je gagne 2000 à 3000 dollars ...

Donc NICE en 2006 dit NON au traitement

Anonymous. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. NICE technology appraisal guidance 111, November 2006.

coûts

Alternatives : INAMI : réunion consensus nov. 2005

«il convient d'accorder davantage d'attention aux soins dispensés aux personnes démentes qu'à leur traitement pharmacologique»

Très souvent, le coût d'une intervention non pharmacologique est moindre ...

Olazaran and al. Nonpharmacological Therapies in Alzheimer's Disease : A systematic Review of Efficacy. Dement Geriatr Cogn Disord 2010;30:161-178

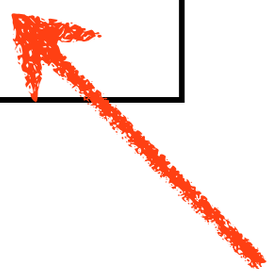
Coûts

Non pharmacologique : est-ce moins cher ?

Proposition INAMI : Clinique de la Mémoire

http://www.inami.fgov.be/care/fr/revalidatie/convention/hospitals-memory/

	Total	patients	Coût/patient
Traitement	48.000.000 €	40.000	1200 €
Clinique mémoire	903.000 €	350	2580 €



«On doit donc parler de complémentarité»

Olazaran and al. Nonpharmacological Therapies in Alzheimer's Disease : A systematic Review of Efficacy. Dement Geriatr Cogn Disord 2010;30:161-178

Le non médicament ...

L'approche non pharmacologique

Non-médicamenteux	Médicamenteux
▪ soutien actif ▪ thérapies spécifiques: - orientation dans la réalité - traitement de stimulation cognitive - thérapie de réminiscence - thérapie de validation - encadrement affectif - musicothérapie - réhabilitation cognitive - traitement par exercices - traitement occupationnel	▪ inhibiteurs des cholinestérases ▪ mémantine ▪ Ginkgo biloba ▪ divers

KCE ... étudie 30 thérapies

KCE : que penser ...

Démence: quelles interventions non pharmacologiques?

KCE reports 160B

Juillet 2011

4 interventions fonctionnent ...	GRADE
1. Interventions de type psychosocial/psychoéducation : impact sur les soignants informels et sur l'institutionnalisation	1B
2. Formation du personnel soignant en institution	1B
3. Programmes d'activité physique	1B
4. Stimulation/entraînement cognitif du patient	1B

http://www.kce.fgov.be/index_fr.aspx?SGREF=3461&CREF=20386

En conclusion

Finalement, que dois-je faire ?

EFFICACE ? Oui

- Traiter un vrai Alzheimer ...
- Limitation dans le temps ... mais traiter tôt
- Savoir le continuer ou le stopper ...

EN REALITE ? mitigé

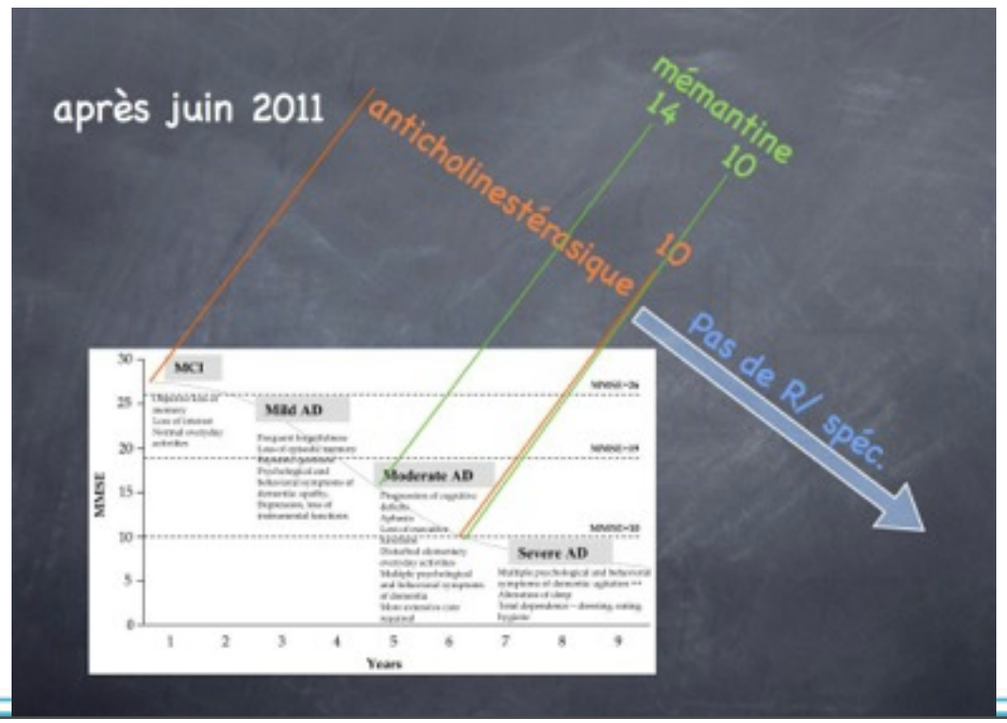
HAS : malgré un rapport efficacité/effets indésirables modeste, le service rendu par les IAchE reste important
A-t-on choisi les bons objectifs ???

RENTABLE ? pas de consensus

Globalement, le médicament s'autofinance ...
NICE : no treatment

Anonymous. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. NICE technology appraisal guidance 111, November 2006.

En conclusion

Tenter d'effectuer un diagnostic précis

Traitement pharmacologique
et
Traitement non pharmacologique