



# Traitement de la maladie d'Alzheimer : une autre lecture

A propos de l'article: Joray S, et al. Peut-on traiter la maladie d'Alzheimer? Rev Med Suisse 2005; 1:1201-8.

Monsieur le Rédacteur en chef,

Dans l'article paru dans la *Revue Médicale Suisse* intitulé «Peut-on traiter la maladie d'Alzheimer?», Joray, Ghika, von Gunten, Büla, Gold et Assal signalent que «les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont actuellement le traitement de première ligne de la maladie d'Alzheimer de stades légers à modérés, et peut-être aussi des formes modérées à sévères». Le tableau 2 mentionne ce traitement pour la maladie d'Alzheimer (60% des démences) et la maladie à corps de Lewy (15 à 20% des démences).

Après avoir rappelé l'effet des trois médicaments anticholinestérase disponibles en Suisse sur le déclin cognitif (ralentissement du déclin cognitif correspondant à 2 à 7 mois, report du placement en institution allant jusqu'à 1-2 ans), qu'au maximum 30 à 40% des patients traités répondent, que la durée de l'effet est encore incertaine, et que 5 à 10% d'entre eux vont présenter des effets secondaires généralement mineurs, les auteurs mentionnent une étude récente<sup>1</sup> aux résultats discordants, dans la mesure où elle montrait «un impact cognitif et fonctionnel très modeste, et l'absence de répercussions sur l'institutionnalisation». En commentaire, ils notent «toutefois, il ne s'agit que d'une seule étude, dont le design peut être critiqué, avec notamment l'inclusion d'un collectif de patients hétérogènes».

On peut toutefois en faire une lecture radicalement différente :

- Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée de 565 patients, réalisée en phase IV (postmarketing), sans soutien de l'industrie pharmaceutique.

- Elle met en parallèle deux types de variables qui n'ont pas les mêmes caractéristiques ni la même importance. L'impact cognitif et fonctionnel, variable difficile à mesurer parce que fluctuante, est du même ordre que celui obtenu dans les autres études impliquant ce même produit, mais l'impact sur la variable du délai d'institutionnalisation, plus facile à mesurer parce que univoque, ne montrait pas de différence d'avec le placebo.

- Elle reflète la pratique clinique quotidienne et le phénomène bien connu de régression vers la moyenne, qui confirme que le bénéfice clinique observé dans les études contrôlées de phase III, sur des collectifs de patients soigneusement sélectionnés, ne se vérifie pas toujours dans la pratique quotidienne.

- Elle a été publiée dans le *Lancet*, journal dont la qualité est rarement mise en doute lorsque les résultats sont positifs, et son importance soulignée par un éditorial.

Ce genre d'étude manque encore cruellement dans la plupart des traitements et des maladies, et ses auteurs ont d'autant plus de mérite, que le recrutement de patients a été parasité par la publication de recommandations de pratique par le NICE (National Institute for Clinical Excellence), qui proposait le traitement par anticholinestérase, avant de modifier sa position suite à la parution de cette étude.

L'éditorial mentionne à juste titre que 90% des patients inclus dans cette étude ne l'auraient pas été dans les études de phase III, qui ont établi le bénéfice de ce type de traitement. Toutefois, ils étaient tous considérés comme souffrant d'une maladie d'Alzheimer.

Cette étude a donc d'importantes implications sur trois plans :

- Pour les patients et leur famille, les confrontant à l'absence de traitement effica-

ce, si seuls 30 à 40% des 10% d'entre ceux qui ont été sélectionnés pour participer aux études de phase III sont susceptibles de réagir favorablement à ce type de traitement.

- Pour les médecins, rappelant l'impérieuse nécessité de se préoccuper des critères d'inclusion et d'exclusion des études de phase III avant d'extrapoler leurs résultats à leur collectif de patients et de prescrire un tel traitement, pour éviter qu'il soit au mieux inutile, au pire délétère.

- Pour les autorités sanitaires, soulignant l'exigence d'une validité externe minimale des études de phase III (critères d'inclusion et d'exclusion), avant d'accepter officiellement une indication large pour un traitement, surtout si son prix est élevé et/ou le nombre de patients susceptibles de le recevoir important. Dans un monde idéal, la conduite d'études de phase IV de ce type devrait également avoir un impact sur les conditions d'enregistrement préalablement négociées.

Compte tenu de la nature de leur article (revue non systématique), on peut remercier les auteurs de la *Revue Médicale Suisse* d'avoir mentionné cet article. Le public cible de votre revue aurait toutefois mérité et probablement apprécié d'obtenir une mise en perspective de cette étude extrêmement importante en termes de santé publique.

Dr Jean-Blaise Wasserfallen

Unité d'évaluation technologique

Direction médicale – CHUV, 1001 Lausanne

## Références

1 AD2000 collaborative group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000). Randomized double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15.

PUB