



Traitement de la maladie d'Alzheimer : la lecture des cliniciens

A propos de l'article: Wasserfallen J.-B. Traitement de la maladie d'Alzheimer: une autre lecture. Rev Med Suisse 2005;1:1993.

Monsieur le Rédacteur en chef,

Nous remercions le Dr Wasserfallen pour ses remarques¹ concernant notre article paru dans la *Revue Médicale Suisse*² et plus précisément à propos de l'étude AD 2000.³ Malgré les nombreuses études publiées démontrant un bénéfice des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans la maladie d'Alzheimer (MA), l'efficacité pratique de ces traitements reste souvent débattue. Notre article avait pour objectif de «faire une synthèse des données actuelles concernant les traitements disponibles pour la MA» et non une analyse détaillée d'AD 2000. Toutefois, nous sommes heureux de l'opportunité qui nous est offerte pour nous exprimer sur ce sujet.

AD 2000 est une étude randomisée contrôlée, visant à évaluer l'effet du donépézil chez des patients atteints de MA de stade léger à modéré. Le médecin de premier recours devait douter que son patient bénéficierait du traitement de donépézil pour être inclus. A deux ans, des bénéfices cognitifs (différence du score MMSE de 0,8 point entre groupe traité versus placebo) et fonctionnels étaient observés. Par contre, le temps jusqu'à l'entrée en institution et la progression de la dépendance n'étaient pas différents au sein des deux groupes. En conclusion, les auteurs ont remis en question l'efficacité du donépézil dans le traitement de la MA.

Cette étude a cherché à reproduire des conditions cliniques proches de la réalité. Le diagnostic de MA était posé par le médecin de premier recours, basé sur un examen de routine, selon les critères du DSM-IV, sans neuro-imagerie; la coexistence d'une démence vasculaire n'étant pas un critère d'exclusion. Le score MMSE moyen de cette population était de 19/30, ce qui laisse supposer une faible proportion de stades débutants de la maladie, comme en témoigne également la proportion élevée de placements et de décès survenus la première année de l'étude (58% et 75% de l'ensemble de ces événements, respectivement). En incluant un groupe hétérogène de patients (comme spécifiquement indiqué dans le paragraphe méthode de l'article), les résultats devraient être appréhendés pour ce groupe uniquement. Ainsi, une réflexion différente peut être formulée à

partir des résultats d'AD 2000. Dans une population avec un degré modéré de MA, évaluée sur la base d'un examen de routine non spécialisé, le donépézil présente un effet cognitif et fonctionnel modeste mais toujours significatif à deux ans. Contrairement à d'autres études, aucun impact n'a par contre été observé sur le temps jusqu'à l'entrée en institution, ni sur la progression de la dépendance dans cette population.

Il est indispensable de souligner encore, comme l'a fait récemment un des lecteurs de la revue,⁴ les importants problèmes de recrutement et d'attrition (perte au suivi) observés dans cette étude. En effet, après avoir calculé un effectif nécessaire de 3000 sujets pour éviter de conclure à tort à une inefficacité du traitement, l'étude n'en a recruté que 566 dont 194 seulement sont encore présents en début de phase 2, 50 en début de phase 3 et 4 en début de phase 4 (chaque phase dure 48 semaines). Devant cette hécatombe, les auteurs ont dû regrouper les patients des groupes donépézil 5 mg/j et 10 mg/j en un seul groupe pour les comparer au groupe placebo. Cette difficulté à enrôler et à conserver les participants a considérablement réduit la puissance statistique de l'étude (autrement dit sa capacité à réellement démontrer ce qu'elle était censée démontrer). Les chances (risques!) que les auteurs concluent faussement à l'absence de bénéfice ayant été estimées à 70%.⁵

Au-delà de ces considérations, il nous paraît essentiel de souligner une fois encore que l'administration de médicaments symptomatiques n'est qu'un élément de la prise en charge des patients atteints de MA. Comme mentionné dans notre article, les interventions sociales et de soutien aux proches ont également démontré des bénéfices pour les patients et leur entourage. Si les effets des médicaments actuellement disponibles (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et mémantine) ne sont pas spectaculaires, ils restent réels, parfois très significatifs dans certaines situations. L'administration de ces traitements doit se faire après une démarche diagnostique rigoureuse et sans négliger les diverses dimensions de la prise en charge.

Dans le futur, nos efforts doivent certainement viser à mieux identifier les patients les plus à même de bénéficier de ces traitements. Pour cela, le diagnostic et les stratégies d'évaluation clinique des pathologies démentielles doivent être encouragés. Un engagement important

du médecin de premier recours et un accès facilité aux structures de deuxième recours doivent impérativement être soutenus.

Drs Sabine Joray et Joseph Ghika

Service de neurologie
CHUV, 1011 Lausanne

Dr Armin von Gunten

Service universitaire de psychiatrie de l'âge avancé et Département de psychiatrie du CHUV, 1008 Prilly-Lausanne

Dr Christophe Büla

Service de gériatrie et réadaptation gériatrique, CHUV et CUTR Sylvana
1066 Epalinges

Dr Gabriel Gold

Département de réhabilitation et de gériatrie, HUG, 1226 Thônex

Dr Frédéric Assal

Clinique de neurologie
Département Neuclid
HUG, 1211 Genève

Bibliographie

- 1 Wasserfallen J.-B. Traitement de la maladie d'Alzheimer: une autre lecture. Rev Med Suisse 2005;1:1993.
- 2 Joray S, et al. Peut-on traiter la maladie d'Alzheimer? Rev Med Suisse 2005;1:1201-8.
- 3 AD 2000 collaborative group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD 2000). Randomized double-blind trial. Lancet 2004;363:2105-15.
- 4 Boss JL. Traitement de la maladie d'Alzheimer. Rev Med Suisse 2005;1:2558.
- 5 Akintade L, Zaiac M, Rleni J, McRae T. AD 2000: Design and conclusions. Lancet 2004;364:1214.