

6^e Symposium international sur les progrès du traitement de la maladie d'Alzheimer

Le donépézil aux stades modéré à avancé de la maladie d'Alzheimer

LE DONÉPÉZIL agit non seulement aux stades précoce et modéré de la maladie d'Alzheimer, mais aussi dans les phases plus avancées. Son efficacité semblerait même alors accrue. Ces résultats surprenants sortent d'une étude présentée par le Dr **Howard Feldman**, du département de neurologie de l'University of British Columbia, dans une conférence organisée par Pfizer et Eisai dans le cadre du Symposium. Les résultats de l'essai clinique comportent d'autres constats étonnants : non seulement les fonctions cognitives des patients s'améliorent avec la prise du médicament, mais aussi leur comportement. Ces bienfaits se répercutent d'ailleurs sur l'aidant naturel, dont le stress diminue.

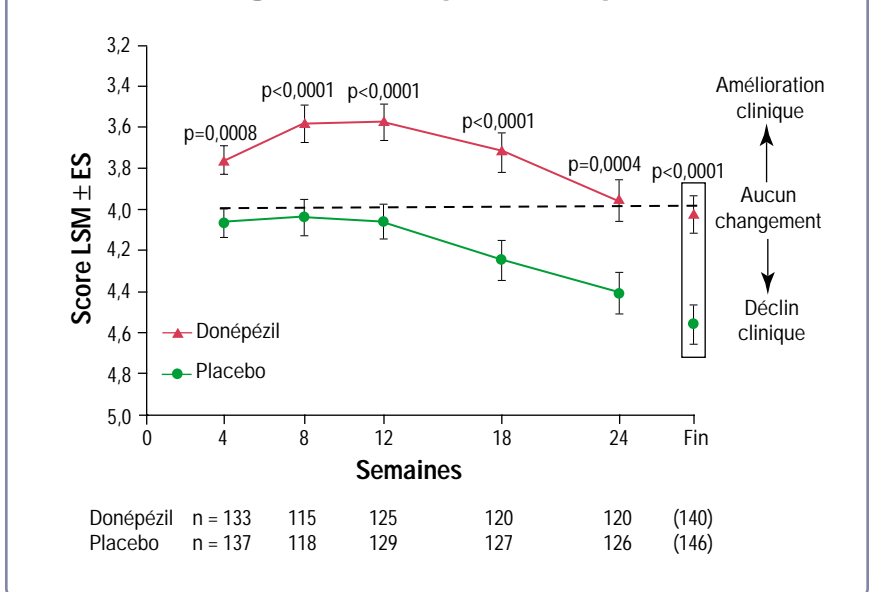
L'étude, qui s'étendait sur 24 semaines, comprenait 290 patients venant du Canada, de France et d'Australie. Les sujets, à des stades de la maladie d'Alzheimer allant de modéré à avancé, ont été randomisés en deux groupes : un premier recevait un placebo et un second du donépézil (5 mg quotidiennement durant les 28 premiers jours, puis 10 mg par la suite si le clinicien le jugeait bon). Les résultats du Mini-Mental State Examination standardisé (MMSEs) étaient de 11,8 dans le groupe prenant le médicament, et de 12,2 chez ceux qui recevaient le placebo.



par Emmanuèle Garnier

Figure 1

Fonctionnement global mesuré par le CIBIC-plus



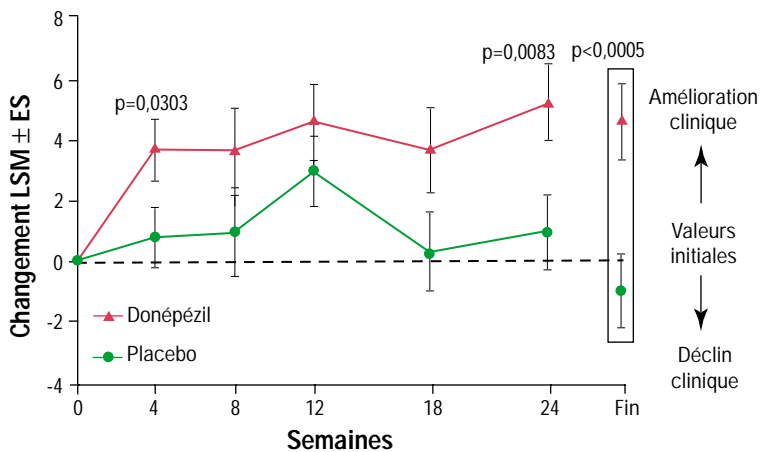
Durant toute l'étude, les scores des patients index à divers tests se sont révélés plus élevés, généralement de manière significative, que ceux du groupe témoin : dans le Clinician's Interview-Based Impression of Change with caregiver input (CIBIC-plus) (figure 1) ;

le MMSEs ; la Severe Impairment Battery (SIB) ; la Disability Assessment for Dementia ; le Neuropsychiatric Inventory (NPI) (figure 2) ; et, à partir de la huitième semaine, la Functional Rating Scale.

« Ce qui se dégage de cette étude

Figure 2

Troubles comportementaux mesurés par le NPI



Donépézil	n = 138	130	114	124	118	119	(138)
Placebo	n = 144	138	116	128	128	125	(144)



FELDMA

Le D^r Howard Feldman.

est une amélioration du fonctionnement global des patients qui prenaient le médicament. Dès la quatrième semaine, nous avons pu le constater », résume le D^r Feldman.

Le réveil des patients

Mais quelle différence a produit le donépézil sur la vie des patients derrière les chiffres, les scores et les graphiques ? « À la fin de l'étude, les sujets qui ont pris le médicament avaient le même niveau de fonctionnement qu'au départ. Pour certains items, comme l'hygiène personnelle, une amélioration décelable a toutefois été notée. Par contre, en ce qui concerne les patients qui recevaient le placebo, beaucoup ont dû être placés dans un centre d'accueil après les six mois de l'étude. Ils avaient perdu leur autonomie », indique le D^r Serge Gauthier, directeur de l'Unité de recherche sur la maladie d'Alzheimer du Centre McGill d'études

sur le vieillissement et l'un des chercheurs principaux de l'essai clinique.

Au moment du recrutement, la majorité des sujets vivaient encore chez eux. Ils avaient besoin d'aide pour toutes les activités quotidiennes, mais réussissaient à s'habiller seuls si on choisissait leurs vêtements. Ils étaient encore capables de jouer à des jeux de cartes très simples et pouvaient rester seuls à la maison une ou deux heures.

Sur le plan cognitif, les progrès des patients traités avec le donépézil furent par ailleurs marqués. Leur amélioration par rapport au groupe témoin était manifeste au MMSE et à la SIB à chaque visite.

Le médicament a également permis une amélioration notable et significative du comportement. « On ne s'attendait vraiment pas à cela », confie le D^r Serge Gauthier. Par comparaison, le groupe prenant le placebo n'a pas présenté de déclin sur le plan comportemental.



Photos : Emmanuèle Garnier.

Le D^r Serge Gauthier.

« J'ai été particulièrement étonné de la diminution des symptômes de dépression et d'anxiété chez ceux qui

prenaient le médicament. Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ressentent beaucoup d'anxiété : peur d'être placés, d'être laissés seuls, et de ne pas reconnaître leurs proches. Les progrès sur ce plan ont constitué une belle surprise », estime le spécialiste.

Mais un autre fait est particulièrement intéressant : l'apathie des patients paraissait régresser. « C'est un des aspects qui change le plus vite, précise le neurologue québécois. Un de mes collègues utilise l'expression "l'éveil aux réalités quotidiennes". »

Ce réveil est riche de promesses. Cependant, il semble devoir être exploité. Chez les patients ayant participé à l'étude, il ne s'est pas traduit en soi par des progrès dans les activités quotidiennes. « Il manquait ce qu'une neuropsychologue suisse, M^{me} **Anne-Claude Juillerat**, propose : un réentraînement (voir l'article intitulé *Ces patients encore capables d'apprendre*). Nous réveillons les gens, mais leur attention n'est pas canalisée. Ce sera l'étape suivante. Je pense que nous avons atteint le maximum avec la stimulation chimique. Maintenant, il faut ajouter une composante non pharmacologique. La prochaine étude comparera l'effet du médicament seul et avec une stimulation cognitive. Je suis sûr que la combinaison des deux éléments nous permettra de doubler l'effet sur les activités de la vie quotidienne. »

Bienfaits pour les aidants naturels

Pour le D^r Howard Feldman, l'une des grandes surprises de l'étude fut l'effet bénéfique du médicament sur les aidants naturels. « À deux occa-

sions, le stress de la personne soignée a été mesuré, et la différence était statistiquement significative entre ceux qui s'occupaient d'un patient traité avec le donépézil et ceux qui prenaient soin d'un sujet recevant le placebo. » C'était la première fois que la Caregiver Stress Scale révélait qu'un médicament avait un effet sur l'entourage.

Du côté des effets secondaires, les réactions, souvent de nature gastro-intestinale, étaient généralement légères. Quarante-trois pour cent des patients prenant le donépézil et 80 % des sujets témoins ont cependant souffert d'au moins un effet indésirable. Néanmoins, seulement 8 % des sujets index et 6 % des personnes prenant le placebo ont abandonné l'étude à cause de ces inconvénients.

La maladie plus avancée des patients étudiés faisait redouter aux chercheurs de pires effets secondaires. « Nous avons été contents de voir que l'innocuité et la tolérance correspondaient à celles que l'on observe aux stades léger et modéré de l'affection », explique le D^r Feldman dans sa conférence.

Plus efficace chez les plus gravement atteints

Pourquoi le donépézil fonctionnerait-il mieux chez les sujets dont la maladie d'Alzheimer est plus grave ? Avant l'étude, les neurologues n'étaient même pas sûrs que ces patients répondraient à l'action d'un inhibiteur de la cholinestérase. Ils craignaient que ces personnes ne disposent plus d'assez d'acétylcholine.

Plusieurs hypothèses se croisent pour expliquer les résultats obtenus par les chercheurs. « L'une d'elles est

que nous avons choisi des tests particulièrement appropriés pour mesurer l'efficacité du médicament à cette phase de la maladie. Il y a également le fait que le déclin global des gens qui prenaient le placebo était accéléré. À ce stade, la progression des symptômes entre dans la pente la plus abrupte. Une explication biologique est également possible : les récepteurs, privés de transmetteurs, pourraient être devenus hypersensibles. On voit ce phénomène dans la maladie de Parkinson. Si on donne de la L-dopa trop tôt, on n'obtient pas de résultat. Toutefois, un ou deux ans plus tard, la réponse devient très importante », explique le D^r Serge Gauthier.

L'assurance-médicaments

L'étude n'a pas été sans répercussions au Québec. Le Conseil consultatif de pharmacologie s'en est servi pour baliser les conditions du remboursement du donépézil, payé par l'assurance-médicaments depuis le 19 avril. Le groupe a d'abord été tenté de ne défrayer que les patients dont le score au MMSE se maintenait au-dessus de 10. Mais il s'est ravisé devant les résultats de l'essai clinique. « Les données concernant le fardeau des aidants naturels ont été déterminantes », indique le spécialiste québécois.

Le Conseil a finalement recommandé que le médicament soit remboursé aux patients dont, au moment de la première demande, le score au MMSE se situe entre 10 et 26, mais n'a pas proposé de seuil minimal pour le renouvellement. Le médecin devra



cependant attester que le médicament continue à avoir un effet bénéfique.

Les nouvelles molécules

UNE SEULE CATÉGORIE de médicaments s'est montrée efficace dans le traitement de la maladie d'Alzheimer : les inhibiteurs de la cholinestérase. Mais jusqu'à présent, c'est plus précisément sur les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase que s'est concentrée la thérapie. Toutefois, de nouvelles molécules offrent maintenant un spectre d'action plus large.

Au cours du congrès, plusieurs études ont porté sur de nouveaux médicaments : entre autres la rivastigmine (Exelon®), qui vient tout juste d'être homologuée au Canada, et la galantamine, qui sera lancée sur le marché vers la fin de l'année.

La rivastigmine

La rivastigmine non seulement inhibe l'acétylcholinestérase, mais elle neutralise en plus la butyrylcholinestérase. Cette dernière enzyme pourrait jouer un rôle important dans la régulation du taux d'acétylcholine. Selon certaines données, il semblerait que son activité augmente à mesure que la maladie d'Alzheimer progresse.

Le nouveau médicament ne jouerait cependant pas d'un double mécanisme. « Il inhibe les deux cholinestérases parce que son action est moins spécifique que celle du donépézil. On ignore encore l'importance de l'effet de l'inhibition de la butyrylcholinestérase sur la maladie », nuance le D^r **Serge Gauthier**, neurologue.

Plusieurs études de 26 semaines montrent de toute façon que, à une dose quotidienne de 6 à 12 mg, le mé-

dicament agit efficacement sur les fonctions cognitives, la capacité d'accomplir des activités quotidiennes et le fonctionnement global. Il aurait aussi un effet sur le comportement.

La rivastigmine pourrait également agir sur des patients dont la maladie d'Alzheimer est avancée. Le D^r **Ravi Anand**, de Novartis, a présenté au congrès, entre autres, une affiche décrivant un essai clinique à double insu de 26 semaines sur 206 patients moyennement à gravement atteints. Les patients ont été répartis par hasardisation en trois groupes, dont l'un prenait quotidiennement 1 à 4 mg de rivastigmine, un deuxième 6 à 12 mg du médicament, et un dernier un placebo. L'âge moyen des patients était de 75,4 ans, et ils étaient atteints de cette forme de démence depuis en moyenne 44,7 mois.

Résultats : à la fin du traitement, les scores de 20 % des sujets traités quotidiennement avec 6 à 12 mg de rivastigmine ont augmenté de sept points ou plus sur l'Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale (ADAS-cog), ce qui n'a été le cas d'aucun sujet du groupe témoin. De plus, 33 % des patients traités, mais seulement 2 % des sujets témoins ont vu leurs résultats s'accroître de quatre points ou plus.

La rivastigmine a été bien tolérée par les patients. Les effets secondaires, d'intensité légère à moyenne, étaient surtout gastro-intestinaux.

Galantamine

Et la galantamine ? Cette molécule aurait deux mécanismes d'action à offrir. En plus d'inhiber l'acétylcholinestérase, elle semble agir sur les récepteurs nicotiques qui permettraient théoriquement d'augmenter la libération d'acétylcholine. « Sur le plan

clinique, on ne sait pas si cela aura un effet réel », précise le D^r Gauthier.

Le médicament semble agir sur le plan cognitif et comportemental ainsi que sur la capacité d'effectuer les tâches quotidiennes. Certaines études montrent qu'il améliorerait par ailleurs les capacités cognitives et fonctionnelles pendant au moins un an. Le D^r **M. Raskind**, de l'University of Washington, a mené un essai clinique dont les résultats étaient présentés sur une affiche.

Le chercheur et ses collaborateurs ont recruté 636 patients se situant à un stade léger ou modéré de la maladie d'Alzheimer. Pendant six mois, des sujets ont reçu un placebo pendant que deux autres groupes prenaient de la galantamine, dont la dose a été augmentée progressivement jusqu'à 24 mg par jour dans un cas, et à 32 mg quotidiennement dans l'autre.

À la fin de cette première phase, les fonctions cognitives des patients des deux groupes prenant le médicament étaient significativement meilleures que celles des sujets témoins. Le score de l'ADAS-cog des sujets traités affichait quelque 3,8 points de plus. Environ 70 % d'entre eux ont également vu leurs résultats sur la Clinician's Interview-Based Impression of Change with caregiver input rester stable ou s'améliorer, ce qui n'a été le cas que pour 55 % des patients recevant le placebo.

Durant la seconde phase de l'étude, tous les patients ont été soumis à une posologie de 24 mg de galantamine par jour. Six mois plus tard, les patients qui avaient reçu cette dose dès la première phase obtenaient un score sur l'ADAS-cog supérieur à celui du début. Leur fonctionnement quotidien s'était également maintenu.

Seul un petit groupe de patients a

dû abandonner le traitement à cause des effets secondaires. Une autre étude a montré que les réactions rapportées sont généralement passagères, surtout de nature gastro-intestinale, et peu importantes. Le médicament est bien toléré lorsque la dose est augmentée progressivement.

Ces patients encore capables d'apprendre

« **L**ES PERSONNES ATTEINTES de la maladie d'Alzheimer conservent toute une série de capacités mnésiques », assure M^{me} **Anne-Claude Juillerat**, neuropsychologue aux Hôpitaux universitaires de Genève. Ces aptitudes permettent au personnel du centre de jour, dont elle présentait le modèle dans sa conférence, d'aider des patients au début de la maladie à mémoriser des informations ou à réapprendre certaines tâches.

« Nous avons montré à des personnes qui n'arrivaient plus à se faire à manger comment préparer plusieurs recettes de cuisine simples. J'ai également enseigné à de nombreux patients le fonctionnement des nouveaux appareils qui exigent une carte à puce dans les transports publics. Une patiente a réappris à plier son linge, ce qui était important pour elle. »

L'un des cas les plus intéressants est celui d'une femme apathique, déprimée, qui n'effectuait plus de tâches ménagères chez elle. La situation devenait difficile pour son mari. « Pour réduire l'apathie de la patiente, nous l'avons aidée à renouer avec une de ses activités préférées, le tricot », explique la neuropsychologue.

La dame savait encore tricoter, mais



M^{me} Anne-Claude Juillerat.

elle était incapable de suivre un modèle et d'en comprendre les explications. « Ces patients ont des problèmes de mémoire de travail. Il leur est difficile de garder les informations pertinentes en tête pendant qu'ils effectuent une tâche. » L'ergothérapeute du centre a donc adapté un modèle de pull en tenant compte des handicaps de la patiente. Après plusieurs semaines de travail, celle-ci est finalement parvenue à le tricoter.

Ce résultat, intéressant, va cependant au-delà de la réussite d'un simple passe-temps. « Nous avons fait repasser à cette patiente des tests. Son score au Mini-Mental State Examination était toujours de 25, et sa mémoire avait diminué. Cependant, elle avait fait des progrès sur des échelles comme l'Inventaire révisé des problèmes de comportement et de mémoire et le Neuropsychiatric Inventory. De plus, elle avait recommencé à faire certains travaux chez elle. Son mari en était

soulagé. »

Des techniques de mémorisation

La maladie d'Alzheimer est très hétérogène. Elle n'atteint pas tous les patients de la même manière sur le plan de la mémoire, du langage, de la perception et de la capacité à reconnaître. La plupart conservent mieux, entre autres, leurs aptitudes dans les domaines où ils excellaient. Musique, sport, échecs, bridge... « Nous essayons de trouver les capacités qui sont préservées pour y concentrer la rééducation », précise M^{me} Juillerat.

Néanmoins, plusieurs facultés semblent décliner chez tous les patients. « Ils ont souvent des difficultés dans la coordination de tâches simultanées et sur le plan de la mémoire épisodique, en particulier dans les tâches de rappel libre. »

D'un autre côté, certains systèmes mnésiques sont préservés dans les premières phases de la maladie. C'est le cas de la mémoire implicite, où la récupération des informations n'est pas volontaire. Elle comprend la mémoire procédurale, qui permet, par exemple, d'apprendre à jouer du piano ou à faire du vélo, et la mémoire motrice. « De manière caricaturale, si vous voulez enseigner quelque chose à un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, il faut le lui faire faire plutôt que de le lui expliquer », indique la neuropsychologue.

Certaines techniques, inspirées de la rééducation des amnésiques, permettent par ailleurs aux patients de mémoriser de nouvelles informations. La récupération espacée, par exemple, consiste à présenter un renseignement à des intervalles de plus en plus grands. « Avec ce système, on arrive à laisser

Photo : Emmanuelle Garnier.

reportage

une trace dans le cerveau du patient. La répétition automatique, par contre, ne sert à rien. »

Une autre méthode est l'estompage des indices. Cette technique consiste à donner une information complète au patient, puis à la répéter en en sous-trayant chaque fois une partie de plus en plus importante. Le patient doit à chaque reprise fournir les éléments manquants. « Par ces techniques, on peut parvenir à des apprentissages extraordinaires », assure M^{me} Juillerat.

Une simulation des activités quotidiennes

Le récent Centre de jour de la mémoire des Hôpitaux universitaires de Genève, tout comme celui de Liège, qui lui a servi de modèle, recourent entre autres à ces techniques pour redonner aux patients souffrant de la maladie d'Alzheimer une certaine autonomie. Ces centres disposent d'une équipe multidisciplinaire : neurologue, psychiatre, gériatre, neuropsychologue, ergothérapeute et travailleur social.

Quand un nouveau patient arrive, le personnel l'évalue soigneusement sur le plan neuropsychologique. Il s'enquiert également de ses activités quotidiennes et de ses intérêts antérieurs auprès de la personne qui en prend soin.

La présence d'un aidant naturel auprès du malade est particulièrement importante dans le processus de rééducation. C'est cette personne clé qui permettra au patient d'appliquer dans la vie de tous les jours les connaissances acquises au cours des rencontres hebdomadaires. Un contrat est d'ailleurs conclu avec cet aidant. « Nous avons des petits buts précis auxquels nous tra-

vailons pendant trois mois. Puis nous faisons un bilan », indique M^{me} Anne-Claude Juillerat.

Le centre de jour permet de reproduire les activités quotidiennes des patients. Il est ainsi équipé d'une cuisine et d'un atelier pour faire de la couture ou du bricolage. Ces installations permettent aux intervenants de procéder à une mise en situation et de déceler les étapes où le patient éprouve des difficultés.

« Nous analysons ce qui, sur le plan cognitif, peut causer un dysfonctionnement. Nous mettons cela en relation avec des problèmes de programmation, de mémoire de travail, de mémoire épisodique. Nous agissons ensuite sur ces différents systèmes pour rendre l'activité plus facile. Nous pouvons, par exemple, chercher à diminuer la charge en mémoire de travail ou à compenser les difficultés mnésiques. »

Aucune étude n'a encore été faite sur les progrès des patients suivis dans ces centres encore très jeunes. Cependant, les cas de plusieurs patients semblent intéressants. Les résultats se traduisent parfois par un soulagement du travail de l'aidant naturel. « La lourdeur de la tâche de la personne soignante mène davantage au placement du patient que les problèmes cognitifs de ce dernier », fait remarquer M^{me} Juillerat. □

La couverture du 6^e Symposium international sur les progrès du traitement de la maladie d'Alzheimer a été possible grâce à une contribution financière inconditionnelle de Pfizer.



capsule numéro 4

par le D^r Alain Neveu*

La responsabilisation du patient

Vous avez diagnostiqué une lombalgie simple, sans lésion grave. À vous de jouer dorénavant le rôle de guide, c'est-à-dire d'expliquer, de rassurer, et surtout d'aider le patient à mieux contrôler sa douleur. À vous d'inciter le patient à contribuer activement à son rétablissement.

L'information avant toute autre chose

La collaboration du patient sera acquise s'il comprend que l'intensité de sa douleur n'est pas synonyme de gravité. Pour qu'il y croie, il doit comprendre ce qui lui arrive, relativiser sa douleur. Des explications claires et concises sur l'évolution naturelle de la lésion ainsi que l'assurance que cette dernière est bénigne malgré l'intensité de la douleur et que le pronostic à court terme est bon (à moyen terme s'il s'agit d'une sciatgie au-dessous du genou) constituent l'assise même du traitement initial dont vous assumez, avec le patient, la prise en charge. Le médecin aide le patient à devenir le principal artisan de sa récupération. Quelle révolution dans le traitement de la lombalgie !

Une étude clinique avec randomisation a récemment montré l'influence qu'a eue la lecture d'une brochure conçue pour corriger les fausses croyances et dissiper les craintes à propos de la lombalgie¹. Le message était empreint d'optimisme et incitait le patient à participer au processus de guérison. L'effet sur l'évolution du tableau clinique a été significatif. Ce document a servi de modèle à la brochure intitulée « Tournez le dos à la lombalgie », produite par la FMOQ.

1. Burton K, Waddell G, Tillotson KM, Summerton N. Information and advice to patients with back pain can have a positive effect. *Spine* 1999 ; 23 : 2484-91.

* Pour le comité technique FMOQ-CSST sur les lésions au dos (D^{rs} Monique Boivin, Guylaine Rioux, Claude Saucier, Alain Neveu, et M. P. Gingras).