

Controverses entourant le traitement de la maladie d'Alzheimer

Les médecins font face à de nombreuses difficultés lorsqu'ils doivent diagnostiquer et traiter la maladie d'Alzheimer (MA), car beaucoup de questions sont toujours sans réponse, notamment en ce qui concerne l'étiologie et la progression de la maladie. Le présent article porte sur la possibilité de poser un diagnostic très précoce de la MA, sur l'impact potentiel des médicaments modifiant la maladie (MMM) et sur le recours aux traitements symptomatiques actuels, pharmacologiques et non pharmacologiques.

Par Serge Gauthier, M.D., FRCPC

Les tout premiers stades de la maladie d'Alzheimer (MA) suscitent beaucoup d'intérêt car ils représentent l'étape au cours de laquelle les médicaments modifiant la maladie (MMM) pourraient le mieux agir. En outre, ce diagnostic précoce aurait l'avantage de permettre au patient de préparer son testament de fin de vie, de mettre de l'ordre dans ses finances et d'envisager la meilleure façon de profiter le plus possible du temps qu'il lui reste. Dans son article, l'auteur examine la valeur pratique du diagnostic très précoce de MA, mesure l'impact potentiel des MMM et fait le point sur l'utilisation des traitements symptomatiques actuels, pharmacologiques et non pharmacologiques.

Définition du stade initial de la MA

Plusieurs termes ont désigné les syndromes de troubles cognitifs au fil des

Le Dr Gauthier est professeur de neurologie et de neurochirurgie, de psychiatrie et de médecine au Centre universitaire de santé McGill et au Centre McGill d'étude sur le vieillissement.

ans. Les plus connus sont le trouble mnésique lié à l'âge, le trouble cognitif sans démence et l'atteinte cognitive légère (ACL) (voir Tableau 1). L'abréviation ACL est la plus souvent employée et sa définition opérationnelle (voir Tableau 2) lui permet d'être utilisée aussi bien dans le cadre d'études de cohortes prospectives que dans le cadre d'essais randomisés et contrôlés (ERC)². Plus récemment, des sous-types d'ACL ont été proposés selon leurs caractéristiques neuropsychologiques (voir Figure 1). De nombreuses études de cohorte sont par ailleurs en cours pour vérifier si ces sous-types d'ACL permettent de prédire le développement de certaines démences spécifiques. Le sous-type appelé ACL amnésique est si souvent perçu comme le point de départ de la MA que certains auteurs suggèrent même le terme « prodrome de la MA »³. Aux fins de la présente revue, le terme « stade initial de la MA » équivaudra à ACL amnésique d'un seul ou de plusieurs domaines. Il faut noter que, même à l'intérieur d'un tel groupe, certains individus sont plus à risque que

d'autres à l'égard de la progression de la MA : ceux dont le déclin cognitif est le plus rapide, les porteurs du génotype ApoE4, ceux qui présentent une atrophie de l'hippocampe observable à l'IRM ou qui présentent des altérations des taux de protéine tau ou de fragments bêta-amyloïdes dans leur liquide céphalo-rachidien.

L'importance du stade initial de la MA comme phase de la maladie justiciable d'un traitement

Les agents de suppression amyloïde,

Tableau 1

Syndromes d'atteinte cognitive¹

- Trous de mémoire liés à l'âge
- Trouble de la mémoire lié à l'âge
- Trouble mnésique du sujet âgé
- Déclin cognitif lié au vieillissement
- Déclin cognitif léger
- Atteinte cognitive légère
- Trouble cognitif sans démence
- Atteinte cognitive légère (ACL)

comme le tramiprosate, le r-flurbiprofène et le bapineuzumab, les statines, comme l'atorvastatine, et les anti-inflammatoires, comme l'ibuprofène, pourraient agir à titre de MMM s'ils sont pris suffisamment tôt au cours de la MA. Ces agents sont (ou seront) testés en ajout à la pharmacologie symptomatique standard (inhibiteurs de la cholinestérase et mémantine) lors d'essais randomisés et contrôlés (ERC), dans l'espoir de ralentir le déclin imputable à la MA dès les premiers stades de la démence. Il est tout à fait possible que ces médicaments se révèlent éventuellement plus efficaces au stade initial de la MA et les leçons tirées de la première série d'ERC sur l'ACL permettront de perfectionner les prochains protocoles d'études.

Traitement symptomatique à l'aide d'amplificateurs cholinergiques

Un numéro de *La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer*⁵ a récemment présenté le point de vue d'un expert sur les médicaments utilisés pour lutter contre les symptômes de l'ACL. On en retient qu'aucun médicament n'a réussi à maîtriser les symptômes de l'ACL et par extension, les symptômes du stade initial de la MA. Cela inclut les inhibiteurs de la cholinestérase, bien que le donépézil y soit presque arrivé : dans l'ERC où le donépézil était comparé à la vitamine E et à un placebo, le paramètre principal (retard du diagnostic de MA sur une période de trois ans) n'a pas été atteint par l'ensemble des sujets souffrant d'ACL, alors que cet effet a été mis en évidence lors d'une analyse secondaire des

Tableau 2

Atteinte cognitive légère, sous-type amnésique²

- Plaintes mnésiques, préférablement corroborées par un proche
- Trouble de la mémoire documenté au moyen d'un test objectif par rapport à des sujets en bonne santé assortis selon l'âge et le degré d'instruction
- Fonctionnement cognitif général normal
- Activités de la vie courante intactes
- Aucune démence clinique

Figure 1

Sous-types d'ACL

		Étiologie				
		Dégénérative	Vasculaire	Psychiatrique	Autres pathologies	
Classification neuropsychologique	ACL amnésique	D'un seul domaine	MA		Dépression	
		De plusieurs domaines	MA	DCV	Dépression	
	ACL non amnésique	D'un seul domaine	DFT	DCV		
		De plusieurs domaines	DCL			

DFT = démence frontotemporale
 DCL = démence à corps de Lewy
 DCV = démence cognitive vasculaire
 MA = maladie d'Alzheimer

porteurs de l'ApoE4⁶. L'auteur et un groupe d'experts de l'IPA⁷ ont convenu que ces preuves étaient insuffisantes pour faire subir aux personnes atteintes d'ACL un test de dépistage du génotype de l'ApoE4 avant de leur administrer du donépézil, mais il n'est pas exclu que les prochains ERC recrutent leurs prochains échantillons de population en fonction du statut de porteur de l'ApoE4.

Traitement des symptômes au moyen de l'entraînement cognitif

On constate un intérêt soutenu pour l'amélioration de la cognition dans l'ACL et le stade initial de la MA à

l'aide d'une approche interventionnelle cognitive bien structurée. Sous la direction du Dr Sylvie Belleville, une équipe de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal a documenté les avantages de ce genre d'entraînement à l'aide de mesures objectives, comprenant des tests de mémorisation de listes, d'association nom-visage et de mémorisation de textes⁸. Des groupes de quatre à cinq sujets subissent ainsi un entraînement hebdomadaire, précédé et suivi d'évaluations. Un avantage a été conféré sur le plan des paramètres cognitifs chez des volontaires en bonne santé et chez des sujets atteints d'ACL⁸. Il faudra

poursuivre ces travaux en leur appliquant un modèle aléatoire pour confirmer l'utilité de l'intervention cognitive dans le traitement du stade pré-démontiel de la MA.

Prise en charge actuelle du stade initial de la MA

Que faire à présent de nos malades qui souffrent de symptômes mnésiques subjectifs et présentent des signes objectifs de déficit sans que leur dysfonction corresponde à un diagnostic de démence franche? Bien sûr, les facteurs de risque vasculaires doivent être vérifiés et traités systématiquement (voir Tableau 3). Compte tenu de l'état actuel des connaissances, les médecins doivent faire preuve de beaucoup de circonspection avant d'accoler une étiquette de MA en l'absence de signes cliniques associés au diagnostic de démence : il est prématuré d'utiliser l'imagerie cérébrale, comme la TEP au désoxyglucose⁹ ou le dosage des taux de protéines tau et de fragments bêta-amyloïdes dans le liquide céphalo-rachidien¹⁰. Par ailleurs, un suivi plus étroit du patient accompagné de l'aidant doit être offert (au moins une fois l'an) et

réalisé au moyen d'entrevues semi-structurées comportant des questions sur les activités instrumentales de la vie courante (AIVC), comme la gestion du budget, la prise des médicaments, la capacité de se déplacer et de communiquer, et une évaluation cognitive au moyen du test MoCA (pour *Montreal Cognitive Assessment*)¹¹, accessible à l'adresse www.mocatest.org. Le diagnostic de dépression doit aussi être écarté ou traité, et à cet égard, on veillera à éviter les agents qui exercent des effets anticholinergiques.

Pour l'instant il serait inapproprié d'utiliser des inhibiteurs de la cholinestérase pour le traitement des symptômes avant que le diagnostic de MA clinique ne soit établi, car les effets secondaires cholinergiques sont alors plus fréquents que chez les patients atteints de MA franche, comme en témoignent tous les ERC ayant porté sur les inhibiteurs de la cholinestérase dans l'ACL. En outre, il devient difficile de déceler une amélioration cliniquement appréciable, contrairement à ce qui s'observe en présence de MA franche, au sujet de laquelle le champ

Tableau 3

Prise en charge actuelle du stade initial de la MA

- Corriger les facteurs de risque vasculaires
- Dépister et traiter la dépression
- Éviter d'accoler hâtivement l'étiquette de maladie d'Alzheimer
- Procéder à un suivi annuel avec des questions sur les AIVC et le test MoCA
- Promouvoir la participation à la recherche pharmacologique et non pharmacologique

des connaissances thérapeutiques a suffisamment évolué pour inclure des paramètres non cognitifs¹² et l'identification des symptômes cibles.

Il est à espérer que les interventions de nature cognitive seront de plus en plus employées suite à l'expérience acquise à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. En terminant, il faut encourager les patients à participer aux ERC sur les MMM aussitôt qu'ils seront accessibles, en 2007. L'espoir est permis puisque c'est au stade initial de la MA que ces médicaments pourraient le mieux agir.

Références :

1. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet* 2003; 2:15-21.
2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et coll. Mild Cognitive Impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
3. Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004; 3(4):246-8.
4. Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 429-38.
5. Chertkow H. Le traitement de l'atteinte cognitive légère. *La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer* 2006; 8(4): 12-22.
6. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et coll. Vitamin E and donepezil for the treatment of Mild Cognitive Impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379-88.
7. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et coll. Mild Cognitive Impairment. *Lancet* 2006; 367: 1262-70.
8. Belleville S, Gilbert B, Fontaine F, et coll. Improvement of episodic memory in persons with Mild Cognitive Impairment and healthy adults: evidence from a cognitive intervention program. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders*, sous presse.
9. Anchisi D, Borroni B, Francesciji M, et coll. Heterogeneity of brain glucose metabolism in Mild Cognitive Impairment and clinical progression to Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 1728-33.
10. Buerger K, Ewers M, Andreasen N, et coll. Phosphorylated tau predicts rate of cognitive decline in MCI subjects: a comparative study. *Neurology* 2005; 65: 1502-3.
11. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et coll. The Montreal Cognitive Assessment: a brief screening tool for Mild Cognitive Impairment. *JAGS* 2005; 53: 695-9.
12. Winblad B, Brodaty H, Gauthier S, et coll. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: is there a need to redefine treatment success? *Int J Geriatric Psychiatry* 2001; 16: 653-66.
13. Rockwood K, Fay S, Song X, et coll. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized clinical trial. *CMAJ* 2006; 174: 1099-105.