

---

# Quels effets indiquent aux médecins que le traitement par donépézil agit?

Bien que les essais cliniques sur le donépézil aient confirmé ses effets liés à la dose à l'aide d'épreuves standard, il semble que ce ne soit pas de cette façon que l'efficacité du traitement est mesurée dans la pratique quotidienne. Pour mieux comprendre quels effets du traitement par donépézil les médecins recherchent pour vérifier s'il agit chez les patients individuels, nous avons procédé à un sondage mis au point par un comité d'experts sur toute une liste d'effets potentiels. La fonction exécutive semble désormais occuper un rôle central dans la démence et elle est appelée à revêtir plus d'importance dans la mesure où elle permettra d'établir des ponts entre la recherche et la pratique cliniques.

par Kenneth Rockwood, M.D., FRCPC et Isabelle Lussier, Ph.D.

Le chlorhydrate de donépézil a été le premier inhibiteur de la cholinestérase à être approuvé au Canada pour le traitement des symptômes de la maladie d'Alzheimer (MA) de légère à modérée, à la suite de plusieurs importants essais cliniques contrôlés par placebo<sup>1-6</sup>. Même si les cliniciens ont maintenant une longue expérience de ce médicament, certains continuent de remettre en question ses bienfaits cliniques, soit parce qu'ils doutent de la réelle portée clinique du traitement ou que les patients des essais cliniques

représentent la population chez qui le médicament est administré dans la pratique quotidienne<sup>7,8</sup>. Ce type de question n'est pas simplement rhétorique. Elle est soulignée par le fait que malgré la reproductibilité des preuves quant aux avantages statistiquement significatifs conférés par le donépézil, celui-ci n'est toujours pas approuvé ni inscrit aux listes des médicaments de certaines provinces pour remboursement.

Comprendre la portée clinique d'une molécule représente parfois un défi. À l'heure actuelle, il n'existe pas de directives universelles pour l'interprétation de la portée clinique. Par ailleurs, selon certains, la portée d'un traitement serait plus susceptible d'être significative sur le plan clinique si : 1) la taille de l'effet est suffisamment grande pour être cliniquement décelée, 2) on note un phénomène dose-réponse et 3) il y a convergence des mesures (c.-à-d., si différentes mesures donnent des résultats similaires) à l'intérieur même des essais et entre eux<sup>9</sup>. Quatre

synthèses récentes suggèrent que ces conditions sont réunies dans le cas du donépézil<sup>10-13</sup>. Pourtant, si ces analyses font état d'un phénomène cliniquement décelable, elles ne nous en révèlent pas la nature. Pour déterminer quels éléments sont indicateurs d'une réponse cliniquement significative, une approche différente et éprouvée (recherche à l'appui) s'impose. Par exemple, l'essai ACADIE, présenté dans le numéro de septembre 2004 de la *Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences*, a tenté de rassembler des données sur ces éléments révélateurs en faisant le bilan de différents types d'objectifs atteints par les patients traités par donépézil<sup>14</sup>.

Par contre, même une enquête aussi pointue qu'ACADIE n'est pas encore suffisamment spécifique pour permettre aux médecins de déterminer avec précision ce qu'il faut évaluer. C'est pourquoi nous avons entrepris une enquête auprès des médecins afin de leur demander quels symptômes ils trouvaient les plus

---

Le Dr Rockwood est professeur de médecine, détenteur de la chaire Kathryn Allen Weldon de recherche sur la maladie d'Alzheimer et chercheur auprès des Instituts de recherche en santé du Canada, à l'Université Et coll.; il est aussi gériatre attaché au *Queen Elizabeth II Health Sciences Centre* de Halifax, en Nouvelle-Écosse.

La professeure Lussier travaille au département des affaires médicales de Pfizer Canada, à Montréal, Québec.

importants. Les résultats de cette enquête ont été présentés en détail dans une récente publication révisée par des pairs<sup>15</sup>. Nous les résumons ici pour les lecteurs de la *Revue*.

### **Enquête auprès des médecins : Modèle et méthodes**

Nous avons d'abord formé un comité d'experts pour dresser une liste des symptômes potentiels que les médecins pourraient reconnaître. Le comité a fourni son avis selon sa propre expérience et aussi selon des données publiées, comme celles de l'étude ACADIE et d'autres études sur les paramètres mesurés dans les essais cliniques<sup>16</sup>. À partir de là, 27 symptômes potentiels permettant de faire le point sur les avantages du traitement ont été relevés. Ces 27 éléments ont été assemblés dans un ordre aléatoire sous forme de questionnaire. Nous avons demandé aux répondants de classer les symptômes de la liste à l'aide d'une échelle d'évaluation des bienfaits potentiels de l'agent sur chaque élément, comme suit : 1 = aucun changement, 2 = légère amélioration, 3 = amélioration, 4 = grande amélioration et sans objet. Dans le questionnaire, chaque symptôme était accompagné d'une description générale et d'un exemple spécifique (voir Tableau 1). Notez que puisque l'histoire naturelle de la MA s'accompagne forcément d'un déclin et que nous nous intéressions à l'amélioration, nous avons insisté sur les fonctions qui étaient les plus susceptibles de répondre au traitement de façon cliniquement significative; nous avons donc mis l'accent sur l'amélioration plutôt que sur la détérioration.

Nous avons constitué un échantillon de 271 répondants (ce qui est conforme à la règle générale selon laquelle on dispose d'au moins dix réponses pour chaque élément évalué)

et nous avons restreint la participation aux médecins qui avaient traité au moins cinq patients avec donépézil pendant un minimum de six mois. Il est important de se rappeler toutefois que le degré d'inférence estimé ne représente aucunement la proportion de patients chez qui un symptôme donné s'est amélioré. Nous n'estimons d'aucune façon les proportions. Nous classons plutôt les symptômes selon leur degré perçu d'amélioration.

*Par ailleurs, selon certains, la portée d'un traitement serait plus susceptible d'être significative sur le plan clinique si : 1) la taille de l'effet est suffisamment grande pour être cliniquement décelée, 2) on note un phénomène dose-réponse et 3) il y a convergence des mesures (c.-à-d., si différentes mesures donnent des résultats similaires) à l'intérieur même des essais et entre eux<sup>9</sup>. Quatre synthèses récentes suggèrent que ces conditions sont réunies dans le cas du donépézil<sup>10-13</sup>.*

### **Enquête auprès des médecins : Résultats**

La majorité des 271 personnes qui ont répondu étaient des médecins de famille (57 %) et des spécialistes dont des neurologues, des gériatres et des gériatres. Environ le quart étaient des médecins des milieux universitaires, tandis que les autres travaillaient principalement soit dans des hôpitaux communautaires (34 %), dans des polycliniques (21 %) ou en pratique solo (21 %). Environ la moitié avaient plus de 20 ans d'expérience pratique et près de la moitié avaient traité plus de dix patients par donépézil.

Parmi les 27 éléments énumérés au Tableau 1, la plupart ont été déclarés « légèrement améliorés » (moyenne 2,1; de 1,47 à 2,74). Trois points sont particulièrement dignes de mention lorsqu'on

regarde le tableau. Tout d'abord, les éléments le plus souvent jugés améliorés concernaient principalement des aspects de la fonction exécutive, comme l'activation cognitive, l'attention, l'initiative, l'apathie, l'humeur et l'agitation. Ensuite, les impressions globales, comme l'impression clinique globale d'un changement et la sensation globale de fardeau et de stress chez les aidants, sont parmi les éléments qui ont reçu la cote la plus élevée, ceci, avec une variance comparativement faible. Cela

donne à penser qu'une partie de l'amélioration perceptible pour les médecins est difficile à définir, un élément à la fois. Une troisième tendance qui se dégage du sondage concerne les domaines où les médecins perçoivent une amélioration clinique, comparative-ment aux domaines d'amélioration recherchés par les essais cliniques au moyen des mesures paramétriques. Les essais utilisent une mesure clinique globale qui peut capter certains des éléments abordés dans cette rubrique, mais sont fortement pondérés pour mesurer la cognition et le fonctionnement. Dans ce contexte, il est intéressant de noter que deux activités largement perçues comme des activités de la vie courante (interaction et tâches domestiques) se sont aussi classées au sommet de la liste. D'autre part, on ignore quel classe-

Tableau 1

## Éléments potentiels de mesure des réponses au traitement cliniquement observables, selon la fréquence des mentions

Élément	Description/exemple	Moyenne (É.-T.)*
Activation cognitive	Degré de vigilance du patient, qualité de sa « présence », capacité d'être au diapason et d'être lui-même	2,74 (0,74)
Apathie	Repli, manque d'intérêt	2,52 (0,78)
Interactions avec autrui	Participation aux discussions familiales, sociabilité, intérêt à l'endroit des gens	2,48 (0,83)
Attention	Capacité de rester concentré (c.-à-d., suivre une émission de télé)	2,47 (0,77)
Initiative	Volonté de participer à des activités	2,37 (0,88)
Loisirs	Jeux de cartes, tricot, rédaction de cartes ou de lettres	2,33 (1,17)
Humeur	Dépression, labilité émotionnelle, irritabilité	2,28 (1,72)
Tâches domestiques	Aller chercher le courrier ou le journal, sortir les ordures, passer l'aspirateur, préparer les repas ou les goûters	2,17 (0,84)
Répétition	Répétition incessante des questions	2,16 (0,81)
Agitation	Hyperactivité motrice, agitation (c.-à-d., se tordre les mains, faire les cent pas, etc.)	2,11 (0,91)
Hygiène	Toilette, souci de l'apparence, propreté	2,10 (1,47)
Mémoire	Retenir de nouvelles informations (c.-à-d., nom d'un nouveau voisin), but d'une activité (p. ex., aller au magasin acheter du lait), se souvenir de fermer le robinet/d'éteindre la cuisinière ou que de l'eau bout pour le thé	2,05 (0,74)
Anxiété	Angoisse, nervosité	2,04 (0,85)
Habillement	Savoir comment s'habiller/se déshabiller, que porter (c.-à-d., vêtements appropriés pour l'hiver vs l'été), à quel moment changer de vêtements	2,03 (0,83)
Orientation temporelle	Être capable de dire le jour, l'année ou l'heure qu'il est	1,97 (0,81)
Aphasie	Troubles du langage (p. ex., difficulté à trouver les mots)	1,94 (0,76)
Orientation spatiale	Savoir où on se trouve à un moment donné, capacité de suivre un itinéraire sans se perdre	1,93 (0,85)
Sommeil	Capacité de dormir, sommeil continu, sans réveils fréquents	1,92 (0,91)
Téléphone	Capacité d'utiliser le téléphone	1,90 (2,13)
Jugement	Savoir quoi faire lors de situations difficiles ou imprévues (p. ex., un représentant à la porte)	1,89 (0,81)
Toilette	Initiative, capacité d'ouvrir et fermer les robinets pour que la température soit sécuritaire	1,82 (0,84)
Introspection	Degré de conscience et d'introspection à propos de la maladie	1,77 (0,76)
Fausse croyances	Fausse croyances comportant des notions d'influence et de référence, jalousie, paranoïa, crainte, persécution, soupçon et grandiosité	1,75 (0,88)
Hallucinations	Hallucinations auditives, visuelles et/ou tactiles	1,7 (0,94)
Projets	Capacité de se projeter dans l'avenir (p. ex., planifier des vacances), capacité de se voir capable de réaliser les tâches futures	1,47 (0,71)
Aidant	Sensation globale de fardeau et de stress	2,48 (0,82)
Clinicien	Impression clinique globale de changement chez les patients	2,37 (0,66)

\*Fait référence au score moyen sur une échelle en quatre points : 1 = aucune changement; 2 = légère amélioration; 3 = amélioration; 4 = amélioration appréciable

ment ces paramètres obtiendraient s'ils étaient mesurés au moyen des outils actuels, bien que l'échelle DAD (pour *Disability Assessment for Dementia*) s'en avoisine le plus<sup>17</sup>. L'échelle DAD fait la distinction entre l'initiative, la planification et l'organisation et le rendement réel sur le plan des tâches quotidiennes. De cette façon, elle semble mieux traduire le type de changements que les cliniciens observent en lien avec les effets du traitement si on la compare aux tests effectués durant les essais. Si les tests cognitifs sont une caractéristique dominante des essais cliniques, un seul symptôme cognitif s'est classé parmi les dix premiers : la répétition (c.-à-d. la tendance à répéter sans cesse les questions).

### Répercussions

Une tendance manifeste émerge de ce sondage en ce sens que les améliorations les plus souvent signalées par les médecins correspondent à un impact sur l'activation des systèmes frontaux. Ce phénomène est intéressant à plusieurs égards car il vient corroborer les observations selon lesquelles le déficit de l'activation des systèmes frontaux et des fonctions exécutives sont des aspects essentiels de la démence et revêtent une importance particulière pour les familles<sup>16,18,19</sup>. Ces caractéristiques ne sont par contre que partiellement révélées par les tests utilisés actuellement dans le cadre des essais cliniques<sup>14,20,21</sup>.

En revanche, bien qu'ayant obtenu un score légèrement inférieur, certains éléments comportent une variance importante (c.-à-d. que des éléments comme l'utilisation du téléphone sont perçus comme très utiles par certains médecins). Cela concorde avec notre expérience clinique : il est facile de s'informer sur l'utilisation du téléphone, l'élément est moins sujet au biais lié au sexe com-

parativement à d'autres activités de la vie courante (comme l'entretien ménager, les finances ou la préparation des repas) et peut révéler des tendances observables. Par exemple, de nombreux médecins ont observé qu'au premier stade de la MA, beaucoup de patients perdent confiance en leur capacité d'utiliser le téléphone. Ils ont de la difficulté à composer de nouveaux numéros (surtout les numéros à dix chiffres), ils ont tendance à répondre au téléphone moins souvent, parlent moins

*...les éléments le plus souvent jugés améliorés concernaient principalement des aspects de la fonction exécutive, comme l'activation cognitive, l'attention, l'initiative, l'apathie, l'humeur et l'agitation.*

longtemps et ont de plus en plus de mal à noter les messages. Selon les médecins qui tiennent compte de ces symptômes, souvent, ils répondent à l'inhibition de la cholinestérase.

L'un des points également soulignés dans le cadre du sondage est que l'observation clinique soigneuse reste importante pour mieux comprendre la MA et son traitement. L'observation clinique peut nous aider à comprendre d'importants aspects du fonctionnement du cerveau. Par exemple, il existe certains signes de neuroimagerie intéressants selon lesquels les patients atteints de MA peuvent utiliser un réseau préfrontal compensatoire en présence de neurodégénérescence<sup>22</sup>. En d'autres termes, le cerveau n'est pas impassible devant une neuropathologie évolutive. De plus, une autre étude révèle que le métabolisme cortical des régions frontales (mesuré par tomographie d'émission monophotonique) est mieux préservé chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la cholinestérase<sup>23</sup>. Cela nous offre la

possibilité de mieux comprendre le traitement. Nous n'avons pas à nous contenter de lutter contre des signes pathologiques, nous pouvons peut-être améliorer les phénomènes compensatoires. Ainsi, les études d'observation rigoureuses conservent un rôle important non seulement pour aider à combler le fossé entre les études paramétriques et les observations valides effectuées par les médecins dans leur pratique, mais également pour nous aider à réfléchir plus clairement au sujet de la fonction cérébrale.

### La prochaine étape

Ce sondage auprès de médecins expérimentés à propos des symptômes dont ils font le suivi dans leur pratique fait partie d'un programme plus vaste d'enquêtes visant à mieux comprendre la portée clinique du traitement de la MA<sup>9,14,16,21,24-27</sup>. L'étape suivante, qui est déjà amorcée, consiste en la création d'une liste de vérification des principaux symptômes dans le but de vérifier si le traitement par donépézil est bienfaisant chez les patients individuels. La liste de vérification est actuellement utilisée comme paramètre principal dans le cadre d'un essai clinique d'observation multicentrique canadien. Nous espérons que les résultats de ces travaux contribueront à fournir aux médecins des lignes directrices pertinentes et non arbitraires pour vérifier l'effet du traitement par inhibiteur de la cholinestérase et pour que les patients qui en tirent effectivement profit soient perçus comme tels.

