



Explorer les options thérapeutiques

par Howard Feldman, M.D., FRCPC

Ce numéro de la *Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer* vous propose des articles sur diverses questions importantes reliées au traitement pharmacologique et non pharmacologique de la maladie d'Alzheimer (MA). Lorsque les cliniciens envisagent des interventions pharmacologiques, ils doivent connaître les grandes stratégies actuellement élaborées par les chercheurs et comprendre comment les médicaments déjà approuvés et les médicaments expérimentaux contribueront à rendre la MA plus susceptible d'être traitée à l'avenir.

Les professionnels de la santé spécialisés dans ce domaine s'entendent aujourd'hui pour classer les diverses options thérapeutiques comme suit : les traitements à visée préventive, les traitements de rémission et les traitements symptomatiques. La stratégie de prévention repose sur le concept fondamental suivant : si nous réussissions à retarder de cinq ans l'apparition de la maladie, alors l'incidence de la MA diminuerait de 50 % en moins d'une génération.¹ Les interventions visant à retarder l'apparition de la MA incluraient la modification des facteurs de risque connus à l'aide de médicaments-candidats suffisamment bien tolérés en traitement de longue durée pour obtenir un profil risques-avantages favorable. À l'heure actuelle, les principaux médicaments-candidats qui conviendraient à des études expérimentales sont entre autres les œstrogènes ou les analogues des œstrogènes pour les femmes post-ménopausées et (ou) les anti-inflammatoires pour les femmes et les hommes. De telles études sont encore au stade de la planification, et il faudra probablement attendre encore au moins cinq ans avant de connaître les résultats de telles recherches.

Par ailleurs, les traitements aptes à induire la rémission de la maladie offrent certes une stratégie très intéressante, mais les chercheurs arrivent difficilement à déterminer la méthodologie permettant de démontrer les effets bénéfiques de tels traitements.² Une étude réalisée par le *U.S. Alzheimer Disease Cooperative Study Group* auprès de sujets atteints d'une MA modérée ou grave a permis de définir les étapes marquantes de la maladie pour démontrer le retard de la progression.³ Pendant cette étude de deux ans, les chercheurs ont évalué les effets de la vitamine E (2 000 UI/jour), du déprényl (10 mg/jour), ou des deux agents en association, pour retarder différentes étapes de la maladie (la mort, le placement en établissement, la perte de trois activités importantes de la vie quotidienne, la progression au stade 3 de l'échelle d'évaluation de la démence clinique). Les résultats montrent que la vitamine E a été significativement efficace pour retarder l'évolution jusqu'à ces stades; toutefois, elle n'a pas produit d'effets bénéfiques semblables sur les cotes d'évaluation de la fonction cognitive (échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer [ADAS-cog]), sur les résultats du mini-

examen de l'état mental (MMSE) ni de l'évaluation du comportement (*Behavioral Rating Scale for Dementia*), ce qui a soulevé la question à savoir si la vitamine E avait vraiment influé sur l'évolution de la maladie ou si d'autres facteurs pouvaient expliquer les bienfaits observés. À l'heure actuelle, le seul médicament-candidat non-cholinergique qui a atteint un stade avancé de la recherche est la propentofylline, un agoniste de l'adénosine; les chercheurs ont décrit les résultats de recherche sur l'efficacité à longue échéance.^{4,5}

Au Canada, un seul traitement a été approuvé pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Les traitements symptomatiques visent à améliorer à la fois les symptômes cognitifs et d'autres symptômes de la maladie. On a proposé la condition suivante pour qu'un nouveau médicament conçu pour le traitement symptomatique de la MA soit approuvé par les autorités réglementaires canadiennes : les résultats d'études devraient démontrer que cet agent améliore les symptômes cognitifs ou non cognitifs, tout en ayant des effets favorables sur les résultats de l'évaluation globale faite par le clinicien.⁶ Dans les études cliniques réalisées jusqu'à maintenant, seuls les inhibiteurs de la cholinestérase (AChE) (tacrine, donépézil, rivastigmine, métrifonate, galanthamine) ont satisfait de façon constante à ces critères. Pour cette raison, les autorités ont approuvé le donépézil en septembre 1997, et on prévoit que certains autres inhibiteurs de l'AChE seront également approuvés d'ici un an ou deux.

Dans son article, le Dr Serge Gauthier présente le donépézil comme le prototype des inhibiteurs de l'AChE, puisque c'est le premier agent approuvé à être largement utilisé à des fins cliniques au Canada. Le Dr Gauthier décrit les grandes étapes des études précliniques et cliniques et il discute des questions importantes en médecine clinique. Il affirme aussi que l'état des connaissances actuelles ne permet pas de prévoir parfaitement la réponse au traitement, et il recommande d'accorder une attention particulière à la définition des paramètres de la réponse au traitement. Le clinicien doit en effet évaluer non seulement les changements de la fonction cognitive mais aussi les changements au niveau des activités quotidiennes; dans ce dernier cas, les aidants et les proches peuvent constater une réponse plus significative au traitement. Le Dr Gauthier souligne combien il est important que les médecins qui prescrivent ce traitement aient des attentes réalistes quant aux effets des inhibiteurs de l'AChE. Les cliniciens devraient également tenir compte de la suggestion proposant de cesser d'administrer le donépézil lorsque la MA atteint le stade avancé. L'auteur discute en outre de la délicate question des «non-répondeurs». Cette définition convient certainement aux patients qui après trois à six mois de traitement par inhibiteur de l'AChE ne manifestent aucune

amélioration des symptômes, ainsi que dans les cas où la MA continue à progresser aussi rapidement qu'avant le début du traitement.


Le problème le plus épineux est de déterminer si on doit considérer comme non-répondeur un patient qui ne présente aucune amélioration des symptômes pendant un traitement de trois à six mois mais sans qu'il y ait progression appréciable de la MA, et si on doit, dans ce cas, mettre fin au traitement par inhibiteur de l'ACHé. À l'heure actuelle, il semble que la plupart des patients, des familles et des médecins préfèrent que le traitement soit poursuivi alors que l'état clinique demeure inchangé, même s'il serait raisonnable d'arrêter le traitement pharmacologique, en surveillant étroitement les signes de progression de la maladie pour reprendre ensuite le traitement. Puisque cette alternative serait une possibilité dans une proportion aussi élevée que 40 % des patients traités, les médecins prescripteurs devront évaluer très attentivement leur stratégie sur ce point, surtout qu'on prévoit qu'il y aura probablement quatre inhibiteurs de l'ACHé sur le marché d'ici 12 à 18 mois. Les conclusions d'études sur les résultats thérapeutiques d'un traitement par inhibiteur de l'ACHé interrompu puis repris, ou d'études sur les effets d'autres inhibiteurs de l'ACHé apporteront une information fort utile aux cliniciens.

Dans ce numéro, le Dr Nathan Herrmann propose des stratégies pharmacologiques pratiques pour traiter les troubles du comportement reliés à la MA. Comme le savent si bien les cliniciens qui traitent des patients atteints de MA, ce sont les troubles du comportement qui s'avèrent le plus difficile à «gérer» pour les aidants, et le plus difficile à traiter pour les médecins, les infirmières et les autres professionnels de la santé. Les troubles du comportement influent fortement sur la décision de placer le patient en établissement. Le Dr Herrmann explique les principes qui doivent orienter le traitement des troubles du comportement dans la MA. Il souligne l'importance de choisir un psychotrope particulier pour corriger des symptômes cibles précis, tout en tenant compte des risques d'effets indésirables. Dans le cas des neuroleptiques, par exemple, le médecin doit choisir l'agent le plus efficace pour traiter le symptôme cible, en évaluant le risque d'effets extrapyramidaux, d'effets additifs et d'effets indésirables anticholinergiques. L'auteur souligne, dans ce contexte, les mérites potentiels des neuroleptiques atypiques (rispéridone et olanzapine). Pour traiter les troubles du sommeil, le Dr Herrmann affirme qu'il faut épuiser toutes les mesures non pharmacologiques en prenant soin d'éviter les siestes pendant la journée. Il aborde aussi certains aspects du traitement antidépresseur.

Au cours de la dernière année, un des résultats les plus intéressants de la recherche sur le traitement a été de démontrer l'efficacité des inhibiteurs de l'ACHé sur certains symptômes non cognitifs de la MA. Cette relation a été mise en évidence par suite de l'homologation de la tacrine (aux États-Unis) et du donépézil. Le Dr Kaufer et ses collègues ont, dans une étude ouverte et non contrôlée sur les effets de la tacrine sur les troubles du comportement dans la MA, démontré des effets bénéfiques sur les symptômes.⁷ Ces observations ont été suivies de plusieurs autres rapports par le Dr Cummings et ses collègues de l'université de Californie, à Los Angeles, décrivant les effets

bénéfiques sur les troubles du comportement chez des sujets d'études cliniques sur les inhibiteurs de l'ACHé.^{8,9} Le traitement par inhibiteur de l'ACHé a notamment amélioré les symptômes d'apathie, d'agitation, de nervosité motrice et de dépression. D'autres recherches pour approfondir ces observations seront certainement entreprises. Est-ce que les inhibiteurs de l'ACHé deviendront le médicament de choix pour traiter certains troubles du comportement? Cela reste à déterminer. Réussir à démontrer l'efficacité de ces agents apporterait un argument de poids pour que les inhibiteurs de l'ACHé soient inscrits sur les listes officielles de médicaments.

Il y a déjà un an que le donépézil a été autorisé pour usage clinique au Canada. Ce médicament est le premier traitement efficace offert pour améliorer la fonction cognitive et d'autres inhibiteurs de l'ACHé seront lancés. Les laboratoires pourraient aussi réussir à élaborer de nouvelles classes de médicaments pour traiter la MA. Enfin, nous commençons à pouvoir explorer de nouvelles options thérapeutiques.



Howard Feldman, M.D., FRCPC

Références :

1. Thal LJ, Carta A, Doody R, et coll.: Prevention protocols for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 (Suppl. 3):46-9.
2. Bodick N, Forette F, Hadler D, et coll.: Protocols to demonstrate slowing of Alzheimer disease progression. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 (Suppl. 3):50-3.
3. Sano M, Ernesto C, Members of the Alzheimer's Disease Cooperative Study: Rationale and Design of a Multicenter Study of Selegiline and alpha-tocopherol in the Treatment of Alzheimer Disease Using Novel Clinical Outcomes. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1996; 10:132-40.
4. Marcusson J, Rother M, Propentofylline Study Group: A 12-month, randomized, placebo-controlled trial of propentofylline (HWA 285) in patients with dementia according to DSM III-R. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8:320-8.
5. Rother M, Kittner B, Rudolph K, et al: HWA 285 (propentofylline)—a new compound for the treatment of both vascular dementia and dementia of the Alzheimer type [Review]. *Ann NY Acad Sci* 1996; 777:404-9.
6. Mohr E, Feldman H, Gauthier S: Canadian guidelines for the development of antidementia therapies: A conceptual summary. *Can J Neurol Sci* 1995; 22(1):62-71.
7. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D: Effect of Tacrine on Behavioral Symptoms in Alzheimer's Disease: An Open Label Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996; 9:1-6.
8. Cummings J, Cyrus PA, Ruzicka BB, et coll.: The efficacy of Metrifonate in improving the behavioral disturbances of Alzheimer's disease patients [Abstract]. *Neurology* 1998; 50 (Suppl. 4):A251.
9. Morris JC, Cyrus PA, Orazem J, et coll.: Metrifonate benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:1222-30.