
Stimulants de la fonction cholinergique : le donépézil

Le donépézil est un médicament efficace dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, mais nous devons pousser plus loin les recherches sur l'utilisation de cet agent. Par exemple, comment évaluer la réponse au traitement dans le contexte clinique et quand cesser d'administrer le médicament : ce sont là seulement quelques-unes des nombreuses questions qui doivent être élucidées.

par Serge Gauthier, M.D., FRCPC



Le Dr Gauthier est professeur titulaire de neurologie et de neurochirurgie, de psychiatrie et de médecine, Centre McGill d'études sur le vieillissement, Montréal, Québec.

Depuis que les chercheurs ont découvert vers le milieu des années 1970 qu'une carence en acétylcholine (ACh) est reliée à la maladie d'Alzheimer (MA), on a tenté de façon systématique d'accroître l'activité cholinergique du système nerveux central (SNC) par des interventions pharmacologiques. Les principales classes de médicaments qui ont fait l'objet de recherches à cette fin sont notamment les précurseurs de l'ACh, les stimulants de libération d'ACh, les inhibiteurs de la cholinestérase et les agonistes des récepteurs muscariniques. Bon nombre de ces agents ont été étudiés par les chercheurs du Consortium des centres canadiens de recherche clinique cognitive (C5R) (Tableau 1). On espérait que l'amélioration de la fonction cholinergique atténuerait les symptômes de la MA, tout comme la stimulation de la fonction dopaminergique atténue les symptômes de la maladie de Parkinson.

Un bref rappel des principaux symptômes de la MA :

- Dès le stade précoce, on observe un déficit cognitif, intéressant principalement la mémoire, l'orientation et le langage.
- Une perte d'autonomie fonctionnelle, allant des activités instrumentales aux activités fondamentales de la vie quotidienne.
- Manifestation de troubles neuropsychiatriques, notamment l'agitation, l'apathie, le délire et l'agressivité.

En 1995, le Dr Mohr et ses collègues proposaient des recommandations officielles en matière d'évaluation clinique

des médicaments contre la démence au Canada; cette initiative menée par les chercheurs avait reçu l'appui du C5R et de la Direction générale de protection de la santé.¹ Ces directives ont contribué à l'approbation du donépézil comme premier agent spécifique indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer au Canada.

Études précliniques et de phase un sur le donépézil

En 1988, des chercheurs japonais décrivaient le donépézil comme un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase (AChE), ayant peu d'effets sur la butyrylcholinestérase. Les recherches ont montré que l'inhibition de l'AChE dans les érythrocytes était bien corrélée avec la concentration d'AChE dans le cortex ($r = 0,94$). La demi-vie plasmatique du donépézil est de 70 heures. Le donépézil est éliminé par deux voies : excrétion rénale de la forme inchangée du médicament et biotransformation. Le médicament est éliminé à la fois par le rein (sous sa forme inchangée) et par le métabolisme hépatique (cytochrome P450). Grâce à ces caractéristiques pharmacocinétiques favorables, les premières recherches sur le donépézil ont progressé rapidement puisque cet agent se révélait sûr chez les patients jeunes et vieux ainsi que chez les patients atteints d'un trouble de la fonction hépatique ou de la fonction rénale.²⁻⁴ L'article de synthèse publié par Bryson et Benfield présente des renseignements plus détaillés sur les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du donépézil.⁵

Études de phase II et de phase III sur le donépézil

Quatre études cliniques à répartition aléatoire et contrôlées par placebo ont démontré l'efficacité clinique du donépézil (Tableau 2). Toutes ces études incluaient une phase de retrait de traitement en simple insu confirmant un effet symptomatique, avec disparition progressive des effets bénéfiques au cours des semaines, sans détérioration de rebond. Des mesures uniformisées ont été utilisées pour évaluer la fonction cognitive et le fonctionnement global. Dans la dernière étude, on a utilisé en plus l'échelle IDDD, qui permet d'évaluer l'autonomie sur le plan des activités complexes et fondamentales de la vie quotidienne. L'étude a démontré que la dose de 10 mg/jour était plus efficace que la dose de 5 mg/jour.⁶⁻⁹

Étude ouverte en prolongement des études de phase II et de phase III

Une étude ouverte a été réalisée auprès de la population de patients de l'étude de phase II ayant duré 14 semaines. L'étude a montré une amélioration soutenue des symptômes pendant 98 semaines, comme en témoignent les cotes à l'échelle ADAS-cog (partie cognitive de l'*Alzheimer Disease Assessment Scale*) et à l'échelle CDR-SB (évaluation faite au cours d'une entrevue dirigée), par rapport à ce que l'on avait observé dans une cohorte historique non traitée.¹⁰ On n'a pas encore résolu le problème de l'absence d'un groupe placebo parallèle pour un suivi de longue durée (lacune qui s'explique par des raisons éthiques et méthodologiques).

Autres études sur le donépézil réalisées au Canada

Une étude multinationale réalisée à l'instigation de chercheurs est en cours pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du donépézil dans le traitement de la MA de sévérité modérée (7 à 15 au mini-examen de l'état mental MMSE [Mini-mental Scale Examination]); les chercheurs utilisent les outils psychométriques appropriés au stade de la maladie (évaluation du déficit grave, évaluation de l'invalidité dans la démence et le *Neuro Psychiatric Inventory*) ainsi qu'un nombre de paramètres pharmacoeconomiques.

Soulignons aussi le début prochain d'une étude visant à évaluer l'efficacité du donépézil par rapport au placebo ou par rapport à l'alpha-tocophérol pour retarder l'évolution d'un léger déficit cognitif vers la MA.

Tableau 1

Stimulants de la fonction cholinergique ayant fait l'objet d'études au Canada dans le traitement de la MA

Précurseurs de l'acétylcholine	Choline, lécitine
Stimulants de la libération d'acétylcholine	Linopirdine
Inhibiteurs de la cholinestérase	Tacrine, velnacrine, donépézil, métrifonate, rivastigmine, galanthamine
Agonistes des récepteurs muscariniques	Xanoméline, milaméline, SB202026, talcaclidine

Tableau 2

Études cliniques contrôlées avec placebo sur le donépézil

Numéro de l'étude	Durée (semaines)	Nombre de patients	Principaux indicateurs de résultats
2017	14	161	ADAS-cog, CIBIC-plus, MMSE, CDR
301 ⁹	15	468	ADAS-cog, CIBIC-plus, MMSE, CDR
302 ⁸	20	473	ADAS-cog, CIBIC-plus, MMSE, CDR
304 ⁶	30	818	ADAS-cog, CIBIC-plus, MMSE, CDR, IDDD

MMSE : mini-examen de l'état mental

ADAS-cog: Partie cognitive de l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale*

CIBIC plus: Clinician's Interview Based Assessment of Change-Plus

MMSE : mini-examen de l'état mental

CDR: Clinical Dementia Rating

IDDD: nterview for Deterioration in Daily living activities in Dementia

En pratique clinique, les inhibiteurs de la cholinestérase sont-ils utiles au traitement de la MA?

Des préoccupations ont été exprimées au sujet de la reproductibilité de la réponse clinique aux inhibiteurs de la cholinestérase observés dans les études cliniques; ces études étaient menées auprès de patients atteints de MA probable, rarement atteints de maladie concomitante et recevant très peu de médicaments concomitants, évalués dans un contexte rigoureux par des équipes de professionnels bien formés. En d'autres mots, serait-il possible d'observer la même réponse clinique chez des patients traités par leurs médecins, dans le cadre d'une pratique clinique ordinaire? Des recommandations sur le traitement par donépézil ont été publiées et sont mises à jour, il reste encore beaucoup à apprendre sur l'évaluation de la réponse des patients traités en clinique ainsi que sur les facteurs orientant la décision de cesser le traitement parce que le médicament n'est pas ou n'est plus efficace.¹¹⁻¹³ Nous vous présentons ci-dessous les arguments scientifiques issus de l'expérience clinique canadienne avec le donépézil comme prototype des inhibiteurs de la cholinestérase :

- Certains patients ont présenté des réponses cliniques évidentes puisqu'ils ont pu reprendre leurs passe-temps favoris et leurs activités sociales; ces réponses étaient le plus souvent, mais pas toujours, associées à des augmentations de scores au MMSE;
- Certains patients ont présenté des réponses moins marquées, caractérisées par une apathie moins grande et un intérêt renouvelé pour la conversation et la vie de famille;
- Certains patients n'ont présenté aucune réponse, c'est-à-dire que leur état s'est détérioré de façon constante en dépit de l'administration de doses thérapeutiques.

Nous ne sommes pas encore en mesure de prévoir de façon fiable comment ni pour combien de temps des patients individuels réagiront à ce traitement symptomatique. Heureusement, l'innocuité du donépézil permet de procéder à un essai thérapeutique, à une dose pouvant atteindre 10 mg par jour chez tous les patients qui souhaitent ce traitement (Tableau 3).

Le donépézil est le premier de plusieurs médicaments efficaces conçus spécialement pour le traitement symptomatique de la démence dans la maladie d'Alzheimer. Il faut surveiller la réponse

Table 3

Stratégie d'utilisation des médicaments pour la maladie d'Alzheimer

- Confirmer le diagnostic de démence (atteinte intellectuelle progressive avec impact sur la vie de tous les jours) par une entrevue détaillée avec patient et famille/amis et l'administration d'un test objectif tel que le *Mini Mental State Examination* (MMSE).
- Confirmer le diagnostic de maladie d'Alzheimer en documentant une présentation et une évolution typique des symptômes dans le temps, avec un examen neurologique et physique sans particularités; référer dans le doute.
- Traiter les problèmes médicaux concomitants comme la dépression et éliminer les médicaments non-essentiels qui pourraient interférer avec les facultés intellectuelles.
- Discuter du diagnostic et du pronostic avec patient et famille; conseiller pour testament, mandat et directives anticipées pendant que la compétence du malade ne fait aucun doute; référer à la Société Alzheimer locale; évaluer la santé de l'aidant et sa capacité à gérer le fardeau des soins; surveiller la capacité à conduire une auto et à utiliser des équipements domestiques.
- Expliquer les effets potentiellement bénéfiques des médicaments pour la maladie d'Alzheimer, et les effets secondaires connus.
- Établir le niveau intellectuel, fonctionnel, comportemental et émotionnel avant d'initier le traitement en questionnant patient et aidant, et en administrant le MMSE et autres questionnaires structurés tel que requis.
- Initier le traitement selon les recommandations de la monographie.
- Évaluer l'efficacité au traitement en questionnant périodiquement patient et aidant, en prêtant attention aux effets secondaires cholinergiques et aux changements d'humeur; augmenter la dose selon la tolérance.
- Évaluer l'efficacité au traitement en questionnant périodiquement patient et aidant avec attention particulière pour le fonctionnement quotidien (AVQ, passe-temps, relations sociales).
- Cesser le traitement s'il y a évidence de détérioration clinique en dépit d'une dose thérapeutique et une bonne fidélité au traitement, ou des effets secondaires intolérables; offrir aux non-répondeurs de participer à des nouveaux programmes de recherche.
- Continuer le traitement au-delà de 6 mois s'il y a évidence d'amélioration fonctionnelle et/ou bénéfique symptomatique soutenu.
- Chez tous les patients, rechercher et traiter les symptômes neuropsychiatriques qui vont apparaître; référer aux services de support régionaux; planifier avec l'aidant pour le répit et l'hébergement à long terme.
- Cesser le traitement lorsque la maladie progresse aux stades avancés, en accord avec le mandataire et en respectant les directives anticipées.

clinique de façon systématique, en accordant une attention particulière à la fonction cognitive, aux activités de la vie quotidienne, au comportement, à l'humeur et au fonctionnement global pendant au moins quatre à six mois.

Il se pourrait que l'association d'un inhibiteur de la cholestérase avec d'autres types de stimulants cholinergiques produisent des effets synergiques, mais cette hypothèse doit d'abord être étudiée de

façon approfondie dans des études cliniques en raison du risque d'effets secondaires cholinergiques additifs. L'expérience en pratique clinique a montré que l'association du donépézil et d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine à faibles doses exerce des effets bénéfiques si les symptômes de dépression sont réactivés par le traitement cholinergique. Des études à répartition aléatoire permettront également d'évaluer l'utilité d'autres

interventions en association, notamment la réadaptation cognitive, les interventions spéciales pour les aidants et le traitement par des agents qui stabilisent la MA.

L'arrivée prochaine de médicaments efficaces pouvant influencer sur l'évolution de la MA marquera un progrès encore plus important si ces agents peuvent être administrés au stade très précoce de la maladie, voire avant l'apparition des symptômes.

Références :

1. Mohr E, Feldman H, Gauthier S: Canadian guidelines for the development of anti-dementia therapies: a conceptual summary. *Can J Neurol Sci* 1995; 22:62-71.
2. Ohnishi A, Mihara M, Kamakura H, et coll.: Comparison of the pharmacokinetics of E2020, a new compound for Alzheimer's disease, in healthy young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 1993; 33:1086-91.
3. Tiseo PJ, Rogers SL, Friedhoff LT: The pharmacokinetic profile of donepezil HCl (E2020) in patients with impaired liver function. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:184.
4. Rogers SL, Tiseo PJ, Friedhoff LT: Pharmacokinetics of donepezil HCl (E2020) are unchanged in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:217.
5. Bryson HM, Benfield P: Donepezil. *Drugs Aging* 1997; 10:234-41.
6. Gauthier S, Rossor M, Hecker J, et coll.: Results from a multinational phase III clinical trial of donepezil in Alzheimer's disease. Presented at the 5th International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, Geneva, April 15-18, 1998.
7. Rogers SL, Friedhoff LT and the Donepezil Study Group: The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996; 7:293-303.
8. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et coll.: A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:136-45.
9. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, et coll.: Donepezil Improves Cognition and global Function in Alzheimer Disease: A 15-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arch Intern Med* 1998; 158:1021-31.
10. Rogers SL, Friedhoff LT: Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8:67-75.
11. Farlow MR, Lahiri DK, Poirier J, et coll.: Treatment outcome of tacrine therapy depends on apolipoprotein genotype and gender of the subjects with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:669-77.
12. Murali Doraiswamy P: Current cholinergic therapy for symptoms of Alzheimer's disease. *Prim Psychiatry* 1996; 3:3-11.
13. Lovestone S, Graham N, Howard R: Guidelines on drug treatments for Alzheimer's disease. 1997; 350:232-3.