

# L'usage clinique du donépézil

## Présentation de cas et discussion

par Earle DeCoteau, M.D., FRCPC, Lilian Thorpe, M.D., FRCPC et Kerri Dolgopol, inf.

Le donépézil est le premier agent à être offert au Canada pour le traitement des symptômes de la maladie d'Alzheimer (MA) de degré léger à modéré.<sup>1,2</sup> On a longtemps axé le traitement de la démence avant tout sur l'amélioration de la mémoire et du fonctionnement de la personne; or, selon de récents travaux, les inhibiteurs de la cholinestérase pourraient améliorer l'humeur et le comportement, voire retarder la progression de la maladie, en raison des corrélations entre la transmission cholinergique et les processus liés à la substance amyloïde. Si cette dernière théorie se confirme, l'administration très hâtive du traitement offrira les meilleures chances de préserver le degré fonctionnel du malade. Il faudra procéder à d'autres études pour approfondir la question.<sup>3-6</sup>

Le donépézil a fait l'objet d'une publicité considérable, tant dans la presse que dans la communauté. À l'heure actuelle, divers spécialistes y ont recours, notamment les gériatres, les médecins de famille, les neurologues et les psychiatres, habituellement dans le but d'améliorer les fonctions cognitives de leurs patients. Comme c'est le cas pour tout nouvel agent qui fait l'objet de publicité, il est souvent difficile de prendre une décision objective quant à son emploi. Selon les publications citées précédemment, les gains moyens enregistrés sur les plans cognitif et fonctionnel ont été modestes; par contre, certains sous-groupes ont obtenu des résultats plus impressionnants. La même situation s'observe sur un plan plus anecdotique, dans la pratique clinique. Les effets à long terme, comme nous l'avons mentionné précédemment, sont encore plus difficiles à évaluer au chapitre des avantages potentiels du traitement.

Avant le lancement officiel du donépézil, nous avons débuté une petite étude à étiquetage en clair sur cet agent auprès de sept personnes atteintes de démence, par le biais d'un protocole d'accès élargi au médicament. Ces patients étaient des volontaires en relativement bonne santé qui, avec l'appui de leur famille, étaient très motivés à participer à un programme de recherche universitaire. Nous décrivons ici notre expérience clinique auprès de ces patients. L'état de certains s'est amélioré, chez d'autres, il est resté inchangé et chez d'autres

encore, l'agent a dû être cessé. Nous présenterons les résultats du MMSE (ou *Mini-Mental State Examination*, mini-examen de l'état mental) de Folstein, les indices de l'échelle Behave-AD et le degré de fonctionnement observés avant, puis après le traitement au donépézil, de même que les effets secondaires notés.<sup>7,8</sup>

Nous décrivons le processus décisionnel appliqué à l'emploi du donépézil chez ces patients, en tenant compte de l'expérience clinique acquise subséquemment auprès d'un groupe de patients moins homogène actuellement traité au moyen du donépézil maintenant offert sur le marché. Dans notre conclusion, nous formulerons quelques suggestions pour son emploi raisonné chez les gens âgés.

### Rapports de cas

Tous les patients de cet échantillon prenaient régulièrement du donépézil dans le cadre d'un protocole d'accès élargi et on disposait pour ces personnes de renseignements complets, notamment les résultats de la tomodensitométrie, des échelles MMSE et Behave-AD au moment de rédiger l'article. L'étude a porté sur sept personnes, trois hommes et quatre femmes, de 69 à 77 ans. Ces personnes étaient toutes en relativement bonne santé et actives. Les épreuves de neuro-imagerie concordaient avec la MA. Tous les sujets, sauf deux, prenaient la dose de 10 mg. L'un n'a pas toléré cette dose en raison de problèmes gastro-intestinaux et l'autre a obtenu de si bons résultats avec la dose de 5 mg que la famille a choisi de ne pas l'augmenter. Les résultats du MMSE ont eu tendance à s'améliorer modestement (Figure 1) et on n'a noté qu'une légère différence pour les indices de l'échelle Behave-AD (Figure 2). Les observations sur l'impact qualitatif du traitement pour les familles n'ont pas semblé être en bonne corrélation avec ces indices. Certaines familles ont perçu une amélioration majeure, surtout au chapitre de la motivation et de l'initiative, mais d'autres ont estimé que le comportement du patient devenait plus difficile à accepter, paradoxalement, en raison de l'amélioration globale des fonctions cognitives.

### Renseignements détaillés au cas par cas

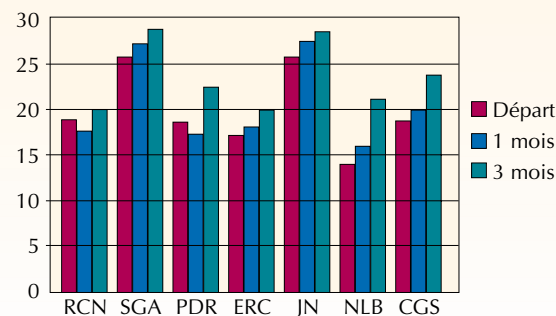
**Monsieur RCN : 77 ans (10 mg de donépézil) :** Les indices MMSE de Monsieur RCN ont changé de façon minime, passant de 19 au départ à 18 après un mois et à 20 après trois mois. Son indice à l'échelle Behave-AD s'est amélioré très légèrement pour passer de 9 au départ à 7 après trois mois. Sa femme a fait remarquer toutefois qu'il se concentrait mieux sur la lecture du journal et qu'il formulait des commentaires. Il posait des questions intelligentes et sensées. Sa perception s'était améliorée et il arrivait à mener ses tâches à terme. Il est devenu

---

Le Dr DeCoteau est professeur à l'Université de la Saskatchewan et attaché au *Saskatoon City Hospital*.  
Le Dr Thorpe est professeur agrégé à l'Université de la Saskatchewan et il est attaché au *Saskatoon City Hospital*.  
Madame Dolgopol est coordonnatrice de la recherche clinique au *Saskatoon City Hospital*.

Figure 1

Indices du MMSE (*Mini-Mental Status Examination*)



plus calme et a mieux dormi. Son appétit a augmenté; il a semblé plus conscient de la présence de sa femme et lui à même demandé : «Comment se fait-il que l'un de nous deux prend toutes les décisions ici?», suite à quoi il a commencé à participer aux prises de décision.

**Madame SGA : 74 ans (5 mg de donépézil) :** L'indice MMSE de Madame SGA s'est amélioré légèrement pour passer de 26 au départ à 27 après un mois et à 29 après trois mois. Son indice à l'échelle *Behave-AD* est resté constant à 3. La famille de Madame SGA a toutefois noté que son degré de concentration s'était amélioré. Elle a de nouveau été capable de chercher une recette si elle oubliait comment préparer un mets en particulier. Sa capacité de réflexion s'était améliorée et elle a accepté de remettre son permis de conduire. Elle et son mari se sont dits heureux de ses progrès.

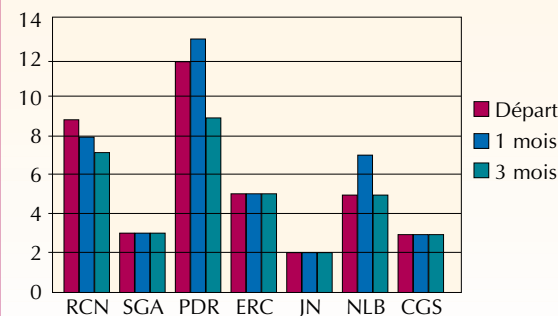
**Monsieur PDR : 70 ans (10 mg de donépézil) :** L'indice MMSE de Monsieur PDR s'est amélioré pour passer de 19 à 22 en trois mois. Son indice à l'échelle *Behave-AD* s'est également amélioré, passant de 12 à 9. Sa femme et sa famille ont estimé que le donépézil l'avait rendu plus éveillé et que, de ce fait, il était plus difficile à côtoyer. Il est devenu moins conscients de ses déficits et il lui est devenu impossible de rester à la maison avec son épouse. Son comportement sexuel est peu à peu devenu incohérent : son intérêt sexuel semblait augmenter, mais il n'arrivait pas à l'actualiser, ce qui le rendait plus agité. On a cessé le donépézil, puisque sa famille l'estimait plus facile à côtoyer avec ses symptômes plus marqués de démence.

**Madame ERC : 69 ans (10 mg de donépézil) :** L'indice MMSE de Madame ERC s'est graduellement amélioré, passant de 17 au départ à 18 après un mois, puis à 20 après trois mois. Son indice à l'échelle *Behave-AD* est demeuré constant à 5. Madame ERC n'a pas senti de changement, mais sa famille a estimé que son état s'était légèrement amélioré. On a remarqué qu'elle arrivait mieux à suivre une conversation et que ses pensées semblaient mieux articulées.

**Madame JN : 75 ans (5 mg de donépézil) :** L'indice MMSE de Madame JN a également augmenté graduellement, passant de 26 à 28, puis à 29 après trois mois. Son indice à l'échelle *Behave-AD* est demeuré constant à 2. La dose de donépézil a été maintenue à 5 mg, compte tenu du degré d'amélioration de son état clinique. Madame JN a dit se sentir en pleine forme et

Figure 2

Indices du *Behave-AD*



sa famille a abondé dans le même sens. Sa confiance en elle-même a nettement augmenté. Elle a pu prendre l'autobus pour se rendre à la clinique externe, signe d'un changement significatif. Elle a apporté la recette que lui demandait son infirmière de recherche. La famille a précisé qu'elle n'était plus une vieille dame triste et timide, mais une personne très heureuse et enjouée. Toujours selon sa famille, sa capacité de réfléchir et de résoudre des problèmes s'était améliorée. Elle arrivait en outre à compenser ses déficits existants en prenant des notes et en les consultant.

**Madame NLB : 75 ans (10 mg de donépézil) :** L'indice MMSE de Madame NLB a augmenté nettement, passant de 14 à 16, puis à 21 après trois mois. Son indice à l'échelle *Behave-AD* est resté inchangé à 5. Madame NLB a déclaré se sentir dans le même état. Sa famille a, par contre, appelé après trois mois pour remercier l'infirmière de recherche de ce «cadeau de Noël». «Vous nous avez rendu notre mère». Elle recommencé à faire des casse-tête, des mots cachés et du tricot et elle s'est beaucoup calmée. Sa famille a beaucoup apprécié qu'elle ait eu la possibilité de prendre ce médicament.

**Monsieur CGS : (10 mg de donépézil) :** L'indice MMSE de Monsieur CGS a augmenté graduellement pour passer de 19 à 20, puis à 24 après trois mois. Son indice à l'échelle *Behave-AD* est resté à 3. Monsieur CGS s'est calmé davantage et son caractère s'est adouci. Selon sa famille, il a cessé de s'obstiner à conduire son automobile. La famille a clairement souhaité qu'il continue de prendre la dose de 10 mg, puisqu'elle semblait l'aider significativement.

## Discussion

Les effets secondaires associés au donépézil chez ces patients ont été minimes et n'ont empêché qu'une seule femme, âgée et frêle, de passer à la dose de 10 mg. Des effets positifs (quoique pour la plupart modestes) ont été notés si l'on se fie aux indices de mesure des fonctions cognitives, mais l'indice de l'échelle *Behave-AD* est dans l'ensemble resté inchangé. Le coût ne s'est pas révélé être un facteur, puisque le médicament était distribué gratuitement. Il faudra vérifier si les familles considèrent les avantages enregistrés suffisamment significatif pour accepter de défrayer eux-mêmes les coûts du médicament une fois l'étude terminée.

Tous ces patients étaient en relativement bonne santé. Ils n'étaient atteints que d'un degré léger à modéré de démence et

ne prenaient pas beaucoup de médicaments concomitants, ce qui, bien sûr, ne s'applique pas de façon générale en gériatrie. Ces sujets et leur famille étaient également très motivés et voulaient que l'essai réussisse. On ne peut donc exclure le rôle d'un puissant effet placebo dans ce groupe à étiquetage en clair. Compte tenu du protocole d'accès élargi, le suivi a été plus fréquent et plus détaillé que si le médicament avait été administré dans le contexte d'une clinique médicale affairée.

Le suivi des effets secondaires chez d'autres patients de notre pratique qui prennent maintenant régulièrement du donépézil nous révèle un taux plus élevé d'abandons chez ceux qui sont plus sévèrement atteints, qui sont fragiles ou plus malades ou encore, qui prennent un plus grand nombre de médicaments concomitants. Outre des effets secondaires gastro-intestinaux, un sujet a développé des symptômes extra-pyramidaux. Cela contraste avec le résultat des travaux de Schneider selon lesquels les médicaments qui accroissent le taux d'acétylcholine au niveau de la synapse sont utiles dans la démence en présence de corps de Lewy.<sup>9</sup> Les cauchemars ont été signalés avec le donépézil et l'une de nos patientes en clinique (n'ayant pas participé à cette série) en a présenté et a cessé son donépézil.<sup>10</sup> En outre, un homme âgé de 91 ans (ne faisant pas partie de la série décrite ici) est immédiatement devenu confus lorsqu'on a porté sa dose de donépézil de 5 mg à 10 mg.

On a essayé le donépézil chez plusieurs patients atteints de démence grave et, dans bien des cas, fragiles, à la demande de la famille. Chez certains, le médicament a été cessé, non pas en raison des effets secondaires, mais bien parce que les familles restaient persuadées que le principal but du donépézil était d'améliorer le fonctionnement cognitif des patients. Comme nous l'avons indiqué précédemment toutefois, les médicaments comme le donépézil peuvent modifier le processus pathologique de base, ce qui retarde l'institutionnalisation et peut même améliorer le comportement des sujets déjà hospitalisés. Par conséquent, nous risquons de devoir modifier nos outils de mesure et accroître la durée du suivi avant de prendre des décisions au sujet de la poursuite ou de l'interruption du traitement médicamenteux.

Dans notre série de cas, les observations les plus frappantes formulées par les familles avaient peu à voir avec le fonctionnement cognitif : la plupart faisaient référence à un début d'amélioration et à une réduction de l'apathie. Notre instrument de mesure (l'échelle *Behave-AD*) n'a pas été un reflet de ce phénomène et il aurait été préférable que nous ayons à notre disposition un outil mieux adapté à l'identification de la pathologie psychiatrique globale, comme le *Neuropsychiatric Inventory*.<sup>11</sup>

### Recommandations

Sur la base de notre expérience avec le donépézil, nous suggérons que son utilisation soit tentée avec prudence chez des patients en relativement bonne santé atteints de MA typique, idéalement, n'ayant pas progressé vers les stades modéré ou grave de la maladie. L'objectif du traitement ne devrait pas être une simple amélioration du fonctionnement cognitif, mais bien un soulagement des divers symptômes neuropsychiatriques associés.

Il faut, en général, porter la dose à 10 mg après un à trois mois, puisque l'état d'un certain nombre de nos patients a semblé s'améliorer significativement avec cette dose. La durée de l'essai doit être d'au moins trois mois, après quoi la famille doit décider si les avantages sont suffisants pour justifier le coût à

long terme. Nombre de nos patients âgés reçoivent un revenu fixe et leur famille ont également un budget relativement serré, compte tenu des divers frais de santé. Cet élément de la question est donc toujours important et doit être abordé lorsqu'on songe à administrer ce médicament. Selon notre expérience, seul le sous-groupe qui présente la meilleure réponse au traitement continuera de prendre le médicament puisque les familles des sujets ayant manifesté une amélioration plus modeste n'estiment pas le coût justifié.

Il est très important de ne pas prescrire d'emblée le donépézil en doses excessives, surtout chez les sujets atteints de démence sévère ou chez les patients très fragiles ou malades. Cette mise en garde risque toutefois de ne pas être appliquée, car les aidants qui affrontent cette pénible maladie, sont si démunis face à la situation que le moindre espoir d'amélioration se transforme en un enthousiasme déraisonnable qui incite les médecins traitants à prescrire le médicament, même chez les candidats à qui le traitement n'est pas destiné. La déception qui s'ensuit risque alors de donner lieu à une perception toute aussi injustifiée que le médicament ne peut servir à personne, privant ainsi quiconque aurait pu en tirer des avantages, même modestes, de bénéficier de ses effets potentiels.

L'un des défis que devront relever les représentants pharmaceutiques Pfizer et le département de la formation médicale continue sera d'insister sur la façon dont il faut prescrire ce médicament. Il nous revient également à nous, cliniciens, de tempérer l'enthousiasme initial des aidants en leur présentant un point de vue clinique éclairé.

### Références :

1. Rogers SR, Farlow MR, Doody RS, et coll.: Donepezil Study Group. A 24 week double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:136-45.
2. 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. *European Neuropsychopharmacology* 1999; 8:67-75.
3. McKeith I, Dubois B, Collins O, et coll.: Efficacy and safety of metrifonate in Alzheimer's disease. Presentation at the Fifth International Geneva/Springfield Symposium on Alzheimer's Disease. avril 15-18, 1998, Genève, Switzerland.
4. Kaufer D: Metrifonate in Alzheimer's disease: effect on neuropsychiatric symptoms. Presentation at the Fifth International Geneva/Springfield Symposium on Advances on Alzheimer's Therapy. Avril 18, 1998, Genève, Suisse.
5. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D: Effect of tacrine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease: an open label study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996; 9:1-6.
6. Mesulam M: Update on cholinergic themes in Alzheimer's disease. Presentation at the Fifth International Geneva/Springfield Symposium on Alzheimer's Disease. April 15-18, 1998, Genève, Suisse.
7. Folstein NF, Folstein SE, McHugh PR: Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-98.
8. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, et coll.: Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48:9-15.
9. Schneider LS: New therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Suppl 14): 30-6.
10. Cummings JL, Mega M, Gray K, et coll.: The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44(12): 2308-14.
11. Ross JS, Shua-Haim JR: Donepezil-induced nightmares in Alzheimer's disease: 2 case reports. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:119-20.