

Maladie d'Alzheimer : les médicaments sont-ils efficaces ?

Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials.

Médicaments anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer : revue systématique des essais comparatifs.

Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, Van den Bussche H.

BMJ 2005;331:321-7.

Contexte. Dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, le *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE) et l'*American Academy of Neurology* recommandent d'utiliser les anticholinestérasiques disponibles. Toutefois, en examinant les résultats des essais contrôlés randomisés (ECR), le bénéfice des médicaments sur les fonctions cognitives et générales semble assez modeste. De plus, les taux de prescription montrent que les praticiens ne suivent pas les recommandations. Une mise au point était donc nécessaire.

Objectif. Faire une revue systématique des ECR ayant testé l'efficacité et la tolérance des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer.

Population étudiée. Patients ayant un diagnostic possible ou probable de maladie d'Alzheimer selon les critères officiels.

Méthode. Revue systématique et critique limitée aux ECR. Après consultation des bases *Medline*, *Embase* et *Cochrane* et recherche manuelle, seuls les ECR en double insu ont été retenus. Trois auteurs ont indépendamment évalué les essais selon une grille composite en considérant la méthode et les résultats à égale importance.

Résultats. 22 publications ont été sélectionnées parmi les 412 références récupérées : 12 sur donepezil ; 5 sur rivastigmine et 5 sur galantamine. La durée de traitement variait de 6 semaines à trois ans et le nombre de patients inclus variait de 27 à 978. 8 essais sur 22 avaient un seul outil d'évaluation de l'efficacité du traitement. Une différence significative en faveur des anticholinestérasiques a été observée dans 19 essais, mais elle était plutôt faible.

Une efficacité modeste.

Dans 12 des 14 essais ayant utilisé l'ADAS-cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale*) comme critère de jugement principal, la différence variait de 1,5 à 3,9 points sur cette échelle psychométrique à 70 points.

Dans 12 essais, le CIBIC-plus (*Clinical Interview Based Impression of Change scale*) a été utilisé comme critère de jugement principal. Les 5 essais où une valeur moyenne a été calculée, montraient une différence significative en faveur des anticholinestérasiques variant de 0,26 à 0,54 points sur les 7 points de cette échelle. Dans les 11 essais où la variable mesurée était dichotomique avec un seuil à 4 points, le traitement était bénéfique. Toutefois dans 5 essais, la différence favorable au traitement disparaissait après correction des comparaisons multiples où quand les cas extrêmes étaient écartés de l'analyse. Dans l'essai de Mohs *et al* sur le donepezil, où le critère de jugement principal était le délai pour avoir un tableau clinique évident de maladie d'Alzheimer et dans l'essai de l'AD2000 *Collaborative group*, où le critère de jugement principal était le délai avant d'entrer en institution, il n'y avait pas de différence significative par rapport au placebo.

Des défauts dans la méthode utilisée.

La « *Neuropsychiatric Inventory* » a été utilisée dans deux essais dont l'un était négatif et l'autre, l'essai de Holmes *et al*, était construit sur l'effet négatif du retrait du donepezil chez les patients ayant préalablement supporté le traitement pendant 12 semaines. Ce plan d'étude ne peut conduire à conclure à l'efficacité ou non du produit.

Plusieurs essais utilisant la CGIC (*Clinical Global Impression of Change*), comparable à la CIBIS-plus la PDS (*Progressive Deterioration Scale*), ont perdu leur positivité après correction pour comparaisons multiples.

L'absence d'analyse en intention de traiter est aussi une cause de raccourci méthodologique. Dans 15 des 22 essais, des patients ont été retirés de l'analyse après randomisation. Les conséquences peuvent être importantes quand l'analyse porte sur des variables linéaires (moyennes) et que les extrêmes en sont écartés.

Les sorties précoces d'étude avec comptabilisation, dans l'analyse, du stade clinique à la sortie et non en fin d'étude posent problème car la maladie d'Alzheimer est une maladie progressive. Ce fut le cas dans 8 essais.

Enfin, les effets secondaires assez caractéristiques des anticholinestérasiques : diarrhées, nausées, vomissements, perte de poids, ont été significativement plus fréquents dans le groupe traitement et ont pu affecter l'insu.

Résultat principal. Les bases scientifiques pour recommander l'utilisation des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer reposent sur des bénéfices et des quantités d'effet minimales, dont l'impact clinique est discutable, mesurés par des échelles d'évaluation multiples dans des ECR dont les méthodes sont contestables.

Commentaires. Comme toujours, la preuve est d'autant plus solide qu'elle est simple. Ce n'est pas le cas avec les anticholinestérasiques qui semblent, selon les auteurs de ce travail, peu contributifs pour une grande majorité de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. D'autres auteurs partagent cette conclusion en soulignant l'importance et la fréquence des effets indésirables cholinergiques de ces molécules (1). Une revue de la « *Cochrane Library* » n'est pas si catégorique mais confirme toutefois l'effet modeste des anticholinestérasiques : -2,7 points (IC95 = -3,0 à -2,3), sur les 70 points de l'ADAS-Cog) (2). Quoi qu'il en soit, l'efficacité surévaluée de ces médicaments avec prescription limitée aux « praticiens compétents » a peut-être entravé la qualité des soins en focalisant la prise en charge de cette maladie sur le « médicament miracle ». Selon l'ANAES, « l'accompagnement des malades et de leur famille, l'organisation de leur prise en charge et des interactions des différents professionnels nécessitent une réflexion globale dont les réponses ne peuvent être à ce jour de nature scientifique » (3). Même si les niveaux de preuve sont encore faibles, il faut continuer dans cette voie en associant les médecins généralistes aux soins et à la recherche.

Henri Partouche
UFR Paris 5

Références :

1. Prescrire rédaction. Maladie d'Alzheimer : gare aux interactions avec les anticholinestérasiques. *Rev Prescr* 2006;269:111-5.
2. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No: CD005593. DOI:10.1002/14651858.CD005593.
3. Haute Autorité de Santé. Prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer et des troubles apparentés. Recommandations pour la pratique clinique. Paris : HAS, mai 2003.

Mots-clés : anticholinestérasiques, maladie d'Alzheimer