

L'efficacité du traitement de la maladie d'Alzheimer par les inhibiteurs de cholinestérase est confirmée.

La démence est caractérisée par une détérioration progressive des fonctions cognitives conduisant à une perte d'autonomie. En 2005, on estimait qu'environ 24 millions de personnes étaient atteintes de démence dans le monde, la maladie d'Alzheimer étant la plus représentée chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Il est bien établi que le fonctionnement cholinergique est profondément modifié au cours des premières années suivant le diagnostic, particulièrement au niveau du noyau de Meynert. La production de la choline acétyltransférase, enzyme qui synthétise l'acétylcholine, diminue de 40 à 90 % dans le cortex et l'hippocampe. Ces modifications sont à l'origine de troubles cognitifs. L'approche la plus efficace pour pallier ce déficit est l'inhibition de la destruction de l'acétylcholine par le blocage de l'acétylcholinestérase, ce qui conduit à une accumulation d'acétylcholine. Les inhibiteurs de cholinestérase sont les substances les plus couramment utilisées dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et des autres démences, avec parfois plus de 20% des patients traités dans certains pays. Bien que ces médicaments montrent certains effets bénéfiques, leur valeur thérapeutique en tant que traitement « de fond » fait encore débat. Deux études viennent toutefois de montrer l'intérêt de poursuivre le traitement avec ces molécules, ou bien avec la mémantine, chez les malades qui souffrent de maladie d'Alzheimer modérée à sévère.

La première étude a été réalisée au Québec. Elle concernait 24 394 personnes âgées de 66 ans et plus. Dans cette population, durant la première année du traitement, 16,8% des patients avaient arrêté leur médicament pendant une période totale d'environ 6 semaines, 2,4% avaient arrêté le traitement durant les 3 premiers mois et 16,6% après 3 mois. Une partie de la population traitée, soit 18,1%, avait été placée en institution ou était décédée durant le suivi. Le risque de décès ou de placement en institution était

statistiquement moins élevé pour les patients qui étaient toujours sous traitement après 1 an et qui l'avaient interrompu pour environ 6 semaines au cours de l'année écoulée. Les raisons de cette diminution du risque lors d'un arrêt momentané du traitement restent énigmatiques.

La seconde étude a été réalisée en Angleterre et avait inclus 295 personnes âgées d'environ 77 ans. Elles étaient traitées avec du donépézil depuis au moins 3 mois, suite à un diagnostic de maladie d'Alzheimer modérée ou sévère. L'étude avait pour but de comparer différents protocoles de traitement : poursuite du donépézil, arrêt du donépézil, remplacement du donépézil par la mémantine, poursuite du donépézil et ajout de la mémantine. Les bénéfices cognitifs (score au MMSE) et sur les activités de la vie quotidienne des différents traitements ainsi prescrits ont été évalués après 52 semaines. Comparés aux patients qui avaient suspendu leur traitement, ceux qui l'avaient poursuivi avec le donépézil avaient des performances cognitives significativement plus élevées, de l'ordre de 32%, ainsi qu'une moindre dégradation des activités de la vie quotidienne sur une période d'au moins 1 an. Les effets de la mémantine étaient comparables à ceux du donépézil. Par ailleurs, l'efficacité du donépézil et de la mémantine n'était pas influencée par la présence ou l'absence de l'autre molécule. De plus, l'association du donépézil et de la mémantine n'était pas plus efficace que le donépézil seul.

Chez les patients qui souffrent d'une maladie d'Alzheimer modérée à sévère, la poursuite du traitement par un inhibiteur de cholinestérase procure un bénéfice cognitif et fonctionnel significatif comparé à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, contrairement à ce que l'on pensait, un arrêt pendant quelques semaines ne semble pas compromettre le bénéfice thérapeutique.

Philippe van den Bosch de Aguilar,
Université Catholique de Louvain, Louvain la Neuve



Pariante A, Fourrier-Réglat A, Bazin F, Ducruet T, Dartigues JF, Dragomir A, Perreault S, Moore N, Moride Y. **Effect of treatment gaps in elderly patients with dementia treated with cholinesterase inhibitors.** *Neurology.* 2012;**78**:957-963. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R et al. **Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease.** *N Engl J Med.* 2012;**366**:893-903.