

[Neurologie]

Les médicaments de la maladie d'Alzheimer : que savoir ?

Sans la guérir, les médicaments actuels de la maladie d'Alzheimer (MA) améliorent transitoirement certains de ses symptômes. Ceux aujourd'hui à l'essai ont pour objectif d'infléchir l'évolution même de la MA, voire de la guérir, en agissant sur ses mécanismes intimes.



Dr Bernard Croisile.

Quatre médicaments ont obtenu une *Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)* pour la MA : trois anticholinestérasiques (l'Aricept®, l'Exelon® et le Réminyl®) et un anti-glutamate (l'Ebixa®). Ces traitements sont "symptomatiques" : ils ne guérissent pas la MA, mais ils améliorent transitoirement

le comportement général des patients et leurs activités quotidiennes. Ils réduisent aussi les idées délirantes, les hallucinations, l'agitation et l'agressivité. Onze pour cent des patients combinent même une efficacité simultanée sur 3 critères : tests cognitifs, avis de l'entourage, activités quotidiennes.

L'effet varie d'un patient à un autre : certains répondent rapidement et pendant quelques années au traitement. D'autres réagissent plus tardivement. Pour d'autres patients enfin, aucun effet n'est visible. Cet effet transitoire des traitements n'empêche pas l'évolution de la MA, mais rend son parcours plus confortable pendant quelques années. Ils diminuent de plusieurs heures le temps hebdomadaire passé par un aidant à s'occuper du patient et retardent de 2 ans l'entrée en institution. Le traitement doit être institué précocement. Son interruption brutale entraîne rapidement un déclin cognitif et comportemental. La reprise du médicament ne permet pas de revenir à l'état antérieur à l'arrêt. A un stade avancé de la MA, son interruption devient logique, mais elle doit être progressive.

Ces traitements sont habituellement bien tolérés. Les inconvénients principaux sont d'ordre cardiaque (ralentis-



© Alta.C. Fotolia.com

sement du cœur chez des patients cardiaques ou sous bêtabloquants) et digestif (nausées, vomissements, perte d'appétit, diarrhées, perte de poids). Ces effets digestifs transitoires sont facilement prévenus en augmentant lentement les doses.

D'inquiétantes controverses

Très curieusement, les traitements anti-MA sont l'objet de critiques sévères et souvent malveillantes. On leur reproche de ne pas guérir la MA, mais ceci est le cas de nombreux traitements neurologiques symptomatiques (épilepsie, sclérose en plaques, maladie de Parkinson...). N'oublions pas qu'il a fallu des dizaines d'années pour guérir certains cancers ! Les résultats défavorables de l'AD2000, une étude parue dans *The Lancet* (en 2004), sont souvent

cités contre l'Aricept®. Cette étude commanditée par le système de santé britannique manque de rigueur car elle a mélangé des MA et des démences vasculaires. Seulement 566 patients ont été inclus (au lieu des 3000 prévus) car n'étaient inclus que les patients pour lesquels on pensait qu'ils ne répondraient pas au traitement ! De ce fait, n'étaient pas inclus dans l'essai les patients susceptibles d'être améliorés. Enfin, les patients alternaient Aricept® et placebo toutes les 4 à 6 semaines, ce qui n'est pas la meilleure façon d'évaluer le traitement d'une maladie chronique. Sans remettre en cause l'efficacité des traitements anti-MA, le National Institute of Clinical Excellence a jugé défavorable leur rapport coût/efficacité. Ce comité britannique a été constitué de non-spécialistes (orthopédiste, sage-

Que disent les familles des patients traités ?

"Il retrouve mieux ses affaires"

"Elle peut de nouveau sortir seule"

"Elle a recommencé à me téléphoner"

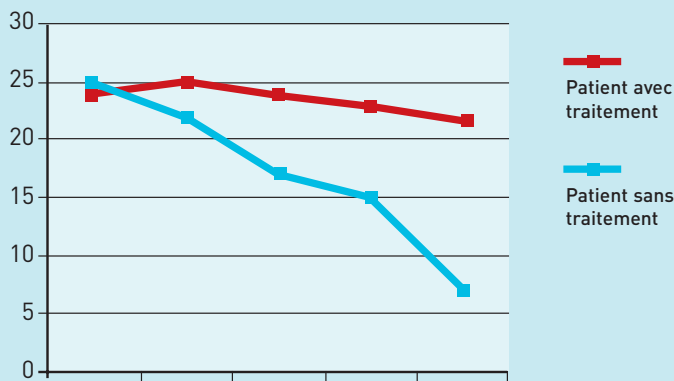
"Il recommence à faire des mots fléchés"

"Elle refait le ménage et quelques courses"

"Elle a repris d'elle-même un bain"

"Il s'intéresse davantage, regarde la TV, fait des remarques plus justes"





Le MMS est un court test cognitif permettant de suivre l'évolution de la maladie d'Alzheimer. En bleu, un patient à l'époque où les traitements n'existaient pas. En rouge, le ralentissement d'un patient bénéficiant d'un traitement (malheureusement, ce ralentissement n'est pas observé chez tous les patients).



© Konstantin Sutyagin. Fotolia.com

femme...), ceux de la MA étant considérés comme trop impliqués pour être objectifs ! Comme de nombreux pays, la France, de son côté, a fait un choix de solidarité et d'humanisme médico-social différent de celui du Royaume-Uni !

En 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) a réévalué les médicaments anti-MA. Elle évoque à la fois une "amélioration mineure du service médical rendu" et "un service médical rendu important". Le texte souligne qu'on ne peut nier l'efficacité des traitements sur les symptômes de la MA... en attendant mieux.

Et les nouveaux traitements ?

L'objectif des essais actuels est de faire disparaître les lésions cérébrales de la MA pour la stopper, voire la guérir. On fonde beaucoup d'espoirs sur les immunothérapies : il ne s'agit pas de "vacci-

nations" visant à prévenir la MA, mais de traitements destinés à interrompre le processus de la MA, soit en suscitant par le patient la sécrétion d'anticorps dirigés contre les protéines anormales responsables de la MA, soit en apportant directement les anticorps. Ces traitements onéreux et complexes ont, pour l'instant, beaucoup d'effets secondaires. Il faudra certainement attendre de nombreuses années avant d'avoir des médicaments réellement efficaces sur l'évolution de la MA.

Injustement décriés parce qu'on les voudrait plus efficaces face à cette terrible maladie, les traitements actuels de la MA apportent un confort indiscutable à de nombreux patients pendant quelques années. Rappelons ainsi ce que soulignait, en 2005, le Pr Florence Pasquier (Lille), expert auprès de la HAS : "Les quelques neurologues qui

suivaient les patients déments avant les traitements et les suivent depuis leur instauration doivent reconnaître que ces patients ne sont plus les mêmes".

Dr Bernard Croisile

Service de Neuropsychologie, Hôpital Neurologique
Responsable du Centre Mémoire de Ressources et de Recherche des Hospices Civils de Lyon

Le Centre Mémoire de Ressources et de Recherche aux HCL

Le Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) des HCL réunit les 7 consultations mémoire expertes dans le domaine des troubles cognitifs et des pathologies démentielles. Ces consultations mémoire assurent des activités de consultation, de recherche et d'enseignement dans le domaine des démences. Elles sont localisées en neurologie et en gériatrie, dans les services du Dr Bernard Croisile, du Pr Alain Vighetto (tous deux à l'hôpital Pierre Wertheimer), du Pr Marc Bonnefoy (Centre Hospitalier Lyon-Sud), du Dr Pierre Haond (hôpital des Charpenne), du Dr Elisabeth André-Fouet (hôpital Dugoujon), du Dr Gilles

Albrand (Hôpital Antoine Charial) et du Dr Nicole Roulleau-Dumond (hôpital Pierre Garraud).

Le Dr Croisile est le responsable du CMRR, le Pr Bonnefoy, le responsable adjoint, le Dr Hélène Mollion, la coordonnatrice, le Dr Pierre Krolak-Salmon, le représentant de la recherche clinique.

En 2008, le CMRR a totalisé 5 070 consultations, avec une file active de 3 048 patients. 1 458 nouveaux patients ont consulté. Les équipes du CMRR sont impliquées dans plusieurs PHRC ou protocoles de recherche thérapeutique.

Un livre

Comment se construit la mémoire de nos enfants ? Pourquoi n'a-t-on pas de souvenir autobiographique avant l'âge de 2 ou 3 ans ? Comment fonctionne notre mémoire à l'âge adulte ? Pourquoi nous trahit-elle parfois ? Comment le vieillissement affecte-t-il notre mémoire ? Autant de questions qui trouveront réponse dans cet ouvrage, qui compte également un cahier pratique d'exercices pour évaluer et entraîner votre mémoire.

- Dr Bernard Croisile : "Tout sur la mémoire". Ed. Odile Jacob, 2009.
- En vente en librairie.

