

Effacité du donepezil dans le traitement de la maladie d'Alzheimer au stade précoce

Essai randomisé contre placebo

Ben Seltzer, MD ; Parvaneh Zolnouri, MD ; Margarita Nunez, MD ; Robert Goldman, PhD ; Dinesh Kumar, MA ; John Ieni, PhD ; Sharon Richardson, PhD ; for the Donepezil "402" Study Group

PATIENTS

Ont été inclus dans l'étude des patients ambulatoires généralement sains, âgés de 50 à 92 ans, ayant un diagnostic de MA probable^{3,6} depuis les 12 derniers mois. Les critères d'inclusion étaient les suivants : un score de Hachinski modifié⁷ de 4 ou moins, un score CDR⁸ (Clinical Dementia Rating) de 0,5 ou 1,0,

un score MMSE⁹ de 21 à 26 (inclus), ainsi qu'un déficit léger des activités de la vie quotidienne, défini par un score total de 2 à 4 pour les trois domaines fonctionnels de l'échelle CDR (activités domestiques et loisirs, vie sociale et soins personnels), tout en n'ayant pas plus d'un domaine fonctionnel présentant un score de 2 ou plus. Les patients présentant une perte mnésique qui pouvait être attribuée à des troubles psychiatriques ou neurologiques (accident vasculaire cérébral ou maladie de Parkinson par exemple) ou à des déficits cognitifs consécutifs à un traumatisme crânien, ont été exclus, ainsi que ceux ayant déjà été traités avec des inhibiteurs de cholinestérase approuvés ou en cours de développement.

L'étude a été menée conformément aux principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le Comité Consultatif de Protection des Personnes de chaque centre. Le formulaire de consentement éclairé a été signé par les patients et leurs aidants avant les évaluations de pré-inclusion.

MÉTHODOLOGIE

Cette étude randomisée contre placebo, en double aveugle, d'une durée de 24 semaines, a été réalisée dans 17 centres aux États-Unis. Les patients ont été randomisés selon un ratio 2 : 1 en deux groupes, l'un traité par donepezil à la dose de 5 mg/j pendant les 6 premières semaines, puis de 10 mg/j, et l'autre traité par placebo. Les patients qui n'ont pas toléré le donepezil à 10 mg ont été sortis de l'étude. Les évaluations ont été réalisées à la visite de pré-inclusion, à l'inclusion, puis régulièrement à 6 semaines d'intervalle jusqu'à la 24^e semaine (dernière visite de l'essai) ou aux visites de fin d'essai non prévues dans le calendrier de l'étude.

MESURES D'EFFICACITÉ

Le critère principal d'efficacité était l'évolution de la moyenne des moindres carrés entre l'inclusion et le dernier point de comparaison sur le score total ADAS-cog¹⁰ modifié. Les critères d'efficacité secondaires incluaient l'évolution des scores MMSE, CDR-SB, CMBT¹¹ et de l'échelle d'apathie, entre l'inclusion et le dernier point de comparaison.¹² Lors de la dernière visite, il était demandé aux patients d'estimer leur impression d'évolution en utilisant l'échelle d'évaluation globale (PGAS).

ÉVALUATION DE LA TOLÉRANCE

Les évaluations de tolérance ont été effectuées à la visite de sélection et à la dernière visite de l'essai. Les événements indésirables ont été recensés par des interrogatoires réalisés par téléphone auprès des patients tout au long de l'essai et par des examens du patient pratiqués par l'équipe médicale.

ANALYSE DES DONNÉES

Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en intention de traiter et la population per protocole. Les analyses de tolérance ont quant à elles été réalisées sur la population de référence. Le dernier point de comparaison était l'observation relevée à la dernière consultation (si un patient ne s'était pas présenté à la consultation à 24 semaines, la dernière valeur observée était reportée et utilisée comme dernier point de comparaison).

La population en intention de traiter incluait tous les patients randomisés, indépendamment du suivi ou de l'observance du traitement. La population per protocole incluait les patients qui avaient suivi le traitement jusqu'à la 24^e semaine, avec une observance de 80 % ou plus à la consultation à 24 semaines ainsi qu'à 2 autres consultations, sans déviation majeure au protocole.

Les analyses statistiques des variables d'efficacité ont été réalisées sur la variation entre les scores à l'inclusion et aux semaines 6, 12, 18, et 24, ainsi qu'au dernier point de comparaison (LOCF). L'effet global du traitement a été évalué avec la somme des carrés de type III, avec un seuil de significativité de 5 %. Les variables ordinales ont été analysées au moyen du test du χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel avec les scores MODRIDITS. Les différences entre les incidences d'événements indésirables des deux traitements ont été analysées avec le test de Fisher.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Au total, 153 patients ont été randomisés en deux groupes de traitement, avec 96 patients dans le bras donepezil et 57 dans le bras placebo (figure 1). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1. La moyenne

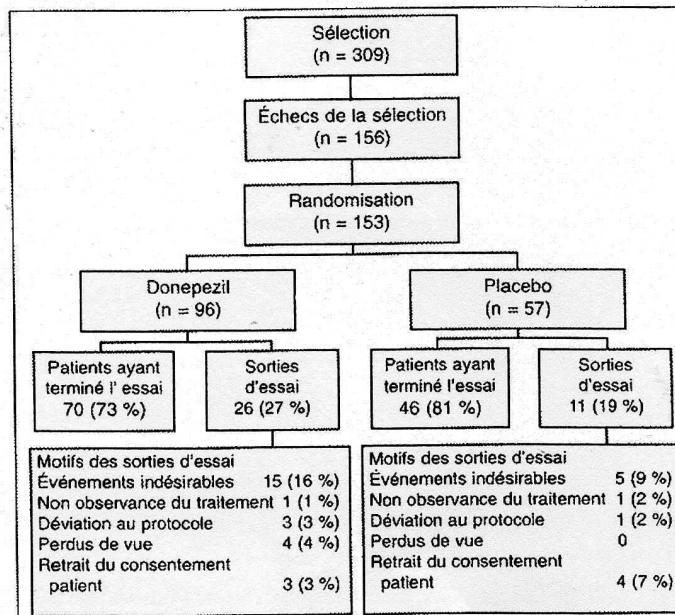


Figure 1. Inclusion des patients et répartition au cours de l'étude. L'astérisque montre que les sommes des pourcentages sont supérieures à 19% en raison de l'arrondissement des valeurs.

± écart-type du délai jusqu'à l'apparition de symptômes de démence, déterminée par un interrogatoire du patient et de l'aidant, était de $2,8 \pm 1,9$ ans avant l'inclusion. Les groupes de traitement étaient comparables en termes de scores relevés lors des tests cognitifs et neuropsychologiques effectués à la visite de sélection et à l'inclusion (tableau 1). La proportion de patients présentant des facteurs de comorbidité et utilisant un traitement en association était comparable dans les deux groupes.

MESURE PRIMAIRE D'EFFICACITÉ

Dès la semaine 12, des améliorations ont été observées dans le groupe donepezil sur les scores de l'échelle ADAS-cog modifiée comprenant 13 items ($p = 0,03$) (figure 2). La différence entre les deux groupes était d'environ 2,3 points à 24 semaines ($p = 0,008$) et au dernier point de comparaison ($p = 0,001$). Des améliorations de 4 points ou plus ont été observées chez 16 % des patients sous placebo et chez 37 % des patients traités par donepezil. Une amélioration de 7 points ou plus a été relevée chez 7 % des patients du groupe placebo et 10 % du groupe donepezil. Des améliorations ont également été observées en faveur du donepezil dans la population per protocole au dernier point de comparaison ($p = 0,02$) (données non présentées).

Au moins 70 % des patients avec une MA au stade précoce traités par donepezil n'ont pas présenté d'aggravation cognitive au cours des 24 semaines de traitement, contre 47 % dans le groupe placebo.

MESURES SECONDAIRES D'EFFICACITÉ

Des améliorations des scores MMSE en faveur du donepezil ont été observées dès la 6^e semaine ($p = 0,02$) et se sont maintenues tout au long des 24 semaines ($p = 0,03$) (figure 3). La différence entre les groupes donepezil et placebo au dernier point de comparaison était de 1,8 point en faveur du donepezil ($p = 0,002$). Dans la population per protocole, des améliorations en faveur du donepezil ont été observées sur les scores MMSE au dernier point de comparaison ($p = 0,04$) (donnée non présentée).

Des améliorations ont été observées en faveur du donepezil sur les épreuves du CMBT testant la mémoire verbale et visuelle. Le donepezil a permis une amélioration des performances de la population en intention de traiter sur les tests de rappel différé de l'association nom-visage (score moyen ± écart-type : groupe donepezil, $0,1 \pm 0,1$; groupe placebo, $-0,1 \pm 0,1$; $p = 0,04$) et de reconnaissance visuelle (Première Erreur) (score moyen ± écart-type : groupe donepezil, $0,8 \pm 0,6$; groupe placebo, $-1,6 \pm 0,8$; $p = 0,007$). Le donepezil a également apporté une amélioration des performances dans la population per protocole sur l'épreuve de maîtrise totale du nom et du prénom (score moyen ± écart-type : groupe donepezil, $0,7 \pm 0,2$; groupe placebo, $0,2 \pm 0,3$; $p = 0,02$) et sur la reconnaissance visuelle (Première Erreur) (score moyen ± écart-type : groupe donepezil, $-0,1 \pm 0,8$; groupe placebo, $-2,3 \pm 0,9$;

Tableau 1. Caractéristiques et données démographiques des patients randomisés*

Caractéristiques	Groupe donepezil (n = 96)	Groupe placebo (n = 57)
Âge, ant	73,3 ± 9,6 (50-90)	75,1 ± 8,8 (52-92)
Sexe féminin	48 (50)	34 (60)
Début des symptômes cognitifs, ant	2,9 ± 2,0	2,5 ± 1,8
Score CDR à la visite de sélection		
Global		
0,5	30 (31)	19 (33)
1,0	61 (64)	38 (67)
Memory box		
0,5	20 (21)	15 (26)
1,0	66 (69)	40 (70)
Score à la visite de sélection†		
MMSE	24,1 ± 1,7 (20-27)	24,3 ± 1,3 (22-27)
ADAS-cog modifié Total (13 items)	21,0 ± 7,9 (5,7-40,7)	21,3 ± 6,8 (8,0-41,3)
Score de Hashinski	0,6 ± 0,7 (0-4)	0,7 ± 0,8 (0-3)
Total HAM-D	2,9 ± 2,8 (0-12)	2,2 ± 2,7 (0-11)

Abréviations : ADAS-cog, Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive subscale ; CDR, Clinical Dementia Rating Scale ; HAM-D, échelle de dépression de Hamilton ; MMSE, Mini-Mental State Examination.

* Les données sont indiquées en nombre (pourcentage) de patients pour chaque groupe, sauf indication contraire.

† Les données représentent la moyenne ± écart-type (étendue)

‡ Les données représentent la moyenne ± écart-type

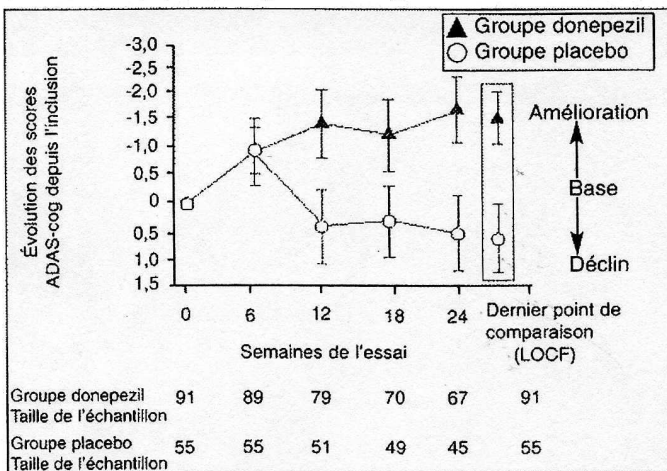


Figure 2. Moyenne ± écart-type de la variation du score total ADAS-cog, de l'inclusion à la 24^{ème} semaine de traitement pour les groupes donepezil et placebo. La différence entre les groupes était la suivante : p = 0,03 à 12 semaines, p = 0,008 à 24 semaines, et p = 0,001 au dernier point de comparaison, LOCF correspondant aux dernières observations disponibles.

p = 0,04). Aucune amélioration significative n'a été observée sur les autres épreuves du CMBT (p ≥ 0,07).

Sur l'échelle d'apathie, le score tendait à être plus élevé dans le groupe donepezil que dans le groupe placebo. Cependant, cette différence n'était pas significative. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur les scores de l'échelle CDR ou d'évaluation globale du patient.

TOLÉRANCE

Le donepezil a été bien toléré dans cette étude : 15 des 96 patients (16 %) traités par donepezil sont sortis de l'essai en raison d'événements indésirables contre 5 sur 57 patients (9 %) dans le groupe placebo. Les taux d'incidence des événements indésirables fréquents sont présentés dans le tableau 2. La plupart des événements indésirables étaient transitoires et d'intensité légère à modérée. Cinq patients (5 %) traités par donepezil contre 3 (5 %) dans le groupe placebo ont présenté des événements indésirables graves (EIG). Parmi ceux présentés par les patients sous donepezil figuraient un cancer du colon, un cas de vertiges, une chute et une hémorragie cérébrale, un cas de syncope, et une sténose de la carotide droite. Un seul de ces événements indésirables graves (chute et hémorragie cérébrale) survenu chez un patient traité par donepezil a été considéré comme potentiellement lié au traitement. Les

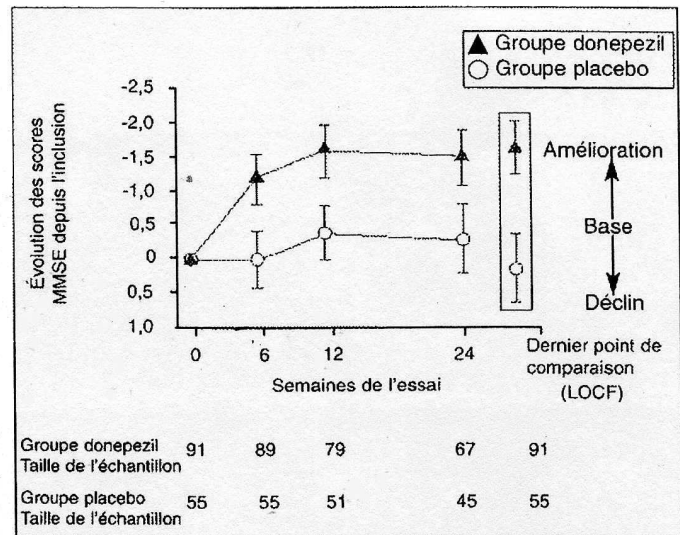


Figure 3. Moyenne ± écart-type de la variation des scores MMSE, de l'inclusion à 24 semaines de traitement, pour les groupes donepezil et placebo. La différence entre les deux groupes était la suivante : p = 0,02 à 6 semaines, p = 0,04 à 12 semaines, p = 0,03 à 24 semaines, et p = 0,002 au dernier point de comparaison, LOCF correspondant aux dernières observations disponibles.

événements indésirables graves observés chez les patients sous placebo comprenaient un cancer du pancréas, une bradycardie et un cancer de la prostate.

Tableau 2. Événements indésirables survenus chez 5 % ou plus des patients traités par donepezil et au moins deux fois plus souvent que dans le groupe placebo

Événements indésirables	Groupe donepezil (n = 96)*	Groupe placebo (n = 57)*	Valeur de p
Autre	67 (70)	37 (65)	NA
Diarrhée	19 (20)	5 (9)	0,11
Nausée	10 (10)	2 (4)	0,21
Asthénie	9 (9)	1 (2)	0,09
Rêves anormaux	9 (9)	0	0,03
Vertiges	8 (8)	1 (2)	0,16
Blessures	6 (6)	0	0,08
Insomnies	5 (5)	0	0,16

Abréviations : NA, donnée non applicable

* Données fournies en nombre (pourcentage) de patients par groupe.