

NOUVELLES BRÈVES

MALADIE D'ALZHEIMER : DONÉPÉZIL + MÉMANTINE ?

Analyse de : Howard R, McShane R, Lindesay J et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893-903.

Dans le Formulaire MRS nous avons déjà souligné l'efficacité faible des inhibiteurs des cholinestérases et de la mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Les résultats de l'étude DOMINO viennent d'être publiés. Cette étude évalue l'intérêt de poursuivre le donépézil et/ou d'y ajouter de la mémantine chez 295 patients non institutionnalisés évoluant vers une forme modérée à sévère (score de 5 à 13 au MMSE standardisé, score moyen de 9 soit une maladie d'Alzheimer sévère pour laquelle le donépézil ne possède pas l'indication), sur une période de 12 mois. Les patients inclus sont tous des sujets sous donépézil pris depuis au moins 3 mois, à dose de 10 mg depuis au moins 6 semaines. Il s'agit donc en fait de « répondeurs » au donépézil que 73% d'entre eux prennent depuis 12 à 60 mois mais qui évoluent vers une aggravation de leur maladie. Chez de tels patients, 4 évolutions de traitement sont évaluées : l'arrêt de tout médicament anti-Alzheimer, la poursuite du donépézil, le remplacement du donépézil par de la mémantine, l'ajout de mémantine au donépézil, toujours avec placebo correspondant (protocole factoriel 2 x 2).

Deux critères de jugement primaires sont choisis : l'évolution au score MMSE standardisé (seuil de modification d'importance clinique minimale de 1,4 points) et l'évolution au score Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS) (seuil de 3,5 points). Ces seuils d'importance clinique minimale sont basés sur un écart-type de 0,4 pour les résultats initiaux des 127 premiers participants ; il ne s'agit donc pas réellement d'un seuil de pertinence clinique correctement évalué. Seule la poursuite du donépézil permet, versus placebo, d'empêcher une dégradation du MMSE ou une aggravation du BADLS (= score plus élevé) cliniquement pertinente. Echec donc pour la mémantine ou pour l'association de la mémantine au donépézil. Il faut cependant noter une moindre détérioration temporaire (à 30 semaines) du MMSE sous cette association versus donépézil seul et aussi que c'est dans le groupe mémantine seule qu'il y a le plus d'arrêts de traitement (20%).

Pour le critère secondaire score au Neuropsychiatric Inventory, l'association des 2 médicaments est statistiquement plus efficace que les monothérapies.

Commentaire de la rédaction

Les résultats de cette étude ne sont donc pas beaucoup plus convaincants que l'ensemble de la littérature à propos des médicaments contre la maladie d'Alzheimer.