

Effets de l'association de la Sulbutiamine à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase dans les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer

H. OLLAT⁽¹⁾, B. LAURENT⁽²⁾, S. BAKCHINE⁽³⁾, B.-F. MICHEL⁽⁴⁾, J. TOUCHON⁽⁵⁾, B. DUBOIS⁽⁶⁾
et les centres investigateurs

Effects of the association of Sulbutiamine with an acetylcholinesterase inhibitor in early stage and moderate Alzheimer disease

Summary. *The efficacy of the inhibitors of acetylcholinesterase in Alzheimer's Disease (AD) is moderated and some patients do not respond to these treatments. Sulbutiamine potentializes cholinergic and glutamatergic transmissions, mainly in hippocampus and prefrontal cortex. This multicentric, randomized and double-blind trial evaluates the effects of the association of sulbutiamine to an anticholinesterasic drug in cognitive functions in patients with AD at an early stage (episodic memory, working memory, executive functions, attention). Patients had first donepezil (D) or sulbutiamine (S) during three months. During this period, only attention improved in both groups. During the three following months, a placebo (P) in patients D and donepezil in patients S were added. Compared to entry results, episodic memory decreased in group D + P but improved in group S + D. At the same time the improvement of attention persisted in both groups. Daylife activities only improved in group S + D. In conclusion sulbutiamine can be an adjuvant to treatment in early stage and moderate AD by anticholinesterasic drugs.*

Key words : Alzheimer disease ; Attention disorders ; Executive disorders ; Memory disorders ; Sulbutiamine.

Résumé. *L'efficacité des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer (MA) est modérée et certains patients ne répondent pas à ces traitements. La sulbutiamine (S) potentialise les transmissions cholinergique et glutamatergique principalement au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal. Cette étude multicentrique, randomisée et en double-aveugle, évalue les effets de l'association de la sulbutiamine à un anticholinestérasique dans la MA débutante. Pendant trois mois, les patients ont reçu du donépézil (D) ou de la sulbutiamine. Dans cette période seule l'attention s'est améliorée, dans les deux groupes. Pendant les trois mois suivants, on a ajouté un placebo chez les patients D et du donépézil chez les patients S. Par rapport aux résultats à l'inclusion, la mémoire épisodique s'est détériorée dans le groupe D + P et améliorée dans le groupe S + D. Parallèlement, l'amélioration de l'attention a perduré dans les deux groupes, et les fonctions exécutives et les activités de la vie quotidienne ne se sont améliorées que dans le groupe S + D. En conclusion, la sulbutiamine pourrait être un adjuvant des traitements classiques de la MA légère et modérée.*

Mots clés : Maladie d'Alzheimer ; Sulbutiamine ; Troubles attentionnels ; Troubles exécutifs ; Troubles mnésiques.

(1) Association pour la Neuro Psycho Pharmacologie, 25, rue de la Plaine, 75020 Paris.

(2) Service de Neurologie, Hôpital Bellevue, 42055 Saint-Étienne.

(3) Service de Neurologie et EA Inserm 3797, Hôpital Maison Blanche, 51092 Reims.

(4) Unité de Neurologie Comportementale, Hôpital Sainte-Marguerite, 13274 Marseille.

(5) Unité de Neurologie Comportementale, Centre Gui de Chauliac, 34295 Montpellier.

(6) Unité INSERM U610 et Fédération de Neurologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris.

Travail reçu le 1^{er} janvier 2006 et accepté le 1^{er} mars 2007.

Tirés à part : H. Ollat (à l'adresse ci-dessus).

INTRODUCTION

Les traitements actuels de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légère et modérée visent à réduire le déficit cholinergique consécutif à l'atteinte du noyau basal de Meynert, via l'inhibition de l'acétylcholinestérase : le donépézil (Aricept®), la rivastigmine (Exelon®) qui inhibe également la butyrylcholinestérase, et la galamantine (Reminyl®) qui de plus potentialise les effets de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques. Globalement ces traitements stabilisent le fonctionnement cognitif puis ralentissent son déclin. Néanmoins leurs effets sont hétérogènes, certains patients s'améliorant au début du traitement et d'autres ne répondant pas au traitement (par exemple : 7, 15, 17).

La sulbutiamine (Arcalion®) est utilisée dans les états d'inhibition psychique ou physique, marqués par une baisse de l'activité, une apathie. C'est un précurseur de la thiamine, qui joue un rôle majeur dans la disponibilité des coenzymes nécessaires à la synthèse de l'acétylcholine (3).

Les premières études menées chez le rongeur ont montré qu'elle améliore la rétention mnésique, qu'elle facilite la recapture de la choline dans l'hippocampe, et qu'elle augmente le nombre des récepteurs muscariniques cérébraux, notamment dans l'hippocampe et le cortex préfrontal (9, 13). Des études plus récentes ont confirmé ses effets promnésiants (4) et montré qu'elle stimule également les transmissions glutamatergique et dopaminergique dans le cortex préfrontal (19).

Ainsi chez les patients alzheimeriens, la sulbutiamine pourrait potentialiser les effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, améliorer les fonctions cognitives dépendantes du cortex préfrontal (attention, mémoire de travail, organisation des réponses comportementales...) et agir sur l'apathie. Une étude pilote multicentrique a été menée dans cette hypothèse.

MÉTHODOLOGIE

Critères d'inclusion

Les patients sont recrutés dans des consultations neurologiques, selon les critères suivants :

- âge de 50 à 80 ans ;
- maladie d'Alzheimer (MA) probable selon les critères NINCDS-ADRDA (12), peu évoluée (score MMSE (11) supérieur à 20 et inférieur à 26) et non traitée ;
- score modifié de Hachinski (18) inférieur à 4 ;
- présence d'un(e) aidant(e) capable de coopérer dans tous les aspects de l'étude.

Ne peuvent participer des patients avec :

- une démence possiblement imputable à d'autres causes qu'une MA (maladie cérébrovasculaire, carence en vitamine B12, alcoolisme...) ;
- un épisode dépressif majeur, selon les critères du DSM IV (1), avec un score MADRS (14) supérieur à 20.

Lorsque les patients reçoivent des traitements susceptibles d'agir sur les fonctions cognitives (anticholinergiques,

antihypertenseurs centraux, barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques...) une période de wash-out, de 2 à 4 semaines selon les traitements, précède l'essai.

Traitements

Les patients sont randomisés en deux groupes pour être traités en double aveugle pendant 6 mois.

Le groupe D + P reçoit d'abord du donépézil pendant trois mois (5 mg/jour le premier mois, puis 10 mg/jour). Ensuite s'y ajoute un placebo pendant les 3 mois suivants.

Le groupe S + D reçoit d'abord de la sulbutiamine pendant trois mois (400 mg/jour le premier mois, puis 600 mg/jour). Puis s'y ajoute le donépézil (5 mg puis 10 mg/jour).

Le donépézil devant être administré le soir et la sulbutiamine le matin et à midi, un placebo est délivré aux horaires sans traitement actif afin de respecter le double aveugle.

Les seuls traitements psychotropes concomitants autorisés sont les antidépresseurs non tricycliques, les benzodiazépines (à une dose ne dépassant pas l'équivalent de 10 mg de diazépam/jour) et les hypnotiques de type zolpidem et zopiclone (au maximum un comprimé/jour).

Critères d'évaluation

- Un bilan cognitif est réalisé par un(e) neuropsychologue à l'entrée puis à 3 et 6 mois :
 - mémoire épisodique verbale : test rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) (20), à savoir 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes, dont la procédure fait qu'on s'assure d'abord que les mots présentés sont bien encodés et que cet encodage est bien sémantique. Puis viennent immédiatement trois rappels libres, un rappel indicé par la catégorie sémantique pour les mots non récupérés et la reconnaissance des mots appris parmi des distracteurs. Finalement l'épreuve s'achève par un rappel différé, libre et indicé ;
 - mémoire de travail : empan auditivo-verbaux et partie reconnaissance du test de rétention visuelle de Benton (2) ;
 - mémoire sémantique et attention : fluence verbale (6) ;
 - fonctions exécutives : *Trail Making Test* (TMT, parties A et B) (16) sous-test Code de la WAIS-R (21) ;
 - attention soutenue : test d2 (5).
- S'y ajoutent
 - l'échelle d'évaluation des difficultés cognitives de la vie quotidienne de Mac Nair dans sa version française à 26 items (10), remplie par le patient et son aidant. Cette échelle consiste en des phrases décrivant des difficultés que chacun peut rencontrer dans la vie de tous les jours et concernant l'attention/concentration, le langage, les praxies, la mémoire des faits récents et anciens, et l'orientation dans le temps et l'espace. Le sujet code la fréquence du symptôme décrit de « jamais » (coté 0) à très souvent (coté 4) ;

– l'item « apathie-indifférence » de l'Inventaire Neuropsychiatrique (8) évaluée par le clinicien.

Populations

83 patients ont été recrutés, dont 43 dans le groupe D + P et 40 dans le groupe S + D. Ces deux groupes sont

comparables pour les données démographiques (*tableau I*), les comorbidités et les traitements reçus (*tableau II*), ainsi que les résultats du bilan d'entrée, à l'exception des rappels indicés, immédiat et différé, légèrement plus faibles dans le groupe S + D (résultats non présentés).

TABLEAU I. — Populations à l'entrée / Données démographiques, Scores MMSE et MADRS.

	Groupe D + P		Groupe S + D	
Nombre de patients	43		40	
Sex ratio (H/F)	19/24		16/24	
Âge (ans)	75,7	0,7	73,6	1,0
Niveaux d'études				
– Primaire sans diplôme	7	16,3 %	7	17,5 %
– Primaire avec diplôme	20	46,5 %	16	40 %
– Premier cycle secondaire	8	18,6 %	10	25 %
– Diplôme niveau première	0	0 %	0	0 %
– Baccalauréat	4	9,3 %	4	10 %
– Diplôme d'études supérieures	4	9,3 %	3	7,5 %
Catégories socioprofessionnelles				
– Agriculteurs	4	9,3 %	2	5,3 %
– Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	11	25,6 %	9	23,7 %
– Cadres, professions intellectuelles	8	18,6 %	7	18,4 %
– Professions intermédiaires	3	7,0 %	4	10,5 %
– Employés	14	32,6 %	7	18,4 %
– Ouvriers	2	4,7 %	6	15,8 %
– Chômeurs	1	2,3 %	2	5,3 %
– Autres	0	0 %	1	2,6 %
Score MMSE	23,3	0,2	23,1	0,2
Score MADRS	5,3	0,2	5,1	0,7

TABLEAU II. — Populations à l'entrée – Comorbidités et traitements reçus.

	Groupe D + P n = 43	Groupe S + D n = 40
Comorbidités		
Hypertension artérielle	14	15
Coronaropathie	4	3
Arythmie cardiaque	3	4
Hyperlipidémie	9	7
Diabète	4	3
Dépression	8	11
Dysthymie	1	0
Psychose maniaco-dépressive	1	0
Anxiété généralisée	5	4

TABLEAU II (suite). — Populations à l'entrée – Comorbidités et traitements reçus.

	Groupe D + P n = 43	Groupe S + D n = 40
Traitements associés		
Antihypertenseurs	14	15
Antiagrégants plaquettaires	10	12
Antiarythmiques	3	4
Hypolipidémiants	9	7
Hypoglycémiant	4	3
Antidépresseurs	9	11
Anxiolytiques	4	3
Hypnotiques	2	3
Aucun traitement	6	3

Les effets des traitements ont été évalués sur les populations per protocole, en comparant les résultats à l'entrée, à trois mois et à six mois. Le test *t* de Student a été utilisé et le risque de première espèce a été fixé à 5 %.

L'étude a été menée en accord avec les principes d'Hel-sinki. Le protocole en a été approuvé par le CCPRB du CHU de la Pitié-Salpêtrière (Paris) et tous les patients ont donné leur consentement écrit.

RÉSULTATS

Les effets du traitement à 3 mois

Au terme de la première période les évolutions significatives concernent la mémoire épisodique et les fonctions exécutives. Deux sont positives :

- dans le groupe Donépézil : une augmentation de 14 % du nombre total de réponses au test d2, résultant seulement de l'augmentation du nombre de bonnes réponses, d'où une diminution du pourcentage d'erreurs ;
- dans le groupe Sulbutiamine : une réduction de 11 % du temps mis pour réaliser la partie A du TMT (*tableau III*).

Les effets du traitement à 6 mois

Par rapport aux résultats à l'entrée, les performances aux épreuves de fluence verbale, d'empans auditivo-verbaux, de rétention visuelle de Benton ainsi que le score d'apathie n'ont pas significativement évolué dans les deux groupes (*tableau IV*).

Dans le groupe D + P, on retrouve un déclin des rappels indicés, immédiat et différé, en mémoire épisodique, ainsi qu'une amélioration de l'attention soutenue (test d2).

Dans le groupe S + D, on observe une amélioration des rappels libres – immédiat et différé – en mémoire épiso-

dique, ainsi qu'une amélioration des fonctions exécutives (TMT-B et sous-test Code de la WAIS-R). Parallèlement les difficultés cognitives dans la vie quotidienne, telles que l'ont évalué l'aidant, ont diminué.

Tolérance du traitement et sorties d'essais

Dans le groupe D + P, 19 patients ont signalé des effets indésirables de type digestif pendant l'une et/ou l'autre période de l'étude. Le traitement a dû être interrompu dans 4 cas.

Dans le groupe S + D, 3 patients ont présenté pendant la première période des effets indésirables de type céphalées/insomnie qui ont justifié un arrêt du traitement dans 2 cas. Après l'introduction du donépézil (deuxième période) des troubles digestifs sont apparus chez 8 autres patients, et le traitement a dû être interrompu dans 4 cas.

D'autres sorties d'essais (5 dans le groupe D + P et 2 dans le groupe S + D) résultent d'une mauvaise observance au traitement et/ou du refus du patient à continuer l'étude.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Les résultats sont en accord avec l'hypothèse initiale : l'association de la sulbutiamine à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase peut apporter un bénéfice supplémentaire chez les patients alzheimeriens au début de leur maladie. Ce bénéfice concerne la mémoire épisodique et les fonctions exécutives, ce qui suggère qu'il résulte des effets de la sulbutiamine sur le cortex préfrontal, et il est associé à une réduction des difficultés de la vie quotidienne, dont on sait l'importance dans le fardeau de l'aidant(e).

Parallèlement, la sulbutiamine est bien tolérée chez ces patients âgés avec de nombreux traitements et comorbidités associés.

TABLEAU III. — Résultats significatifs à trois mois (moyennes ± ESM).

		Donépézil (a)				Sulbutiamine (a)				
		M0		M3		M0		M3		
RL/RI – 16										
Rappels libres	immédiats (/48)	10,8	0,8	11,0	1,1	8,7	1,0	9,2	1,0	
Rappels indicés	immédiats (/48) ^(b)	22,3	1,9	<i>16,8</i>	<i>1,3</i>	18,7	1,4	<i>16,1</i>	<i>1,6</i>	
Rappel libre	différé (/16)	3,1	0,5	3,5	0,5	2,5	0,5	2,9	0,5	
Rappel indicé	différé (/16) ^(b)	7,7	0,4	<i>5,9</i>	<i>0,5</i>	6,6	0,5	<i>5,0</i>	<i>0,5</i>	
TMT / partie A										
Temps en secondes		78,1	8,4	72,6	7,0	85,5	6,6	73,9	6,4	
Test d2										
Nombre total de réponses		238,6	21,7	<i>270,5</i>	<i>18,7</i>	265,8	18,2	271,9	20,9	
Nombre de bonnes réponses		198,9	18,7	<i>234,1</i>	<i>16,7</i>	216	14,6	221,0	15,4	
Pourcentage d'erreurs		20,1	2,5	<i>14,0</i>	<i>1,6</i>	18,1	2,0	16,6	2,4	

a) Les scores à trois mois en italiques sont significativement différents des scores à l'entrée ($p < 0,05$).

b) Les scores à l'entrée sont différents entre les deux groupes.

TABLEAU IV. — Résultats significatifs à 6 mois (moyennes ± ESM).

		Donépézil + Placebo (a)				Sulbutiamine + Donépézil (a)			
		M0		M6		M0		M6	
RL/RI – 16									
Rappels libres	immédiats (/48)	10,7	0,9	11,7	1,2	8,8	1,0	<i>10,3</i>	<i>1,1</i>
Rappels indicés	immédiats (/48)	21,6	1,0	<i>18,8</i>	<i>1,4</i>	18,8	1,6	19,2	1,4
Rappel libre	différé (/16)	2,9	0,5	3,4	0,6	2,4	0,5	3,4	<i>0,6</i>
Rappel indicé	différé (/16)	7,5	0,5	<i>6,4</i>	<i>0,5</i>	6,7	0,5	6,8	0,6
TMT / partie B									
Temps en secondes		124,7	13,5	115,8	9,6	140,2	12,3	<i>122,6</i>	<i>11,6</i>
Test d2									
Nombre total de réponses		243,5	22,9	<i>274,5</i>	<i>19,3</i>	273,1	20,1	253,6	18,7
Nombre de bonnes réponses		200,7	18,9	<i>240,5</i>	<i>17,5</i>	215,5	15,7	202,9	16,6
Pourcentage d'erreurs		20,6	2,8	<i>11,9</i>	<i>1,6</i>	18,6	2,1	16,4	2,1
Sous-test Code de la WAIS-R									
Nombre d'items corrects		23,0	1,9	23,1	1,8	20,6	1,4	<i>22,5</i>	<i>1,7</i>
Échelle de Mac Nair (aidant)		45,2	2,8	43,2	3,2	48,0	2,4	<i>43,9</i>	<i>2,8</i>

a) Les scores à six mois en italiques sont significativement différents des scores à l'entrée ($p < 0,05$).

Ces premières données encourageantes pourraient être confirmées par des travaux à plus large échelle.

Références

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Edition). American Psychiatric Association. USA : Washington DC, 1994.
- BENTON AL. The Revised Visual Retention Test (4th Edition). New York : Psychological Corporation, 1974.
- BETTENDORFF L, WEEKERS L, WINS P *et al.* Injection of Sulbutiamine induces an increase in thiamine triphosphate in rat tissues. *Biochem Pharmacol* 1990 ; 40 (11) : 2557-60.
- BIZOT JC, HERPIN A, POTHION S *et al.* Chronic treatment with Sulbutiamine improves memory in an object recognition task and reduces some amnesic effects of dizocilpine in a spatial delayed-non-match-to-sample task. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005 ; 29 (6) : 928-35.
- BRICKENKAMP R. Test d2 : Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Handanweisung, 7th ed) [Test d2 : Concentration-Endurance-Test : Manual, 5th ed.] Göttingen : Verlag für Psychologie Dr Hogrefe CJ ; 1981.
- CARDEBAT D, DOYON B, PUEL M *et al.* Évocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux. Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurol Belg* 1990 ; 90 : 207-17.
- COREY-BLOOM J, ANAND R, VEACH J. For the ENA 713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998 ; 1 : 55-65.
- CUMMINGS JL, MEGA M, GRAY K *et al.* The Neuropsychiatry Inventory : Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994 ; 44 : 2308-14.
- DU BOITESSELIN R, HUN M. Étude histochimique de l'imprégnation des formations cérébrales après administration de sulbutiamine. *Synthèse Med* 1985 ; 309 : 11-2.
- DEROUESNÉ C, De ALBERTO MJ, BOYER P *et al.* Empirical evaluation of the cognitive difficulties scale for the assessment of memory complaints in general practice. Study of 1 628 cognitively normal subjects aged 45-75 years. *Int J Geriatr Psychiatric* 1993 ; 8 : 599-607.
- FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, McHUGH PR. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 ; 12 : 189-98.
- McKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer' disease. *Neurology* 1984 ; 34 : 39-44.
- MICHEAU J, DURKIN TP, DESTRACE C *et al.* Chronic administration of Sulbutiamine improves long term memory formation in mice ; possible cholinergic mediation. *Pharmacol Biochem Behav* 1985 ; 23 (2) : 195-8.
- MONTGOMERY SA, ASBERG M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979 ; 134 : 382-9.
- RASKIN MA, PESKIND ER, WESSEL T *et al.* Galantamine in AD. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000 ; 54 : 2261-8.
- REITAN RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958 ; 8 : 271-6.
- ROGERS SL, FARLOW MR, DOODY RS *et al.* A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998 ; 50 : 136-45.
- ROSEN WG, TERRY RD, FULD PA *et al.* Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980 ; 7 : 486.
- TROVERO F, GOBBI M, WEIL-FUGGAZA J *et al.* Evidence for a modulatory effect of sultubiamine on glutamatergic and dopaminergic cortical transmissions in the rat brain. *Neurosci Lett* 2000 ; 292 (1) : 49-53.
- VANDERLINDEN M, COYETTE F, POITRENAUD J *et al.* L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In : Van der Linden M, et le GREMEM (eds). L'évaluation des troubles de la mémoire. Marseille : Solal, 2004 : 25-47.
- WECHSLER D. WAIS-R manual. New-York : Psychological Corporation, 1981.